



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**“DESARROLLO NEURONAL DEL NÚCLEO DEL FASCÍCULO SOLITARIO DE  
RATAS DESNUTRIDAS DURANTE LOS PERÍODOS PRENATAL Y  
NEONATAL.”**

**TESIS  
Que para obtener el Grado de Maestra en Ciencias  
(Neurobiología)**

**PRESENTA:**

**LEF. María Diana Lorena Rubio Navarro**

**Asesor: Dr. Manuel Salas Alvarado**

**Juriquilla, Querétaro**

**2005**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el apoyo del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, Querétaro para la realización de esta tesis.

Tesis realizada con el apoyo parcial de la DGAPA/UNAM, proyecto IN205300, IN 210903 e IN215804.

Agradezco el apoyo del CONACyT por la beca No. 171332 que me otorgó para realizar los estudios de Maestría en Ciencias, UNAM.

Mi Agradecimiento a María del Carmen Torrero, Mirelta Regalado y Nidia Hernández por su apoyo generoso en la realización de esta tesis.

También agradezco el apoyo de Ma. del Pilar Galarza Barrios, Leonor Casanova Rico y Martín García Servin por su apoyo para la realización de esta tesis.

Un agradecimiento especial a María del Carmen Vázquez Rodríguez que me ayudó en los trámites durante mi posgrado.

A mi Jurado: Dr. Ismael Gutiérrez, Dra. Teresa Morales, Dr. León Cintra y Dr. Manuel Salas, por sus valiosos comentarios, críticas y sugerencias.

A mis cotutores: Dra. Sofía Díaz y Gina Quirarte que me brindaron su confianza y apoyo durante la realización de la tesis.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Agradecimientos.....	v
Dedicatorias.....	vi
<b>I INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
2.1.-Desarrollo del sistema nervioso.....	4
2.2.- Relación madre cría.....	5
2.3.-Comunicación a través de la vía gustativa.....	6
2.4.-Desarrollo general del tallo cerebral.....	8
2.5.-Ubicación anatómica del núcleo del fascículo solitario (NFS).....	11
2.6.-Características funcionales del NFS.....	12
a) Porción gustativa rostral del NFS (NFSr).....	13
b) Subdivisiones del NFSr y neurotransmisores.....	13
c) Tipos de neuronas que conforman al NFSr.....	16
d) Neurogénesis del NFS en la rata.....	18
e) Aferencias y proyecciones del NFS.....	19
2.7.- Efectos de la desnutrición perinatal.....	21
<b>III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>23</b>
<b>IV HIPÓTESIS.....</b>	<b>24</b>
<b>V OBJETIVOS: General y Específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>VI MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
1. Animales.....	25
2. Procedimiento de desnutrición perinatal.....	25
a) Grupo desnutrido (GD).....	25
b) Grupo rehabilitado (GR).....	26
c) Grupo control (GC).....	26

3. Desarrollo físico de las crías.....	26
4. Procedimiento histológico.....	26
5. Análisis morfométrico.....	27
6. Análisis estadístico.....	28
<b>VII RESULTADOS</b> .....	30
1.1.-Alteraciones producidas por la desnutrición sobre el desarrollo físico.....	30
a) Peso corporal y cerebral.....	30
b) Apertura de meatos auditivos externos.....	32
c) Apertura de párpados.....	33
1.2.- Efectos producidos sobre el desarrollo del soma neuronal .....	35
a) Neuronas fusiformes.....	35
b) Neuronas multipolares grandes.....	35
c) Neuronas multipolares pequeñas.....	35
1.3.- Efectos producidos sobre la extensión dendrítica.....	37
a) Neuronas fusiformes.....	37
b) Neuronas multipolares grandes.....	37
c) Neuronas multipolares pequeñas.....	39
d) Neuronas ovoides grandes.....	39
e) Neuronas ovoides pequeñas.....	40
1.4.- Efectos producidos sobre el número de órdenes dendríticos.....	43
a) Neuronas fusiformes.....	43
b) Neuronas multipolares grandes.....	43
c) Neuronas multipolares pequeñas.....	44
d) Neuronas ovoides grandes.....	44
e) Neuronas ovoides pequeñas.....	45
<b>VIII DISCUSIÓN</b> .....	48
<b>IX CONCLUSIONES</b> .....	56
<b>X REFERENCIAS</b> .....	57
<b>XI ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	72

## RESUMEN

Los recién nacidos de especies de mamíferos que nacen con una marcada inmadurez sensorial para la comunicación con su madre utilizan básicamente los canales somatosensorial, olfatorio y gustativo. Este último canal tiene gran relevancia, ya que al nacimiento se tienen tanto los receptores como con las vías para la discriminación de los sabores y la expresión facial asociada a ellos.

Debido que no se conoce cuales puedan ser las alteraciones neuronales en estructuras del tallo cerebral que integran la información gustativa asociadas a la desnutrición perinatal, en esta tesis se estudiaron las características de las neuronas rostrales del núcleo del fascículo solitario rostral (NFSr) asociadas a la integración gustativa en la rata Wistar de 12, 20 y 30 días de edad. Se utilizaron tres grupos, uno de ellos el grupo control (GC), crías alimentadas por madres gestantes normales, y después del parto intercambiando cada 12h a madres lactantes normales en la camada. El grupo desnutrido (GD) se obtuvo reduciendo la ingesta materna al 50 % del día G6 al G12 y aumentándola al 70% del G13 al G19 y al 100% del G20 al G21. La desnutrición postparto de las crías se continuó alternando cada 12h a una madre ligada de sus conductos galactóforos y 12h a una madre lactante normal en la camada. El grupo rehabilitado (GR), que se desnutrió únicamente durante la gestación como el GD, después del parto se le trató como al GC. El intercambio de nodrizas entre las camadas minimiza los efectos de privación sensorial causados por la desnutrición y la separación materna. Bajo anestesia general se sacrificó a las crías de los distintos grupos en los días 12, 20 y 30 de edad, procesándose los tallos cerebrales por el método de Golgi-Cox. En neuronas completas multipolares, ovoideas y fusiformes del NFSr se cuantificó el número de ramas dendríticas, la extensión de las mismas, y el área, perímetro, diámetro mayor y factor de forma del soma neuronal mediante un analizador de imágenes. Los resultados indicaron en lo general que las neuronas del NFSr del GD, redujeron el número de sus ramas dendríticas distales y su extensión con menores efectos sobre el soma neuronal. Las neuronas del GR modificaron el número de sus ramas, aunque su extensión fue significativamente mayor que el de los GC y GD sin cambios importantes en los parámetros del cuerpo celular. Los hallazgos sugieren que la restricción perinatal de alimento,

afectó esencialmente el desarrollo del árbol dendrítico alterando posiblemente los procesos de integración de la información gustativa lingual. Paralelamente, que la rehabilitación de alimento y sensorial materna desencadena un cambio plástico dendrítico que pudiera ser relevante para ajustar la función gustativa. Finalmente, por el hecho de ser la desnutrición perinatal un estrés fisiológico y que el NFS participa en la integración de la respuesta hacia estímulos hostiles, los hallazgos de hipoplasia neuronal aquí descritos podrían relacionarse parcialmente con la influencia del estrés perinatal.

iv

## **ABSTRACT**

Newborns of altricial species maintain wide communication with their mother by using somatosensory, olfactory and gustatory channels. In this regard, taste

sensitivity is relevant because both receptors as afferent pathways to discriminate and promote gustofacial responses are already operating at birth. Because, there is a lack of information on the effects provoked by perinatal food restriction upon gustatory neuronal brain stem structures, the aim of this study was to characterize the neuronal alteration produced in the solitary tract nucleus rostral portion (STNr) of undernourished neonatal Wistar rats. Perinatal undernutrition (UG) was performed by giving to the pregnant mother 50% of food intake from gestational days G6 to G12, 70% from G13 to G19, and 100% from G20 to G21. After birth undernutrition was continued by alternating nipple ligated and non-ligated lactating mothers every 12h between 2 litters from postnatal days 1 to 30. Controls (CG), were rats nursed by normally fed pregnant mothers followed by alternating every 12h two well-fed lactating dams between litters. The nutritional rehabilitated group (RG) was integrated with animals prenatally underfed as the UG rats and neonatally treated as the CG rats. The cross-fostering procedure minimizes sensory deprivation associated to undernutrition and maternal separation maneuvers. Under ether anesthesia subjects of 12, 20 and 30 days of age of all experimental groups were sacrificed and slices of the brain stem were processed with the Golgi-Cox procedure. In complete multipolar, ovoids and fusiform STNr neurons the number and extension of dendritic branches and the area, perimeter, major axis and factor form of perikarya were measured with the aid of an image digitizing system. Data indicated that in neurons of the UG, a general reduction in the number and extension of dendrites with little effects upon soma measurements were obtained. By contrast, in neurons of the RG rats the number of dendrites was not affected although the dendritic extension compared with the GC and UG subjects were significantly increased. Current data suggest that perinatal undernutrition triggers a plastic morphological change to reorganize the neural STNr substrate. Taken together these findings suggest that perinatal food restriction early in life possibly interferes with the neuronal gustatory integrative processes underlying taste discrimination capabilities. Finally, being perinatal undernutrition a powerful stressor influence and the STN a part of a complex neuronal system underlying stress responses, the neuronal alterations here obtained may be partly related to the possibly noxious influence of the physiological stress associated to perinatal food restriction.



## I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo del Sistema Nervioso es un proceso complejo que involucra la organización y diferenciación celular, que está influenciada por la información genética y por factores epigenéticos.

Con el cierre del tubo neural, la actividad mitótica celular a nivel del neuroporo anterior se forma el encéfalo y del resto del tubo se origina la médula espinal. En la futura región cefálica aparecen tres prominencias primarias prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. Posteriormente, el prosencéfalo da lugar al diencefalo y el telencefalo. Del mesencéfalo se deriva el cerebro medio y de las estructuras del romboencéfalo se origina el tallo cerebral (Netter, 1994). Estas estructuras se desarrollan y organizan principalmente durante la etapa prenatal continuando con su desarrollo posnatalmente y en número menor otras lo inician posnatalmente.

Los mamíferos son especies que dependen en diferente grado del cuidado materno ya que no han completado el desarrollo de su sistema nervioso central y para su estudio se han dividido en dos grandes grupos los altriciales y los precociales. Al momento de nacer las especies precociales tienen un alto nivel de desarrollo del SNC, por el contrario las especies altriciales alcanzan un grado menor de éste, teniendo cierta inmadurez sensorial y motora y siendo altamente dependientes del cuidado materno para completar el desarrollo de su cerebro.

La rata de laboratorio ha sido una especie de gran utilidad para el estudio de los procesos de desarrollo y maduración cerebral por ser un mamífero altricial y por las ventajas que ofrece su manejo experimental. Durante el período neonatal de la rata, la comunicación entre las crías y su madre está bastante restringida, por la notable inmadurez morfológica y funcional. En efecto el recién nacido tendrá que depender de su sensibilidad somestésica, olfatoria y gustativa para la comunicación con la madre y poco de la auditiva y la visual, que en esa etapa del desarrollo tienen un escaso nivel de maduración.

La comunicación utilizando la información somatosensorial es esencial para promover los procesos de maduración y la función cerebral de los recién nacidos. En este contexto, los experimentos de restricción o de exceso de estimulación somática y sensorial muestran que el substrato neuronal, la capacidad para generar corriente eléctrica cerebral y la expresión de la conducta muestran claras alteraciones en su desarrollo (Harlow, 1962; Salas y Cintra, 1973; Suchecki y col., 1993; Fleming y col., 1999). Por otro lado, el contacto físico de las crías con el cuerpo de la madre o la estimulación cutánea suave con un cepillo de pelo fino sobre su piel, modifica la frecuencia cardíaca y la respuesta al estrés de las crías generada por la separación materna (Richardson y col., 1987; Schanberg y Field, 1987; Francis y col., 1999).

Por otros estudios se sabe que los neonatos utilizan la vía olfatoria para la comunicación con la madre, ya que desde las primeras horas posparto tienen preferencia por el olor proveniente de la madre y del ambiente del nido con respecto a olores que no son familiares, considerándose lo anterior como un equivalente del fenómeno de la impronta de especies precociales (Salas y col., 1969; Schapiro y Salas, 1970). Asimismo, las crías son atraídas por feromonas liberadas en el tejido perimamario materno como una guía para localizar los pezones y propiciar su nutrición (Teicher y Blass, 1976, 1977). El mecanismo opuesto de generación de feromonas en el área anogenital de los recién nacidos, para desencadenar el lamido de la madre hacia la región anogenital de sus crías, también ha sido un mecanismo exitoso de comunicación entre la madre y su progenie (Brouette-Lahlou y col., 1991).

Con respecto a la participación del gusto en la comunicación del recién nacido con la madre, la información que se tiene aún es escasa y no ha sido posible determinar en que magnitud el recién nacido lo utiliza para interactuar con su

medio circundante. Por el momento, se sabe que los elementos de la vía gustativa desde los receptores hasta las estaciones de relevo, ya tienen un desarrollo bastante avanzado al momento del nacimiento (Blass y col., 1979; Kehoe y Blass, 1985). Paralelamente, que los reflejos gustofaciales en el recién nacido pueden provocarse con toda certidumbre por la aplicación de sustancias con sabor dulce, ácido y amargo, con provocación de gesticulaciones diversas que aún no están bien caracterizadas en el modelo de la rata tanto normal como la desnutrida (Steiner, 1979).

La restricción de alimento y el retardo en la maduración sensorial durante las etapas pre y postnatal de la rata del laboratorio, tienen severas repercusiones tanto en la organización estructural de aquellos substratos neuronales que están en fase de crecimiento, así como en el desarrollo de su función (Salas, 1972; Levitsky y Barnes, 1972; Salas y col., 1991; Morgane y col., 1993; Loranca y col., 1999; Regalado y col., 1999; Torrero y col., 2000). Particular relevancia para este estudio tiene la caracterización del daño citoarquitectónico a nivel de alguno de los relevos de la vía gustativa, de los que se desconoce cuáles son y en qué magnitud son afectados por la desnutrición perinatal. Para tal fin, se utilizará el modelo de las neuronas rostrales del núcleo del fascículo solitario (NFSr), que forman parte de una de las estaciones de relevo más importantes de la información gustativa y visceral a nivel del tallo cerebral. Asimismo, si las alteraciones en el substrato neuronal que se verifiquen bajo condiciones de desnutrición, guardan correlación con los distintos niveles de estimulación sensorial provenientes de la madre, que pueden influir en el desarrollo del NFSr en los distintos grupos experimentales incluidos en el estudio.

## **II. ANTECEDENTES**

### **2.1 Desarrollo del sistema nervioso**

La formación del sistema nervioso es un proceso complejo que involucra la organización y diferenciación celular, que está influenciada por la información genética y por factores epigenéticos. Diferentes fenómenos son los que dan lugar a la formación del sistema nervioso. La neurogénesis, la gliogénesis y la mielinización, así como la migración de las neuronas a sus lugares definitivos en el sistema nervioso, y la especialización celular que incluyen fenómenos que se suscitan tiempo después de que las células han llegado a su lugar definitivo. Asimismo, como resultado de la organización celular local surgen determinados patrones de arborización, extensión dendrítica y formación de circuitos neuronales en las diferentes estructuras que conforman el sistema nervioso. La muerte celular programada también es un fenómeno que está involucrado en la formación adecuada del sistema nervioso, y finalmente la formación de sinapsis y liberación de los neurotransmisores adecuados en respuesta a patrones de estímulos organizados en tiempo y espacio (Coleman, 1990).

Con el cierre del tubo neuronal en el día 10.5 gestacional aproximadamente y la parte posterior un días más tarde, la actividad mitótica celular en el neuroporo anterior forma el encéfalo y del resto del tubo se origina la médula espinal. En la futura región cefálica aparecen tres prominencias primarias prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. Posteriormente, el prosencéfalo da lugar al diencefalo y telencefalo. Del mesencéfalo se deriva el cerebro medio y de las estructuras del romboencéfalo se origina el tallo cerebral (Netter, 1994). Estas estructuras se van a desarrollar y organizar principalmente durante la etapa prenatal y continúan con su desarrollo postnatalmente y otras que van a iniciar su desarrollo postnatalmente.

Dependiendo de la especie al momento del nacimiento el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) ha alcanzado un cierto nivel de organización. El SNC de las especies precociales tienen un alto nivel de desarrollo mientras que, por el contrario, las especies altriciales alcanzan un menor grado de desarrollo mostrando una gran

inmadurez sensorial y motora y una gran dependencia del cuidado materno para completar su desarrollo cerebral.

La rata ha sido una especie de gran utilidad para conocer los procesos de desarrollo y maduración cerebral por ser una especie altricial, con gestación corta, franca polifetación, por las características de su crecimiento y las ventajas de su manejo experimental. Durante el período neonatal de la rata, la comunicación entre las crías y la madre está bastante restringida, debido a la notable inmadurez morfológica y funcional de las mismas. En efecto, el recién nacido tendrá que depender fundamentalmente de su sensibilidad somestésica, olfatoria y gustativa para la comunicación con la madre y poco de la auditiva y la visual, que en esa etapa del desarrollo tienen un escaso nivel de maduración.

## **2.2 Relación madre cría**

Durante las primeras dos semanas de la vida de la rata, la madre constituye la fuente de estímulos más importante para los recién nacidos. En efecto, las crías nacen con los ojos y oídos sellados por la piel y tejido conectivo, que reducen significativamente el ingreso de estímulos luminosos y acústicos. Estos órganos sensoriales están constituidos por marcadas prominencias faciales que hacen toscas las facciones del recién nacido (Small, 1898). Por tales razones, en esta etapa de la vida la comunicación entre la madre y sus crías se sustenta en el uso de otras modalidades sensoriales como la somestésica, la olfatoria y la gustativa que permiten la supervivencia del recién nacido en el ambiente del nido. Los mecanismos por los que se lleva a cabo esta comunicación, se conocen poco a pesar de su gran relevancia para el desarrollo cerebral y sus funciones.

Durante esta etapa del desarrollo neonatal, la estimulación somatosensorial es esencial para promover los procesos de maduración y la función cerebral de los recién nacidos. Al respecto, los experimentos de restricción o de exceso de estimulación somatosensorial han mostrado que el substrato neural, la conducción del impulso nervioso y la expresión de la conducta muestran claras modificaciones en su desarrollo

(Harlow, 1959; Alberts, 1978; Schanberg y Field, 1987; Van Oers y col., 1993; Suchecki y col., 1993; Ketelslegers y col., 1996; Fleming y col., 1999; González y col., 2001).

Por otro lado, para la comunicación madre crías no son menos relevantes los estímulos olfatorios que desencadenan la actividad de la vía correspondiente desde las primeras horas después de nacimiento. Esta comunicación puede llevarse a cabo por la vía olfatoria que incluye al bulbo olfatorio principal o a través del sistema vomeronasal que comprende al bulbo olfatorio accesorio (Salas y col., 1969; Schapiro y Salas, 1970; Johnston, 1998). En ambos casos se trata de una comunicación que utiliza señales químicas o feromonas que viajando por el aire en distancias cortas, son capaces de unirse a quimiorreceptores olfatorios para desencadenar distintas respuestas tanto en las madres como en las crías. Por ejemplo, en el caso de la madre se secreta una feromona alrededor de sus glándulas mamarias, genitales y en su saliva que es detectada por el recién nacido en la superficie perimamaria para orientarse hacia la fuente de alimentación (Teicher y Blass, 1976, 1977). Por otro lado, las crías secretan otra feromona (propionato de dodecil), a nivel del prepucio (machos) o del clítoris (hembras), que la detecta el sistema olfatorio de la madre, para inducir en ella el lamido anogenital y así liberar periódicamente a las crías de sus excretas y promover su diferenciación gonadal (Moore, 1981; Gubernick y Alberts, 1983; Moore y Chadwick-Diaz, 1986; Brouette-Lahlou y col., 1991).

### **2.3 Comunicación a través de la vía gustativa**

Con relación a la comunicación madre-crías, mediante la sensibilidad gustativa, la información con la que se cuenta aún es fragmentaria y no permite establecer conclusiones definitivas. Sin embargo, el hecho de que el recién nacido ya cuenta con los quimiorreceptores, el substrato nervioso y con los reflejos gustofaciales, permite disponer de un modelo útil para el estudio de las alteraciones morfológicas de estructuras involucradas en la sobrevivencia del recién nacido (Blass y col., 1979; Steiner, 1979).

El substrato neuronal que participa en la regulación de la sensibilidad gustativa se desarrolla durante el período prenatal y los primeros días del período neonatal. Sin embargo, como en el caso del olfato en el feto ya existen rudimentos de función gustativa, a pesar de que las papilas y las vías del gusto aún no han alcanzado su completa maduración. Por otro lado, los estudios electrofisiológicos de los nervios que llevan información gustativa indican que las neuronas gustativas responden a varias sustancias químicas, así como a diferentes concentraciones de las mismas (Mistretta, 1990).

Asimismo, las neuronas gustativas responden con diferentes frecuencias a ciertos sabores y tales frecuencias se incrementan en proporción al grado del desarrollo neuronal. Paralelamente, la duración de la descarga nerviosa en respuesta a la aplicación de un estímulo gustativo se incrementa con respecto a la latencia de las descargas que tienden gradualmente a reducirse (Mistretta, 1990). Finalmente, se tiene información de que los campos sensoriales receptivos cambian en sus dimensiones durante el desarrollo. Así, para las aferentes periféricas el tamaño del campo del receptor se reduce, mientras que el tamaño de los campos en el NFS se incrementa con la edad (Hill y col., 1983).

Desde el punto de vista funcional se ha descrito que la rata recién nacida tiene por lo menos 3 reflejos gustofaciales. Así, un estímulo dulce aplicado en la superficie de la lengua provoca una reacción que posiblemente es de agrado, ya que el recién nacido se lame los labios y mueve la lengua sin mostrar expresión facial de aversión. Por el contrario, la aplicación de un estímulo ácido o amargo provoca una reacción de disgusto con retiramiento de la cabeza, torsión del cuello y movimientos activos de la lengua y apertura de la boca. En cambio, un estímulo salado provoca una respuesta intermedia a las antes mencionadas (Steiner, 1979). Estas respuestas aparecen aún sin que el recién nacido haya tenido la experiencia previa a los sabores. De esta manera, es posible que al nacimiento ya estén funcionando al menos tres mecanismos motores para la expresión facial, a pesar de no haber alcanzado aún su pleno desarrollo.

Es factible que los mecanismos motores y sus conexiones gustativas específicas, se establezcan durante el desarrollo fetal antes de que se genere la experiencia gustativa obtenida por la exposición a los alimentos específicos postparto. Para el caso del conejo recién nacido, se ha planteado una situación similar ya que los gazapos a través de la leche, pueden tener experiencia gustativa con los diversos productos derivados de materiales que la madre ingiere para su alimentación. Así cuando el conejo sea capaz de tener una actividad libre e independiente en su medio ambiente, ya tendrá la información necesaria para expresar sus preferencias y aversiones para los diversos componentes naturales de su dieta, aún sin haber tenido contacto con las plantas y vegetales del alimento que los contienen (Hudson, 1998). Con lo anterior, hay evidencia que permite especular que la vía gustativa puede ser fundamental para permitir la sobrevivencia del recién nacido. Aunque se desconoce como puede establecerse esta comunicación, es posible que sea a través de los reflejos gustofaciales. Se conoce que el circuito nervioso que integra la información gustativa con la facial se encuentra bastante desarrollado al nacimiento y que la desnutrición afecta la respuesta de este circuito (Torrero y col., 2003). Sin embargo, se sabe escasamente de las alteraciones que pueda producir la desnutrición en el NFS que es el primer relevo obligatorio de estímulos sápidos para desencadenar los reflejos gustofaciales, y que pueda estar impactando la degustación y homeostasis del individuo (Krimm y Hill, 1997).

#### **2.4 Desarrollo general del tallo cerebral**

El desarrollo cerebral está determinado tanto por factores genéticos programados como por factores epigénéticos no programados, los cuales dependen de las demandas establecidas por el medio en el que se desarrolla un individuo u organismo. De la interacción de tales factores, durante etapas perinatales, dependerá la capacidad del individuo para organizar el tejido cerebral y regular su funcionamiento (Díaz-Cintra y Ortega, 1988).

Una de las áreas del SNC que se desarrolla tempranamente en la ontogenia es el tallo cerebral. Esta estructura sirve de base para la formación de la mayoría de estructuras y circuitos cerebrales que participan en el control de las funciones básicas como la

respiración y alimentación las cuales son esenciales para la vida del recién nacido (Vincent y Tell, 1999).

En la ontogenia de la rata las estructuras del tallo cerebral también siguen una heterocronía. Así, el tallo cerebral se forma en la gástrula tardía, con el cierre de la parte intermedia del surco neural cuyas células darán origen a la vesícula cerebral media (mesencéfalo) (Jacobson, 1978). De las células germinales periventriculares localizadas en la pared ventricular del romboencéfalo se generan la mayor parte de los precursores neuronales que integran el tallo cerebral.

El tallo cerebral tiene la característica de contar con poblaciones neuronales que forman parte de circuitos complejos que se encargan de regular numerosas funciones dirigidas hacia el medio interno, que son vitales para el individuo durante el período perinatal. También cuenta con los substratos neuroquímicos que son necesarios para la comunicación intercelular y está constituido por neuronas con diferentes características que le permiten adaptar al organismo a las exigencias del medio ambiente.

Los núcleos que lo componen participan en el control de diferentes funciones, bien sea como relevos de información que tiene que integrarse en niveles superiores y que están involucrados en la conducción de impulsos que reciben de los diferentes órganos de los sentidos. Por ejemplo, el NFS participa recibiendo información gustativa que releva a los núcleos involucrados en la motilidad del tubo digestivo, en la secreción de jugos digestivos, en la secreción de saliva entre otras funciones. Asimismo, núcleos que participan en la regulación de la homeostasis corporal, por ejemplo, el núcleo del rafe dorsal, involucrado en la sincronización del sueño y la vigilia (Blessing y Gai, 1997). Núcleos que regulan funciones autonómicas, como el ritmo cardiovascular que está de alguna manera influenciado por los centros de control ubicados en la sustancia reticular del bulbo y la protuberancia. Cúmulos neuronales que controlan información visceral como el nervio vago (Zhang y col., 2001). Otros núcleos están implicados en el control de la actividad motora y la sensibilidad somestésica intrauterina, centros que de alguna forma regulan la función gustativa y que están relacionados con la ingesta de líquido

amniótico en el feto (Scheibel y col., 1973). Finalmente, circuitos que le permiten al organismo realizar funciones necesarias para la obtención de energía como la deglución, masticación, succión y funciones que probablemente estén participando en la comunicación madre cría vía la expresión facial (Westneat y Hall, 1992; Torrero y col., 2003).

Por su importante participación en funciones que están presentes en etapas tempranas del desarrollo, se sugiere que el tallo cerebral cuenta con propiedades plásticas que le permitan generar cambios en sus estructuras y modificar los circuitos que lo integran, con los cuales el recién nacido sea capaz de sobrevivir en su medio. Un ejemplo de esta propiedad plástica son los núcleos reticulares que están provistos de numerosas bulbosidades y protoespinas, que a medida que se aproxima el parto, se reabsorben junto con las espinas, reorganizando el substrato para adaptar al recién nacido a las interacciones con el mundo externo (Hammer y Marthens, 1981).

Una de las formas en la que se establecen las relaciones entre la madre y sus crías en mamíferos recién nacidos, se basa en la obtención a través de la succión de nutrimentos y líquidos necesarios para la sobrevivencia (Teicher y Blass, 1977; Westneat y Hall, 1992). Conforme progresa el desarrollo y los substratos neuronales maduran, los mecanismos del tallo cerebral dejan de manifestarse como respuestas reflejas sencillas, transformándose en funciones más complejas que comprenden la masticación, deglución, ingesta de alimentos que son esenciales para la nutrición y el crecimiento del recién nacido.

Esta transformación conductual de una respuesta simple en un mecanismo complejo se da en el contexto de la maduración morfológica y funcional, tal transformación constituye un gran reto ontogenético, ya que debe lograrse una continuidad en la habilidad progresiva para la obtención de alimento desde la succión, masticación y deglución (Epstein 1984; Herring, 1985; Epstein; 1986; Hall, 1990). Los mecanismos neuromusculares y sensitivos de estos componentes de la conducta refleja alimentaria, deben concurrir con notables cambios en la reorganización citoarquitectónica y

funcional del tallo cerebral durante las primeras semanas de vida del recién nacido (Hammer y col., 1981; Hammer y Marthens, 1981).

Estas características del funcionamiento y organización neuronal del tallo cerebral se relacionan con el rango de variación que deben tener aquellas funciones que gobiernan procesos esenciales para la vida del organismo. Sin embargo, es escaso el conocimiento sobre las condiciones microambientales de núcleos localizados en esta área y de los márgenes de operación de la reorganización citoarquitectónica. Así como de los efectos de factores internos como externos como la estimulación sensorial y la desnutrición perinatales, que impacten la expresión genética de estas estructuras desencadenando modificaciones en los substratos neuronales del tallo cerebral y alteraciones en su operación.

Por lo anterior es relevante tratar de explicar cómo la desnutrición afecta o modifica el establecimiento de los procesos plásticos, y cómo interaccionan con otras variables perinatales que potencialmente pueden modificar tanto la plasticidad cerebral como la estimulación sensorial y otras influencias epigenéticas (Grunau y Graig, 1978; Ganchrow y col., 1986 ).

De particular interés resulta para este trabajo el conocer cómo se modifica la organización del NFS en etapas tempranas ya que es fundamental para la supervivencia del recién nacido y está involucrado en el procesamiento de la información de la vía gustativa, así como identificar cómo se pueda alterar su organización por estímulos externos como la restricción perinatal de alimento.

## **2.5 Ubicación anatómica del núcleo del fascículo solitario (NFS)**

El NFS, es una estructura que se localiza en el tallo cerebral en la región pontobulbar. Su ubicación es aparente en la porción rostral tomando como referencia el bregma o vértice de la cabeza (cruce de las cisuras sagital y coronal) y los planos esterotáxicos -10.52 a -13.24 de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986). Lateralmente al NFS se encuentra la columna sensitiva somática del nervio trigémino y el nervio

glossofaríngeo; dorsalmente se encuentra el núcleo lateral vestibular y dorsolateral el núcleo medial vestibular, ventralmente se encuentra el núcleo reticular parvocelular (Fig. 1).

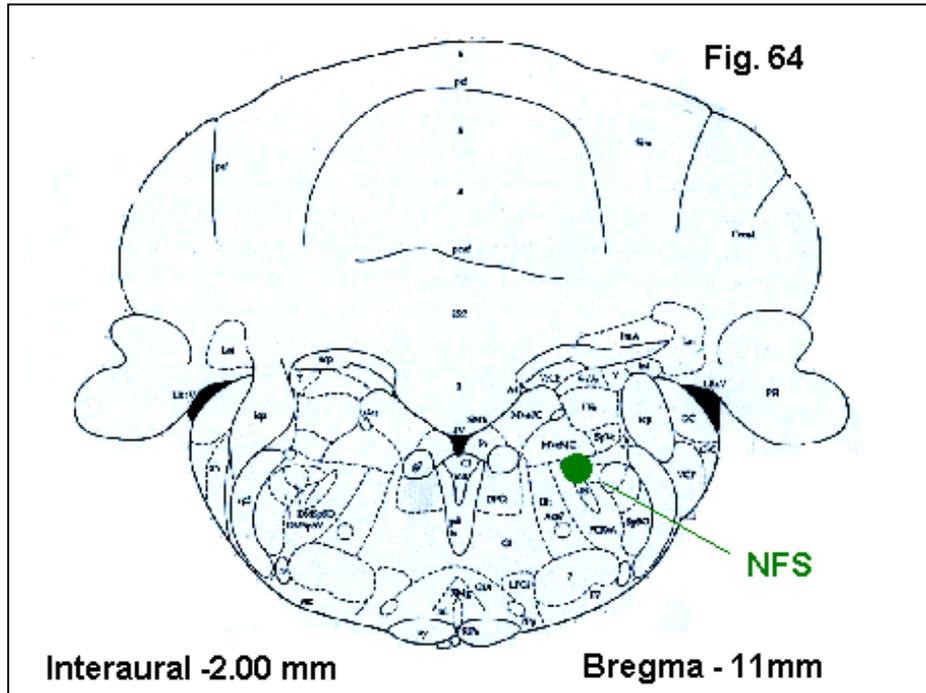


Fig. 1. Corte coronal señalando la ubicación del NFS a nivel de bregma - 11.00 mm. Modificado de Paxinos y Watson, 1988.

## 2.6 Características funcionales del NFS

Al NFS se le considera como una estación de integración de información muy compleja que para su estudio se la ha dividido en tres zonas principales: a la parte más rostral se le denomina NFSr, la cual recibe información aferente visceral especial que viene de los receptores gustativos de la lengua y epiglotis a través de los nervios facial, glossofaríngeo y vago. La parte intermedia NFSi que recibe información del tracto gastrointestinal a través del nervio vago y la parte caudal NFSc que recibe aferencias viscerales generales de quimiorreceptores, barorreceptores y receptores de distensión broncopulmonar a través del nervio vago (Fig. 2).

### a) Porción gustativa rostral del NFS (NFSr)

La porción gustativa del NFSr puede definirse por estudios de electrofisiología basados en la ubicación de neuronas que responden eléctricamente a estímulos sápidos o anatómicamente por la distribución de las ramas nerviosas que llevan información gustativa. El área gustativa se extiende desde el extremo rostral del NFSr hasta el punto en que el borde medial del núcleo toca el cuarto ventrículo. Fig. 2 (Paxinos y Watson, 1986).

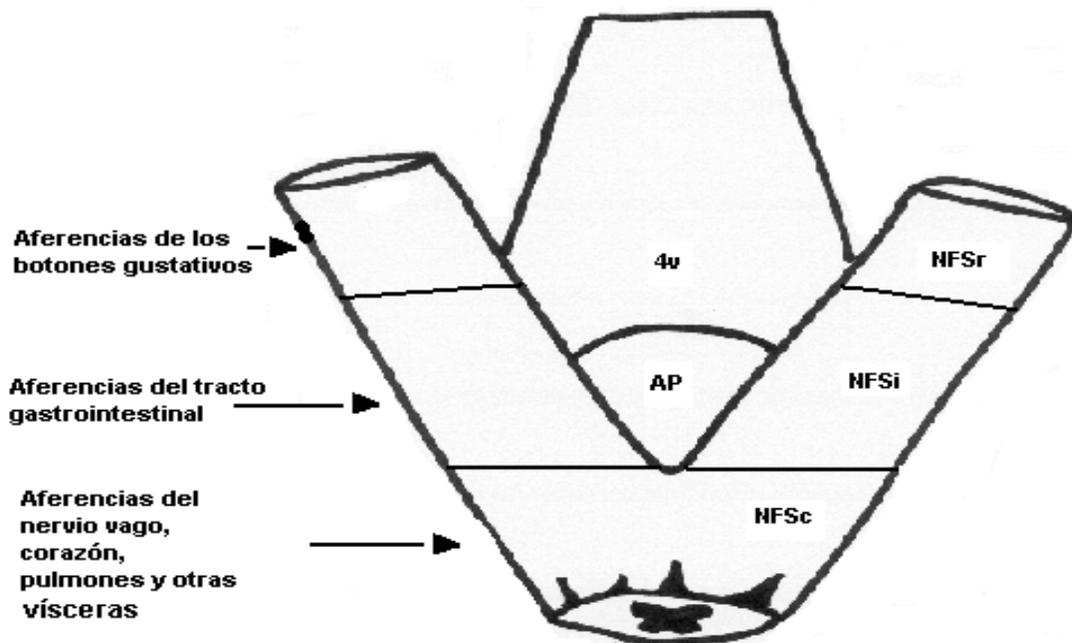


Fig. 2. Organización de aferencias al NFS de la rata. AP; área postrema, 4v; cuarto ventrículo. NFSr, núcleo del fascículo solitario rostral, NFSi, núcleo del fascículo solitario intermedio y NFSc núcleo de fascículo solitario caudal.

### b) Subdivisiones del NFSr y neurotransmisores

Estudios recientes muestran que el NFSr está compuesto por cuatro subnúcleos, que a través de estudios electrofisiológicos, se les ha dado su nominación tomando como referencia el tracto solitario (ts) que cruza justo por en medio del núcleo desde la parte caudal hacia la parte rostral. Los subnúcleos que lo forman son: rostral central (RC), rostral lateral (RL), ventral (V) y medial (M) (Zhang y col., 2001) Fig. 3.

El subnúcleo RC contiene neuronas que reciben información de los botones gustativos cuyas fibras aferentes periféricas viajan por los nervios glossofaríngeo, facial y petroso superficial mayor. Por estudios realizados con marcaje se ha demostrado que las neuronas de esta zona están involucradas en la vía gustativa, ya que son las que envían información ascendente al siguiente relevo que es el núcleo parabraquial (NPB). El subnúcleo RL es el principal sitio de entrada táctil que es llevada por el nervio trigémino que inerva los botones gustativos de la lengua, ingresando información de tipo somatosensorial a esta porción del núcleo.

El subnúcleo V es el principal sitio de origen de proyecciones del NFSr a centros oromotores en el cerebro como son el núcleo motor del facial, el glossofaríngeo y el núcleo motor dorsal del vago.

El subnúcleo M juega un papel importante en la comunicación intranuclear de la parte caudal y la gustativa, sugiriendo que hay una interacción de la información proveniente del medio externo en la parte gustativa con la información que se genera en el medio interno (Zhang y col., 2001).

Para los fines del presente estudio, se analizó la subdivisión rostrocentral que recibe muchas de las terminaciones primarias aferentes de la cuerda del tímpano y el nervio glossofaríngeo y que provee la proyección eferente gustativa al NPB (Whitehead, 1990).

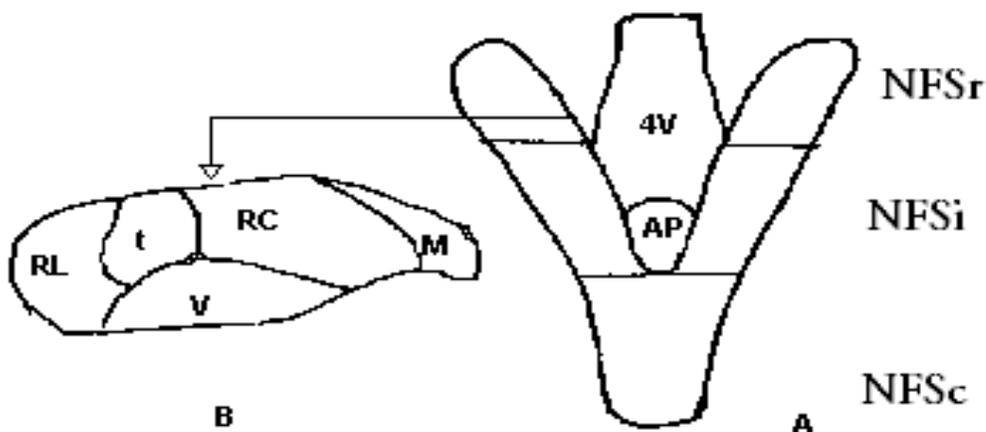


Fig. 3. A. Subdivisión longitudinal del NFS, B. subdivisión horizontal de NFSr en la rata (Zhang y col., 2001). NFSr, núcleo del fascículo solitario rostral, NFSi, núcleo del fascículo solitario intermedio y NFSc, núcleo de fascículo solitario caudal.

Los neurotransmisores y sus precursores en esta zona, se han identificado por técnicas de inmunomarcaje, las cuales han revelado que las neuronas de los ganglios donde están ubicados los cuerpos celulares de las neuronas que llevan la información al NFSr tienen sustancia P, tirosina hidroxilasa, polipéptido intestinal vasoactivo, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, galanina, glutamato y aspartato (Czyzyk-KrezesKa y col., 1991; Helcke y Rabcheusky, 1991; Ichikawa y col., 1991; Finley y col., 1992; Okada y Miura, 1992).

No es sorprendente que en el NFSr encontremos glutamato y GABA como neurotransmisores o neuromoduladores. El glutamato es liberado de las aferentes gustativas (Li y Smith, 1997) y también está contenido en los cuerpos neuronales del NFSr, de algunas de las neuronas que proyectan al NPB (Gill y col., 1999). También puede reconocerse inmunotinción a GABA en el NFSr principalmente en neuronas ovoides pequeñas, las cuales se supone sean interneuronas (Lasiter y Kachele, 1988; Davis, 1993; Leonard y col., 1999).

Mediante técnicas de marcación retrógrada se ha observado que la inyección de dextrán biotinilado en el núcleo central de la amígdala (ACe) marca fibras con diferente distribución en el NFSr (Hasell, 1998) en la parte M, RC y gran parte de la porción V, (Whitehead y col., 2000). También se encontró que después de la inyección de la toxina B del cólera en el NFS, la ACe contiene numerosas células marcadas. Se sabe que generalmente las influencias de las fibras descendentes del cerebro anterior son excitatorias, sin embargo, se ha demostrado que estas fibras de la ACe tienen un efecto inhibitorio en la rata (Hayama y col., 1985; Di Lorenzo, 1988; Smith, 2000). En la rata se tiene evidencia de que esta proyección es GABAérgica, lo que sugiere que de alguna manera pueda estar actuando en conexiones locales, más que en la vía que lleva la información gustativa a centros superiores (Saha y col., 2000).

El proceso gustativo puede ser modulado por información descendente de diferentes núcleos del cerebro anterior, por factores fisiológicos y por la experiencia. En el NFSr están expresados receptores  $\mu$  opioides que reciben información de neuronas del ACe, sugiriendo la posible modulación de la información gustativa en el NFS. De igual manera en el NFS se han encontrado receptores a la oxitocina y a las catecolaminas que vienen del hipotálamo, modulando posiblemente el aspecto hedónico del gusto (Moga y col., 1990; Di Lorenzo y Monroe, 1995; Smith y Li, 2000; Cho y col., 2002).

### **c) Tipos de neuronas que conforman al NFSr**

El NFS es una estructura de aspecto reticular formada por diferentes tipos celulares, que actualmente no ha sido posible clasificarlas por las contradicciones que hay en la literatura. Sin embargo, es importante conocer los tipos celulares que contiene esta estructura comparada con otras regiones del SN, ya que esto ayuda a entender la relación entre la morfología y la función de las células en el contexto de circuitos.

Se han utilizado diversas estrategias metodológicas para clasificar a las células del NFSr, sin embargo, surge un problema técnico, que las estrategias de tinción que se han utilizado (Nissl, Golgi-Cox, Golgi rápido) dan información sobre la forma, tamaño, orientación, distribución dendrítica, lugar de proyección, pero no para determinar si estas células responden a estímulos gustativos, o la manera en que estas diferencias puedan afectar las propiedades funcionales de la respuesta gustativa. Con la idea de resolver este problema, se hicieron estudios electrofisiológicos en los que se reconoció que las neuronas que responden a estímulos químicos colocados sobre el dorso de la lengua, al mismo tiempo pueden marcarse utilizando la neurobiotina, que permite visualizar la morfología celular (King y Bradley, 1994).

Los tipos celulares que se han descrito mediante la técnica de Golgi Cox son neuronas multipolares, que tienen formas triangulares o poligonales con 3 a 5 dendritas primarias; neuronas fusiformes, que se caracterizan por un soma elongado y dos dendritas principales que surgen en polos opuestos y neuronas ovoides que tienen de 2 a 4 dendritas primarias delgadas (Fig. 4). Dependiendo del tipo de técnica utilizada se

pueden obtener subgrupos neuronales que pueden ser apreciados por las técnicas de Nissl o Golgi, en los que se observan subgrupos de las neuronas multipolares que se subdividen en grandes y pequeñas y las ovoides que tienen una subdivisión similar (Davis y Jang, 1988; Lasiter y Kachele, 1988; Whitehead, 1988; Whitehead, 1990; Schwitzer, 1991; King y Hill, 1993; Renehan y col., 1994).

Las neuronas más comunes en el NFSr son ovoides (63%) y fusiformes (19%) y multipolares 18% (Whitehead, 1988). Basándose en técnicas con trazadores neuronales se han observado neuronas multipolares y fusiformes que proyectan al NPB (Lasiter y Kachele, 1988; Whitehead, 1990). Asimismo, hay neuronas multipolares en la parte ventral del NFS que envían información a la formación reticular y a los núcleos motores de los nervios craneales (V, VII, IX, X y XII) (Norgren, 1978; Travers, 1988; Beckman y Whitehead, 1991). Se ha sugerido que las neuronas que proyectan rostralmente están implicadas en el proceso y relevo de la información gustativa, mientras las de proyección caudal están involucradas en el control reflejo de la salivación y la conducta de ingesta de alimento (Beckman y Whitehead, 1991). Las neuronas ovoides se cree son interneuronas de conexión local (Lasiter y Kachele 1988).

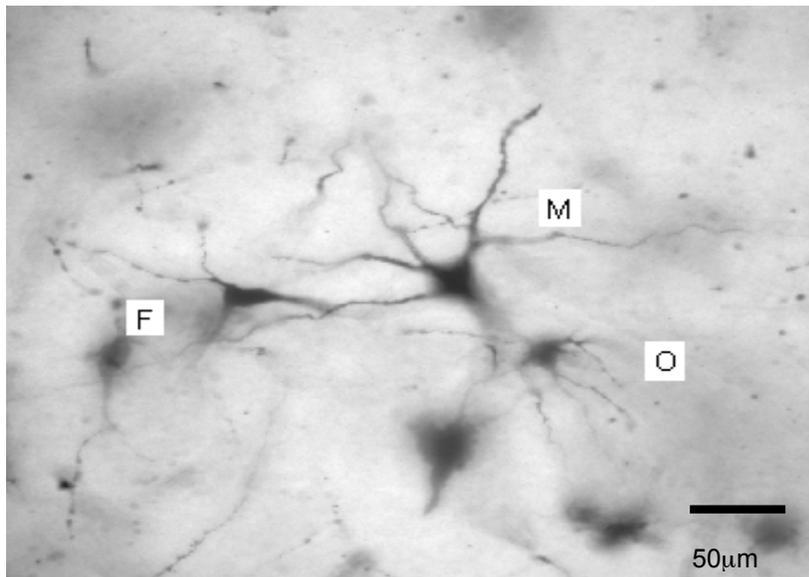


Fig. 4. Fotomicrografía de neuronas multipolares (M), ovoides (O) y fusiformes (F) del NFSr, teñidas con la técnica de Golgi-Cox.

#### d) Neurogénesis del NFS en la rata

El desarrollo de los diferentes grupos neuronales del tallo cerebral es heterocrónico, los núcleos de esta zona participan en funciones esenciales como el ritmo cardíaco, la sensibilidad somestésica y la gustativa relacionada con la ingesta de líquidos así como la deglución y la succión del recién nacido (Scheibel y col., 1971).

Las neuronas que forman el núcleo provienen de células germinales periventriculares. En particular el desarrollo del NFS se inicia por las partes más caudales que van a participar en funciones necesarias para sobrevivir.

El uso de la técnica de autorradiografía empleando la timidina tritiada durante el período de gestación de la rata, ha mostrado que en los embriones el NFS está compuesto por un conglomerado denso de neuronas pequeñas. Estas neuronas se originan alrededor del día de gestación G12, teniendo un pico máximo en el día G13; la neurogénesis en este núcleo se extiende hasta el día G21, terminando en el P1 (Fig. 5) (Altman y Bayer, 1980; Altman y Bayer, 1995).

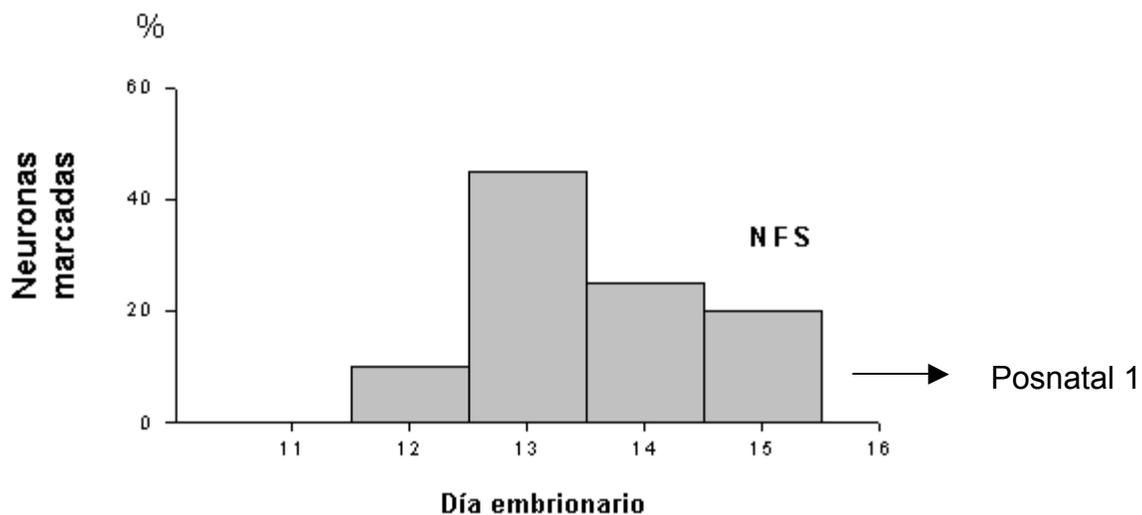


Fig. 5. Valores del porcentaje de células marcadas en diferentes días de gestación. Modificado de Altman y Bayer, 1980).

### e) Aferencias y proyecciones del NFS

La actividad de los receptores gustativos se transmite a lo largo de tres pares craneanos; la cuerda del tímpano, que se anastomosa al nervio facial recogiendo la información de los dos tercios anteriores de la lengua, proveniente de las papilas gustativas fungiformes. Asimismo, de una pequeña población de botones de la pared bucal del órgano sublingual y de parte de la papilas foliadas. El nervio glosofaríngeo, transmite la información del tercio posterior de la lengua, proveniente de las papilas gustativas circunvaladas y del resto de las papilas foliadas. Finalmente, el nervio vago que recoge la información de la epiglotis, de parte del paladar y de la porción superior del esófago.

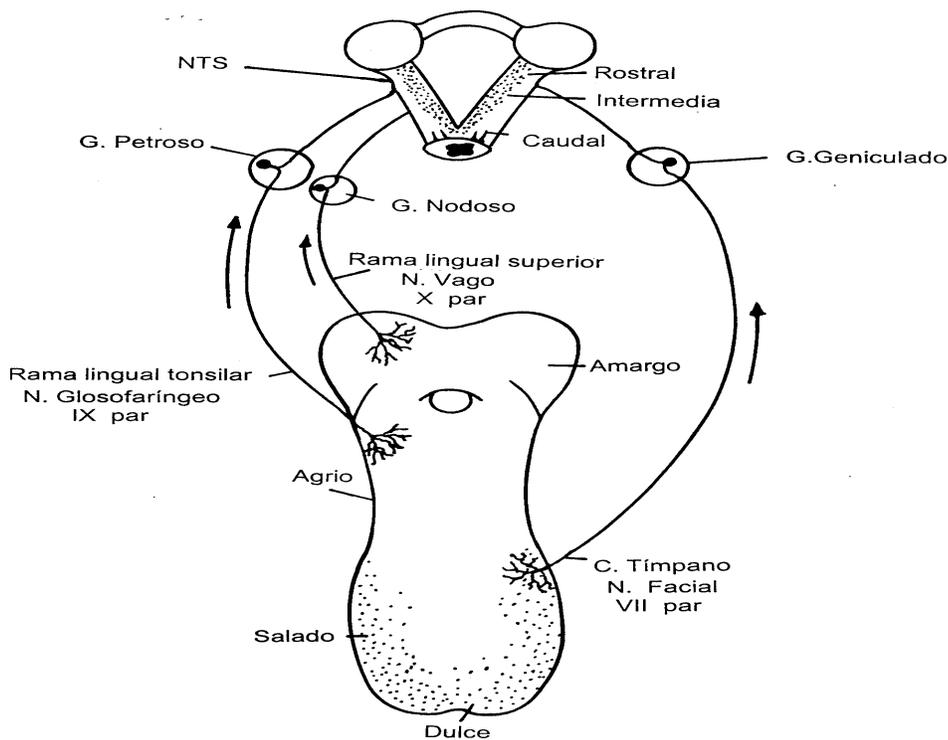


Fig. 6. Distribución lingual de los receptores a los sabores en la ratona y la proyección de los nervios facial, glosofaríngeo y vago que llevan información gustativa al NFSr.

Las primeras neuronas que recogen las diferentes modalidades gustativas originadas en las papilas correspondientes, tienen sus cuerpos celulares en los ganglios periféricos geniculado, petroso y nodoso ubicados a la entrada de la cavidad craneana. Las ramas

centrales de estas neuronas ganglionares penetran el tallo cerebral a nivel bulbar y realizan el primer contacto sináptico con el NFS.

Las neuronas aferentes del NFSr, en los roedores proyectan ipsilateralmente a la zona media dorsal del NPB a nivel del puente donde también se ha descrito una organización topográfica en este núcleo (Fig. 7) (Whitehead, 1990). Las eferencias del NPB pasan ventrolateralmente a la zona incierta por la cápsula interna para distribuirse a la porción ventral del cerebro anterior, al núcleo central de la amígdala, al núcleo rojo y a la estría terminal. Otras neuronas proyectan al tálamo de manera ipsilateral hacia el núcleo ventral posteromedial, las neuronas de tálamo llevan aferentes a la neocorteza, a la parte agranular de la corteza insular y cerca de la zona de la lengua.

Algunos de los axones de las neuronas del NFSr cruzan al lado opuesto en el puente y el tálamo dándole a la vía gustativa un carácter contralateral. Al igual que otros núcleos involucrados en la vía gustativa, en los relevos ascendentes también se ha observado una distribución gustotópica de la información gustativa (Paxinos, 1994), Fig. 7.

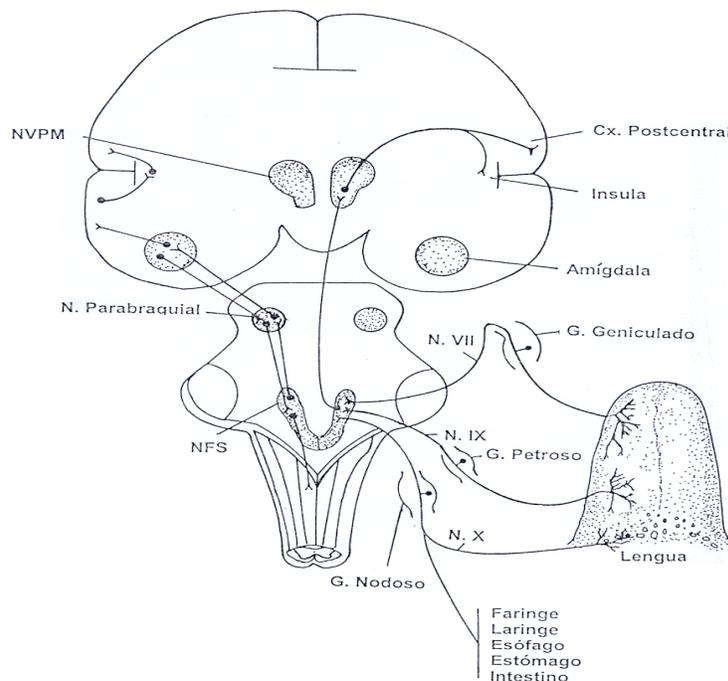


Fig. 7. Vía gustativa y algunas de sus conexiones descendentes en la rata. NVPM, Núcleo ventral posteromedial del tálamo, NFS, núcleo del fascículo solitario.

## **2.7 Efectos de la desnutrición perinatal**

La desnutrición perinatal en el hombre, es una de las causas que con mayor frecuencia altera tanto en el corto como en el largo plazo, el desarrollo físico y la función cerebral. En el caso de los modelos animales como la rata, las crías nacidas de madres desnutridas o alimentadas con deficiencias de nutrimentos en la dieta reducen su talla y su peso corporal. Retardan la maduración de los diferentes receptores, vías sensoriales y generación de actividad eléctrica cerebral, presentando cuadros frecuentes de diarrea o de infecciones respiratorias asociadas a una mortalidad superior al 10% (Mourek y col., 1967; Callison y Spencer, 1968; Salas y Cintra 1973; Salas y col., 1991; Segura y col., 2000 y Torrero y col., 2003).

La restricción perinatal del alimento altera la organización citoarquitectónica de algunos núcleos del tallo cerebral. Así por ejemplo, las neuronas de los núcleos reticulares dorsales de la rata desnutrida, muestran aumento en las varicosidades dendríticas de sus segmentos proximales como signo de inmadurez (Hammer y Marthens, 1981). Por otra parte, las neuronas del núcleo rafe dorsal en ratas desnutridas prenatalmente muestran una reducción significativa de las espinas dendríticas (Diaz-Cintra y col., 1981). Asimismo, empleando el modelo de la desnutrición neonatal de las crías por la separación parcial de éstas de la madre, se ha descrito una reducción significativa de los árboles dendríticos de las neuronas multipolares del núcleo motor del nervio facial, de neuronas del complejo olivar superior y del núcleo vestibular (Johnson y Yoesle, 1975; Salas y col., 1994; Torrero y col., 1999) (ver Tabla I).

Como consecuencia del deterioro físico provocado por la desnutrición de las crías, éstas muestran un marcado retardo en la maduración refleja como es el caso de la respuesta de enderezamiento, la habilidad para trepar o para descender por una cuerda (Altman y col., 1971). Asimismo, retardo de la capacidad para erguir la cabeza fuera del agua y para mantener los miembros anteriores en hiperextensión durante pruebas de nado (Salas y col., 1972). Trastorno en el desarrollo de las conductas de autoaseo que en el largo plazo se incrementa significativamente, del juego social, locomoción así

como de alteraciones en el reflejo de succión (Salas, 1972; Salas y col., 1991; Gramsbergen y Westerga, 1992; Loranca y col., 1999; Torrero y col., 2000).

Con relación a los efectos de la desnutrición perinatal sobre el desarrollo de la sensibilidad gustativa de la rata, y en particular en el NFSr para nuestra información hay escasa evidencia disponible en la literatura, de ahí el gran interés que tiene el presente estudio para generar conocimiento relacionado con este tema. Es posible que la información que se obtenga, pudiera ser relevante para establecer correlatos con el desarrollo de la capacidad de discriminación vía del gusto y el olfato, para entender el establecimiento de las preferencias tempranas por el alimento, para la comunicación del neonato con la madre vía de la expresión facial, etc.

TABLA 1. Efectos de la desnutrición en estructuras del tallo cerebral de la rata.

AUTOR	MODELO	ESTRUCTURA	EFECTOS
Johnson y Yoesle, 1975	Desnutrición neonatal	Núcleo vestibular lateral	Reducción de árboles dendríticos
Hammer y Marthens, 1981	Desnutrición prenatal separando crías	Núcleos reticulares	Disminución de protoespinas y varicosidades dendríticas. Baja del DNA (24%) en tallo cerebral
Díaz-Cintra y col., 1981	Desnutrición prenatal	Núcleo rafe dorsal	Reducción de espinas dendríticas
Díaz-Cintra y col., 1984	Desnutrición prenatal	Núcleo locus coeruleus	Reducción de espinas dendríticas
Salas y col., 1994	Posnatal separando las crías de la madre	Células bipolares de la oliva superior medial	Disminución de dendritas y su extensión ipsilateral
Pérez-Torrero y col., 2002	Restricción perinatal de alimento	Núcleo motor del facial (lateral)	Disminución del número y extensión dendríticas
Torrero y col., 2003	Restricción perinatal de alimento	Núcleo motor del facial	Hipoplasia neuronal

### **III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Tomando en consideración que en las especies altriciales como el hombre y la rata al nacer tienen una marcada inmadurez sensorial, motora y homeostática que hace a los recién nacidos altamente dependientes del cuidado materno. Asimismo, que para su sobrevivencia el recién nacido es sensorialmente dependiente de información somatosensorial, olfatoria y gustativa y que cuando se recibe en exceso o es deficiente es capaz de modificar la organización del substrato nervioso (Pascual y Figueroa, 1996; Rosenzweig y Bennett, 1996). Por otro lado, que el sistema gustativo inicia una fase de rápida maduración al final de la gestación y que es escaso el conocimiento sobre el desarrollo de la sensibilidad gustativa en la rata. Además la desnutrición perinatal (prenatal y neonatal) retarda de manera significativa el desarrollo de los sistemas sensoriales (Callison y Spencer 1968; Rose y Lindsley, 1968; Salas y col., 1969, 1970; Math y Davrainville, 1980; Salas y col., 1994; Torrero y col., 1999), en el presente estudio, se planteó analizar las posibles alteraciones en el desarrollo neuronal de células del NFSr de la rata que relevan información gustativa, asociadas a la desnutrición perinatal y su posible restitución mediante estimulación sensorial y adecuada nutrición en las edades de 12, 20 y 30 días por madres nodrizas normales.

## **IV HIPÓTESIS**

- 1.- Si la desnutrición prenatal y neonatal en la rata altera el desarrollo sensorial, se retrasará el desarrollo de las neuronas del NFSr (somas, número de ramas y extensión dendrítica).
- 2.- Si la desnutrición prenatal en la rata retarda el desarrollo sensorial, entonces la estimulación y nutrición adecuadas provenientes de madres nodrizas normales atenuará estas alteraciones.

## **V OBJETIVOS**

### ***General***

Conocer las características en el desarrollo de la organización morfológica de las neuronas del NFSr y su capacidad plástica potencial, en ratas controles (GC), desnutridas (GD) y rehabilitadas (GR).

### ***Específicos***

- 1.- Caracterizar el desarrollo del árbol dendrítico y del soma de neuronas obtenidas del NFSr de ratas, de los grupos incluidos a los 12, 20 y 30 días postparto.
- 2.- Identificar en que edades, se presentan las mayores alteraciones en el crecimiento de las neuronas del NFSr y conocer la magnitud del impacto en las diferentes condiciones de nutrición.
- 3.- Conocer si las posibles alteraciones morfológicas de las neuronas del NFSr se atenúan por la estimulación sensorial y adecuada nutrición en las 3 edades estudiadas por madres nodrizas normales (GR).

## **VI MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Animales**

El protocolo y los experimentos fueron aprobados por el Comité Local de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM que están acordes con las normas internacionales utilizadas en el manejo y uso de animales de experimentación. El estudio se realizó en sujetos machos de la cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) descendientes de una cepa original adquirida de Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, USA, mantenidos en un cuarto con control automático de temperatura ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (luz a las 0700 h) y con alimento (chow Purina) y agua *ad libitum*. Para la cruce de ratas, un macho se colocó en una caja de plástico transparente (50X60X20 cm) conteniendo 3 hembras (250-300gr). Las hembras que en el frotis vaginal diario (09:00-11:00 h) mostraron esperma (día 0 de gestación), se colocaron en cajas de plástico de maternidad individuales con piso de aserrín (3 cm) para construir el nido (50X40X20 cm). Al día siguiente del nacimiento las crías se pesaron, se separaron por sexo y se ajustaron a 4 hembras y 4 machos distribuidos al azar con una madre y se continuo con el tratamiento neonatal correspondiente a cada grupo.

### **2. Procedimiento de desnutrición perinatal**

#### **a) Grupo desnutrido (GD)**

El total de machos desnutridos utilizados en este grupo (n=18) se obtuvieron de 8 camadas diferentes. Las madres se alimentaron del día G6 al G12 con el 50 % de la dieta normal, del G13 al G19 con el 70% y del G20 al G21 con 100% de la misma. Este período se eligió porque en él ocurre la neurogénesis del NFS (Altman y Bayer, 1995). Al nacimiento, la desnutrición del recién nacido se realizó ligando subcutáneamente a una de un par de madres lactantes de sus conductos galactóforos principales. Para continuar la desnutrición neonatal, se utilizaron pares de madres lactantes que fueron intercambiadas cada 12 h entre las crías del día 1 al 24 de edad. El destete se llevó a cabo en el día 25 postparto, teniendo las crías a partir de esa edad libre acceso al agua y al alimento (chow de Purina). Siguiendo este procedimiento, el grupo desnutrido además de ser restringido de alimento durante la etapa prenatal, continuó su

desnutrición en el período neonatal pero recibiendo la estimulación sensorial materna y del nido.

#### **b) Grupo rehabilitado (GR)**

Este grupo fue compuesto por 18 crías macho provenientes de 8 diferentes camadas prenatalmente restringidas de alimento como el grupo desnutrido, excepto que después del nacimiento, fueron intercambiadas entre ellos 2 madres lactantes normales (nodrizas) cada 12 h, del día 1 al 24 de edad. Por lo tanto, este grupo experimental recibió neonatalmente alimento completo y estimulación sensorial materna y del nido. Posteriormente, las crías fueron destetadas (día 25 de edad) teniendo libre acceso al agua y al alimento (chow de Purina).

#### **c) Grupo control (GC)**

El grupo control consistió de 18 machos, cuyas madres tuvieron libre acceso a comida y agua. Después de nacer, fueron intercambiadas entre ellos 2 madres lactantes normales cada 12 h, del día 1 al 24 de edad. En el día 25 las camadas se destetaron y tuvieron libre acceso al agua y al alimento (chow de Purina. De esta forma las crías de este grupo recibieron todo el tiempo alimento y estimulación sensorial materna y del nido de manera normal.

### **3. Desarrollo físico de las crías**

Para evaluar los efectos del tratamiento dietético sobre el crecimiento físico de las crías se midió en cada una de ellas la apertura de los meatos auditivos externos y párpados entre los 7 y 16 días de edad. Para ese fin, se empleó una escala de valores relativos 1, cuando los oídos y párpados estuvieron cerrados; 2, cuando ellos se abrieron en un 50% y 3, cuando estuvieron completamente abiertos. Se tomó el peso corporal y cerebral húmedo en los días 12, 20 y 30 de edad.

### **4. Procedimiento histológico**

Se usaron 54 crías macho distribuidas en tres condiciones de nutrición, desnutridas (n=18), rehabilitadas (n=18) y control (n=18) y tres grupos de edad en cada uno (12,

20 y 30 días). En el inicio del procedimiento histológico los animales se pesaron, se anestesiaron profundamente con éter etílico (Baker) y se sacrificaron por decapitación a los 12, 20 y 30 días de edad, resultando en seis animales por edad y condición. Los cerebros fueron inmediatamente removidos del cráneo, pesados y cortados en tres bloques coronales y colocados en la solución de Golgi-Cox (Ramón-Moliner, 1970). Después de 3 semanas, los bloques fueron deshidratados y colocados en nitrocelulosa de baja viscosidad (Sigma-Aldrich). Se corto a nivel del tallo cerebral siguiendo un orden antero-posterior para obtener cortes coronales seriados de 100-150  $\mu\text{m}$  de grosor. Subsecuentemente, fueron evaluados con respecto a la edad y al tratamiento dietético de los sujetos. Para localizar el NFSr se recurrió al atlas estereotáxico de Sherwood y Timiras, (1970) que es para ratas en desarrollo. Una vez localizado el núcleo se eligieron las neuronas mejor teñidas y más completas de sus componentes.

## **5. Análisis morfométrico**

El número de neuronas que se analizó para cada edad y condición vario dependiendo de la cantidad de neuronas en buen estado que se pudiera encontrar. Con base en la observación con microscopio de luz se eligieron como mínimo cuatro y como máximo ocho de un mismo núcleo por cada sujeto. Se seleccionaron de acuerdo con las condiciones experimentales, grupos de edades y parámetros neuronales para su análisis. Para el caso del soma neuronal, se midió el área, perímetro, diámetro mayor y factor de forma mediante el uso de un analizador de imágenes a una amplificación de X400 (Perception Analysis System by Human-Computer Interface, Cambridge, UK). Las extensiones de las ramas dendríticas se evaluaron contando el número de ramas que cruzan por siete círculos concéntricos (espaciados a intervalos de 40  $\mu\text{m}$ ) (Sholl, 1956). Las medidas del árbol dendrítico fueron obtenidas por el conteo del número de ramas del 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 órdenes dendríticos. Las ramas dendríticas que parten del soma celular se definieron como de primer orden, las ramas derivadas de éstas se denominaron como de segundo orden y así sucesivamente. No se intentó hacer la conversión del árbol dendrítico a una tercera dimensión ya que las diferencias entre las neuronas permanecen constantes relativamente cuando son transformadas de dos a tres dimensiones (Spinelli y col., 1980).

## **6. Análisis estadístico**

Los datos se analizaron usando el paquete estadístico Systat versión 7 . Para comparar las diferencias obtenidas a lo largo de las edades y tratamientos dietéticos se utilizaron los siguientes análisis: (a) para la apertura de oídos y de párpados se realizó el análisis de varianza no paramétrico con la prueba de Kruskal Wallis y la prueba post hoc de U de Mann-Whitney; (b) en el caso de los valores para el peso corporal y cerebral se usó una ANOVA de 2 vías 3 (regímenes nutricionales) X 3 (edades); (c) para analizar la influencia de la desnutrición perinatal en el número de ramas dendríticas se emplearon pruebas de ANOVA de 3 vías comprendiendo 3 (regímenes nutricionales) X 3 (edades) X 7 (órdenes dendríticos; (d) para el caso de la extensión de las ramas dendríticas se usó un ANOVA de 3 factores, 3 (regímenes nutricionales) X 3 (edades) X 7 (círculos concéntricos). Para el análisis en días particulares del estudio se utilizaron pruebas post hoc de Tukey. En todos los casos el nivel mínimo de significancia se estableció en el 5%.

Cruza y desnutrición prenatal ratas Wistar en condiciones de bioterio  
T 22±2°C  
Ciclo L/O 12/12, humedad 40-50%. 1 macho con 3 hembras

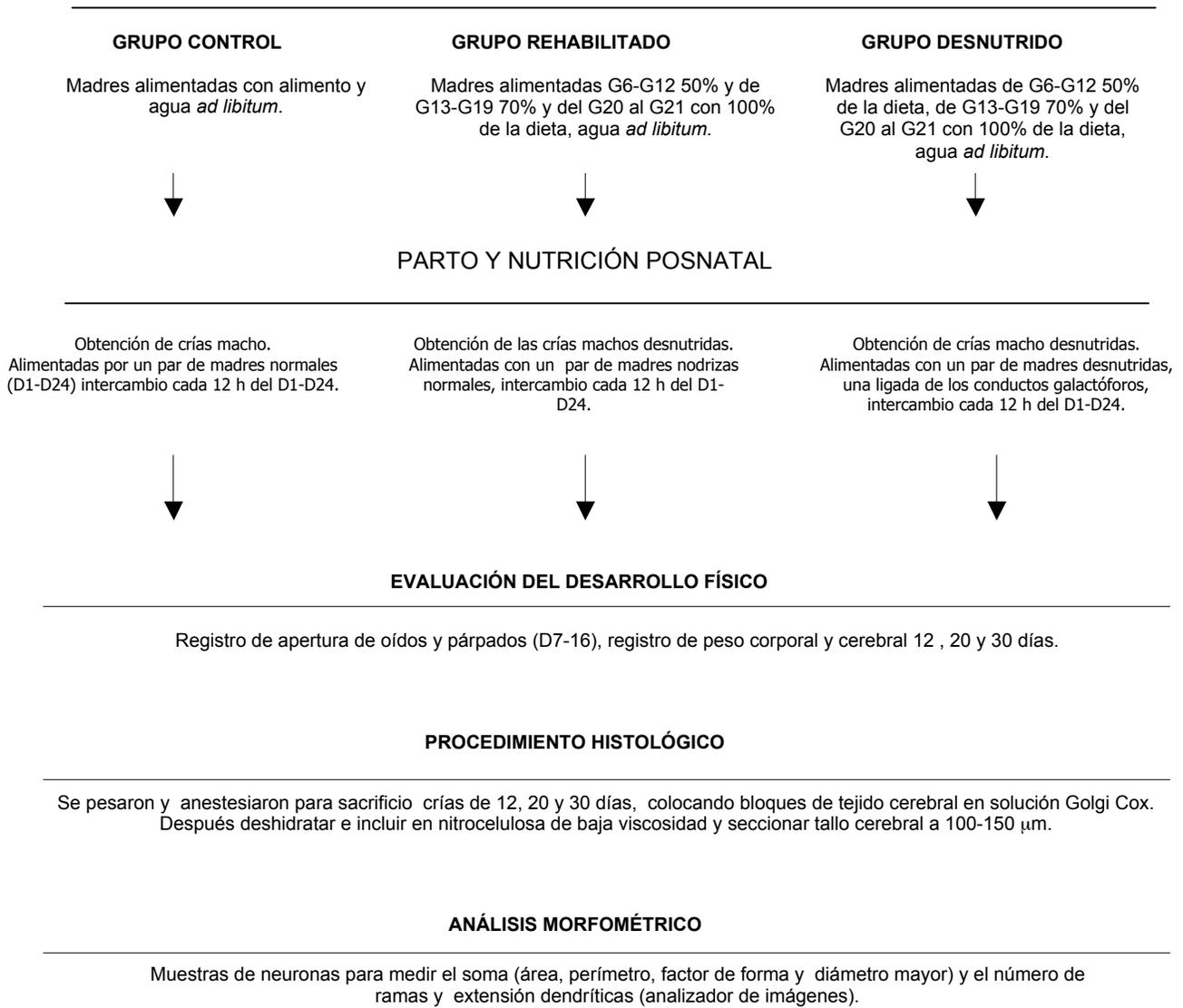


Fig. 8 Procedimiento para obtener los sujetos de los grupos experimentales y evaluar el desarrollo del NFSr.

## VII RESULTADOS

### 1.1 Alteraciones producidas por la desnutrición sobre el desarrollo físico

#### a) Peso corporal y cerebral

El desarrollo físico se evaluó determinándose el peso corporal y el peso cerebral, ambos al día del sacrificio de los animales (12, 20 y 30 días postnatales). Los valores de los puntajes se compararon mediante un análisis de varianza (ANOVA) con la condición de nutrición y la edad como los factores, seguido de pruebas post hoc de Tukey para días particulares del estudio. Tanto los pesos corporal como cerebral de los sujetos de los distintos grupos experimentales presentaron un incremento gradual a lo largo de los días del estudio, que alcanzó sus valores máximos en el día 30 de edad.

El peso corporal mostró reducciones significativas debidas a la condición de nutrición,  $F(2,15)=54.96$ ,  $p<0.0001$  y a la edad,  $F(2,30)=849.30$ ,  $p<0.0001$ . Asimismo, hubo interacción entre los factores edad por condición de nutrición,  $F(4,30)=35.40$ ,  $p<0.0001$ . Para el peso cerebral se observaron también reducciones significativas debidas a la condición de nutrición,  $F(2,15)=10.29$ ,  $p<0.001$  y a la edad,  $F(2,30)=146.80$ ,  $p<0.0001$ , sin efectos significativos en la interacción de los factores condición de nutrición por edad Tabla II.

TABLA II. Comparación de los pesos corporal y cerebral en diferentes condiciones de nutrición (control, desnutrido y rehabilitado) a lo largo de los días del estudio.

Peso	Nutrición (A)		Edad(B)		Interacción (AxB)	
	gl(2,15)		gl(2,30)		gl(4,30)	
	F	p<	F	p<	F	p=
CORPORAL	54.96	(0.0001)*	849.30	(0.0001)*	35.40	(0.0001)*
CEREBRAL	10.29	(0.001)*	146.80	(0.0001)*	0.4649	(0.7609)

ANOVA de 2 factores, gl, grados de libertad. \* Diferencias significativas,  $p<0.05$ .

En las comparaciones post hoc en cada día del estudio los animales del grupo GD mostraron una disminución significativa en el peso corporal ( $p < 0.01$ ) en los días 12, 20 y 30 en comparación con los del grupo GC y GR. Los animales del grupo GR de alimento y con cuidados maternos normales, mostraron un peso semejante a los del grupo GC sin mostrar diferencias significativas a lo largo de las tres edades (Fig.9).

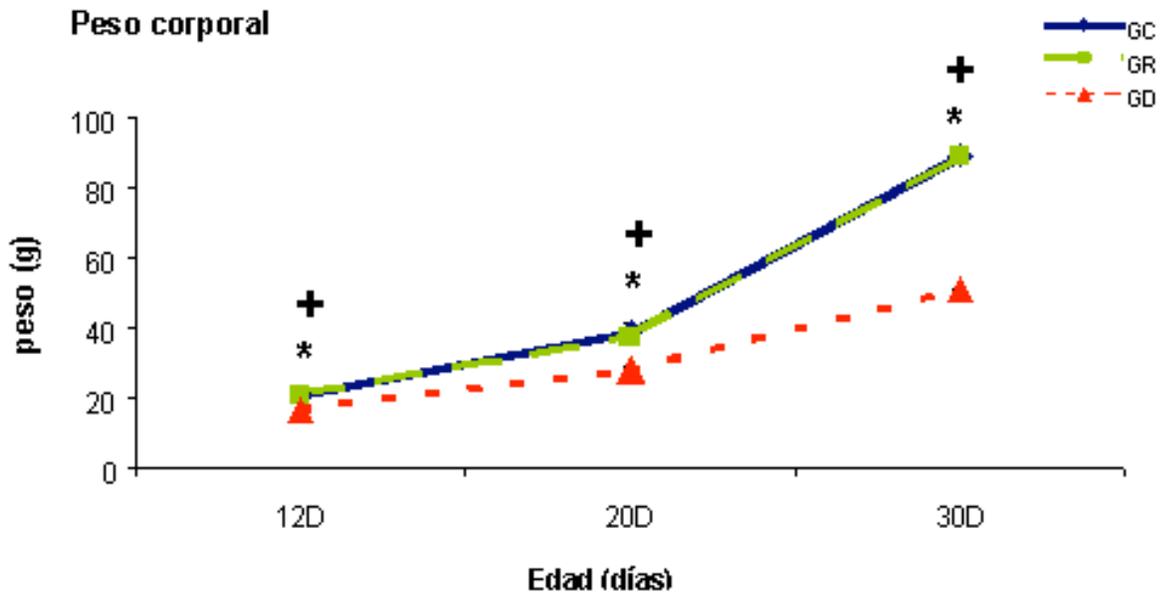


Fig. 9. Se muestran las curvas promedio del peso corporal (n=6 sujetos / grupo) de los grupos control (GC), rehabilitado (GR) y desnutrido (GD). Los símbolos indican, diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \* GC vs GD, + GR vs GD y ε GC vs GR.

Para el valor del peso cerebral en las edades de 12 y 20 días no se observaron diferencias significativas entre los sujetos de los distintos grupos, aunque a la edad de 30 días los animales del grupo GD mostraron una disminución del peso cerebral ( $p < 0.01$ ) con respecto a los de los grupos GC y GR (Fig. 10).

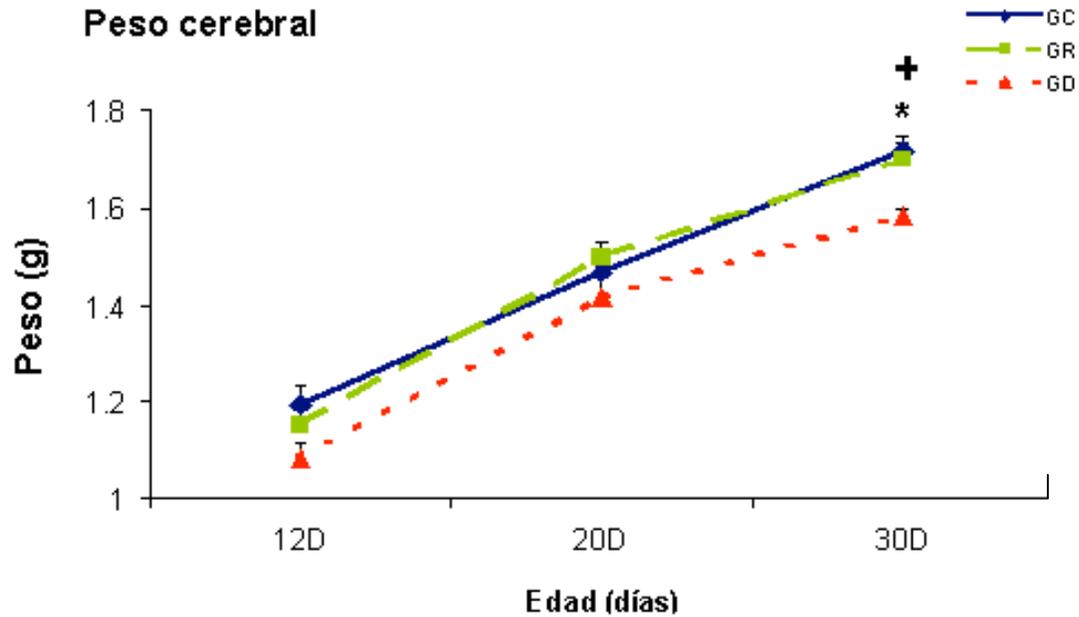


Fig. 10. Se muestran las curvas promedio del peso cerebral (n=6 sujetos / grupo) de los grupos control (GC), rehabilitado (GR) y desnutrido (GD). Los símbolos indican, diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \* GC vs GD, + GR vs GD y ε GC vs GR.

La comparación del tiempo de apertura de los meatos auditivos externos y de los párpados, mostró diferencias significativas debidas a la condición de nutrición al realizar el análisis de varianza con la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de U de Mann Whitney (Tabla III).

### b) Apertura de meatos auditivos externos

La apertura de meatos auditivos externos mostró diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) asociadas a las condiciones de nutrición (Tabla III). Las crías del grupo GD presentaron atraso evidente en la apertura de los meatos auditivos externos respecto del grupo GC y GR ( $p < 0.05$ ) los días 11, 12, 13 y 14. En los grupos GC y GR los meatos auditivos externos se abrieron completamente en el día 14 y en los GD hasta el día 15 (Fig. 11).

Tabla III. Comparación de la apertura de meatos auditivos externos de ratas en desarrollo (n=54).

Edad (días)	H	p =
<b>Apertura de meatos auditivos externos</b>		
9	3.573	NS
10	2.000	NS
11	7.969	0.01*
12	68.730	0.0001*
13	37.029	0.0001*
14	43.302	0.0001*
15	6.083	NS
16	0	NS

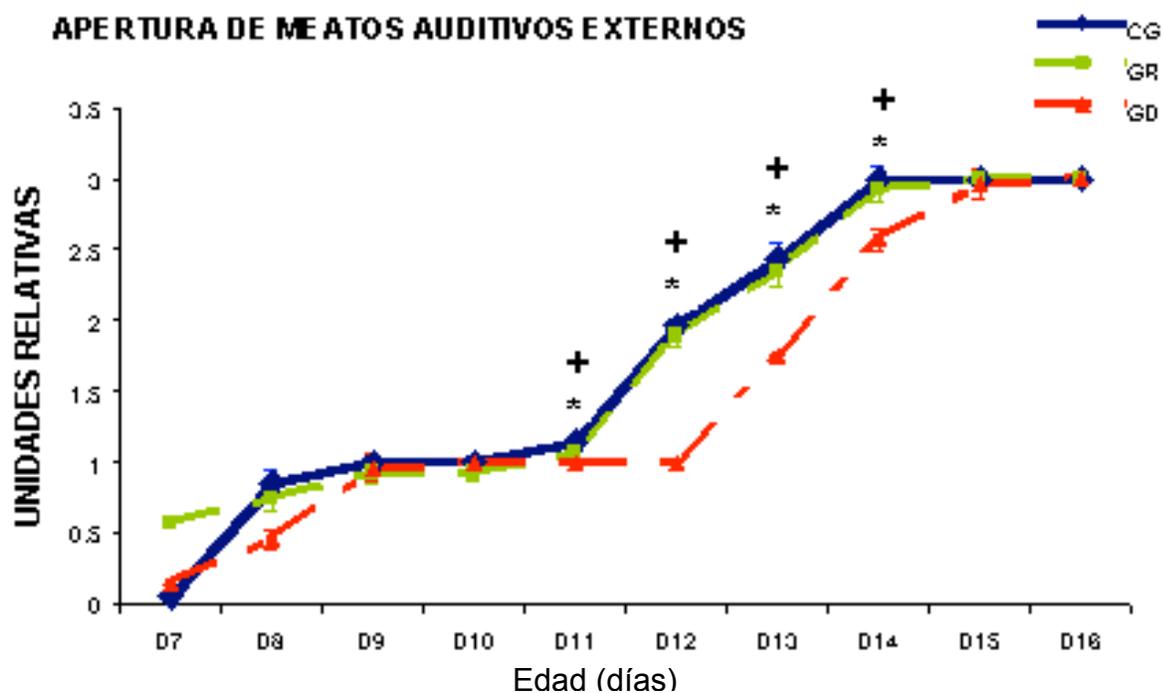


Fig. 11. Curso temporal de la apertura de meatos auditivos externos durante el desarrollo. Los símbolos indican, diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \*GC vs GD, +GR vs GD y εG C vs GR.

### c) Apertura de párpados

La apertura de párpados mostró diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre las condiciones de nutrición (Tabla III). En los grupos GC y GR se abrieron los párpados completamente

en el día 15 y en los GD el día 16. Las crías del grupo GD presentaron atraso evidente ( $p < 0.05$ ) de un día en la apertura de los párpados respecto del grupo GC y GR los días, 14 y 15 (Fig. 12).

Tabla IV. Comparación de la apertura de párpados de ratas en desarrollo (n=54).

Apertura de párpados		
11	6.657	0.03*
12	712.98	0.001*
13	7.627	0.02*
14	13.48	0.001*
15	21.937	0.0001*
16	0	NS

ANOVA Kruskal-Wallis. \*Diferencias significativas,  $p < 0.05$ .

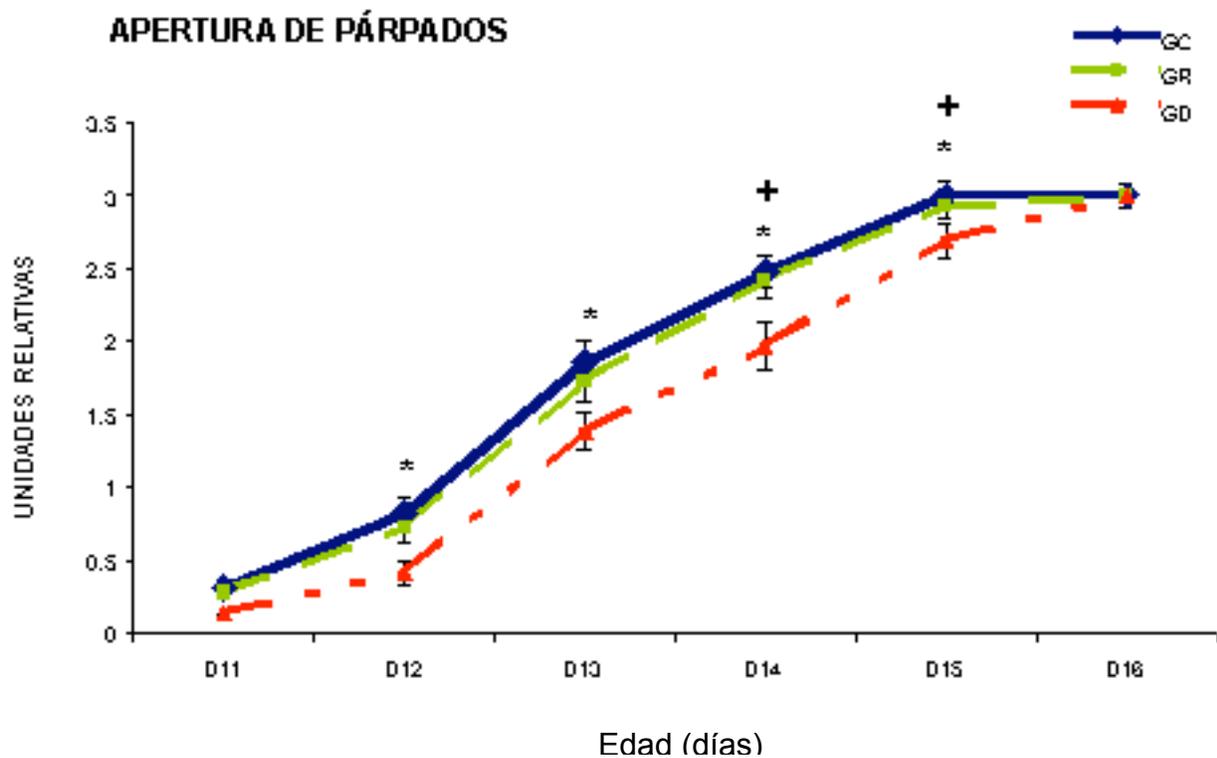


Fig. 12. Curso temporal de la apertura de párpados durante el desarrollo. Los símbolos indican, diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \*GC vs GD, +GR vs GD y εGC vs GR.

## **1.2 Efectos producidos sobre el desarrollo del soma neuronal**

### **a) Neuronas fusiformes**

La comparación estadística a lo largo de los días del estudio de los parámetros del soma de neuronas fusiformes, mostró alteraciones debidas a las condiciones de nutrición,  $F(2,76)=6.42$ ,  $p<0.003$ . Asimismo, y en diferentes edades también se observaron diferencias significativas,  $F(2,152)=13.82$ ,  $p<0.0001$ . De igual manera hubo interacción entre los factores condición de nutrición por la edad,  $F(4,152)=6.00$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de la prueba post hoc para los parámetros en los que se observaron resultados mayores se muestran en la Fig. 13. No se muestran los resultados de los parámetros factor de forma y diámetro mayor en los diferentes tipos celulares debido a que no se observaron diferencias significativas.

### **b) Neuronas multipolares grandes**

La comparación estadística de neuronas multipolares grandes a lo largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición no provocaron cambios significativos en los parámetros del soma neuronal. Los efectos del desarrollo provocaron diferencias significativas,  $F(2,152)=8.16$ ,  $p<0.0001$ . De igual manera, hubo interacción entre los factores condición de nutrición por la edad,  $F(4,152)=12.85$ ,  $p<0.0001$  (Tabla IV). Los resultados de la prueba post hoc para los parámetros en los que se observaron resultados mayores se muestran en la Fig. 13.

### **c) Neuronas multipolares pequeñas**

En las neuronas multipolares pequeñas, la comparación estadística a lo largo del estudio de los parámetros del soma, indicó cambios significativos debidos a las condiciones de nutrición,  $F(2,76)=6.42$ ,  $p<0.003$ . Asimismo, los efectos del desarrollo provocaron diferencias significativas  $F(2,152)=13.82$ ,  $p<0.0001$ . De igual manera hubo interacción entre los factores condición de nutrición por la edad,  $F(4,152)=6.00$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de la prueba post hoc para los parámetros en los que se observaron resultados mayores se muestran en la Fig. 13.

Los efectos de los tratamientos en las neuronas ovoides grandes y pequeñas en los diferentes grupos incluidos no mostraron efectos constantes en los parámetros somáticos, por lo cual los resultados no se muestran en el texto.

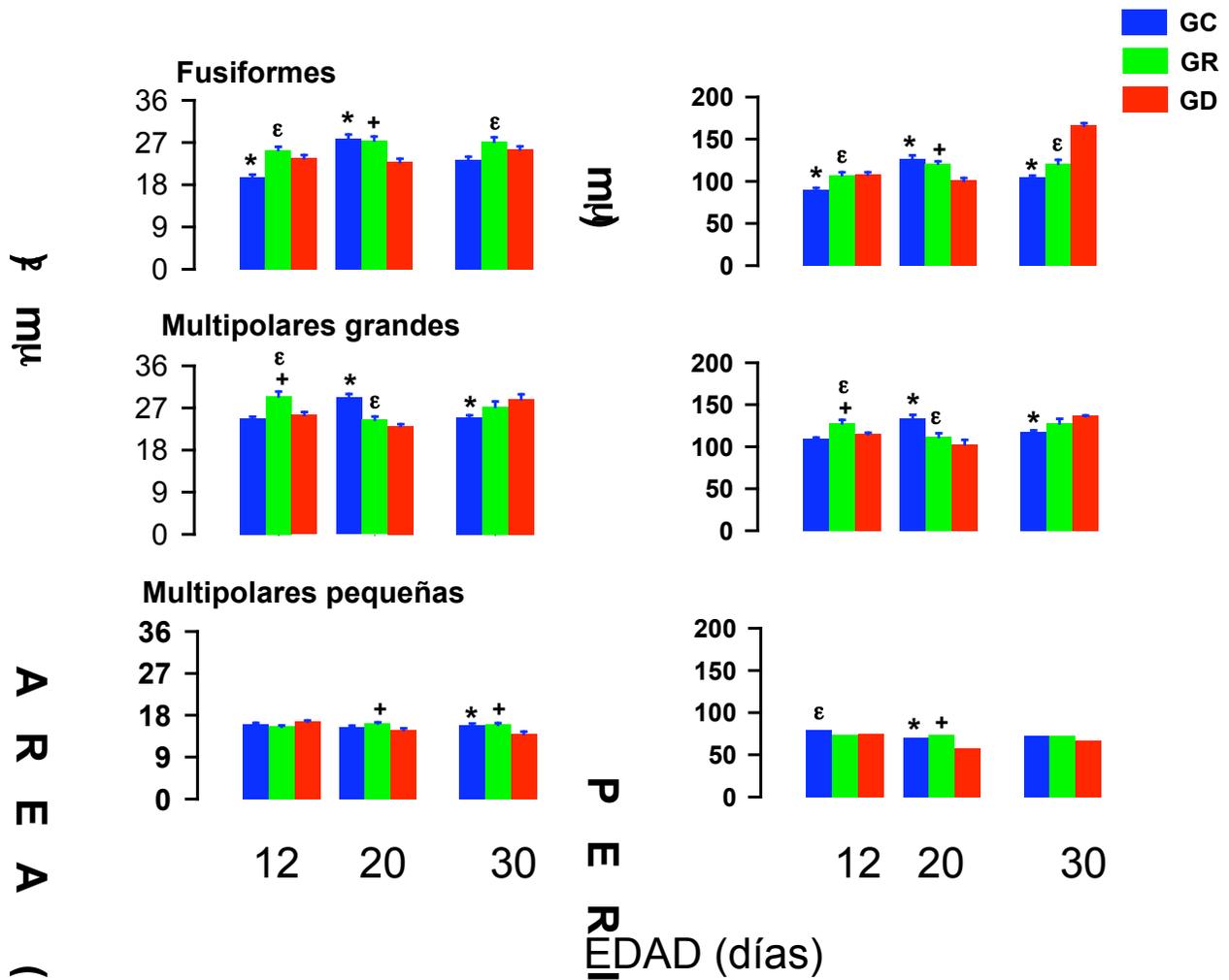


Fig. 13. Comparación por condición de nutrición de las medidas promedio del área y perímetro de tres tipos de neuronas fusiformes, multipolares grandes y pequeñas de los grupos GC, GR y GD. Los símbolos indican, diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \* GC vs GD, + GR vs GD y GC vs GR.

### **1.3 Efectos producidos sobre la extensión dendrítica**

Los efectos provocados en cada tipo neuronal por las condiciones de nutrición, de edad y sus interacciones sobre el número de cruces dendríticos se muestran en la tabla IV. Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Figuras 14 y 15.

#### **a) Neuronas fusiformes**

La comparación estadística de neuronas fusiformes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los parámetros de extensión dendrítica,  $F(2,80)=46.18$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo mostraron diferencias significativas,  $F(2,160)=38.54$ ,  $p<0.0001$ . Los cruces de las dendritas en los círculos concéntricos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,480)=563.70$ ,  $p<0.0001$ .

La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostró diferencias significativas,  $F(4,160)=38.54$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre los cruces dendríticos en los círculos concéntricos y la nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,480)=18.54$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los cruces de las ramas en los círculos concéntricos también mostró diferencias significativas,  $F(12,960)=27.13$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y círculos concéntricos también indicó diferencias significativas,  $F(24,960)=8.82$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 14.

#### **b) Neuronas multipolares grandes**

La comparación estadística de neuronas multipolares grandes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en la extensión dendrítica,  $F(2,76)=128.8$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo mostraron diferencias significativas,  $F(2,152)=18.64$ ,  $p<0.0001$ . Los círculos concéntricos fueron significativamente diferentes,  $F(6,456)=509.81$ ,  $p<0.0001$ .

Tabla V. Comparación de los efectos sobre el desarrollo de la extensión dendrítica de los diferentes tipos neuronales y las condiciones de nutrición (control, desnutrido y rehabilitado) a lo largo de los días del estudio.

Factor	Tipos Neuronales					
		Fusiformes	Multipolares grandes	Multipolares pequeñas	Ovoides grandes	Ovoides pequeñas
A. Nutrición	gl	2,80	2,76	2,76	2,76	2,74
	F	46.18	128.80	44.50	177.93	36.45
	p<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
B. Edad	gl	2,160	2,152	2,152	2,152	2,148
	F	38.54	18.64	7.88	4.22	880.37
	p<	0.0001	0.001	0.001	0.01	0.007
C. Cruces dendríticos	gl	6,480	6,456	6,456	6,456	6,444
	F	563.70	509.81	709.47	849.00	8.50
	p<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXB	gl	4,160	4,152	4,152	4,152	4,148
	F	38.54	15.07	12.88	14.88	28.43
	p<	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXC	gl	12,480	12,456	12,456	12,456	12,444
	F	18.54	39.55	19.88	42.35	11.29
	p<	0.001	0.001	0.0001	0.0001	0.0001
BXC	gl	12,960	12,912	12,912	12,912	12,888
	F	27.13	17.84	9.29	12.16	6.43
	p<	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXBXC	gl	24,960	24,912	24,912	24,912	24,888
	F	8.82	19.01	6.63	8.28	12.09
	P<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

ANOVA de tres factores; gl, grados de libertad.

La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostraron diferencias significativas,  $F(4,152)=15.07, p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre los cruces en los círculos concéntricos y nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,456)=39.55, p<0.001$ . La interacción entre la edad y cruces en los círculos concéntricos también mostró diferencias significativas,  $F(12,912)=17.34, p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y cruces en los círculos concéntricos indicó diferencias significativas,  $F(24,912)=19.01, p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 14.

### **c) Neuronas multipolares pequeñas**

La comparación estadística de neuronas multipolares pequeñas a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en la extensión dendrítica,  $F(2,76)=44.50$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo mostraron diferencias significativas,  $F(2,152)=7.88$ ,  $p<0.0001$ . Los círculos concéntricos también fueron diferentes significativamente,  $F(6,456)=709.47$   $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostraron diferencias significativas,  $F(4, 152)=12.88$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre círculos concéntricos y la nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,456)=19.88$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los cruces en los círculos concéntricos también indicó diferencias significativas,  $F(12,912)=9.29$ ,  $p<0.001$ .

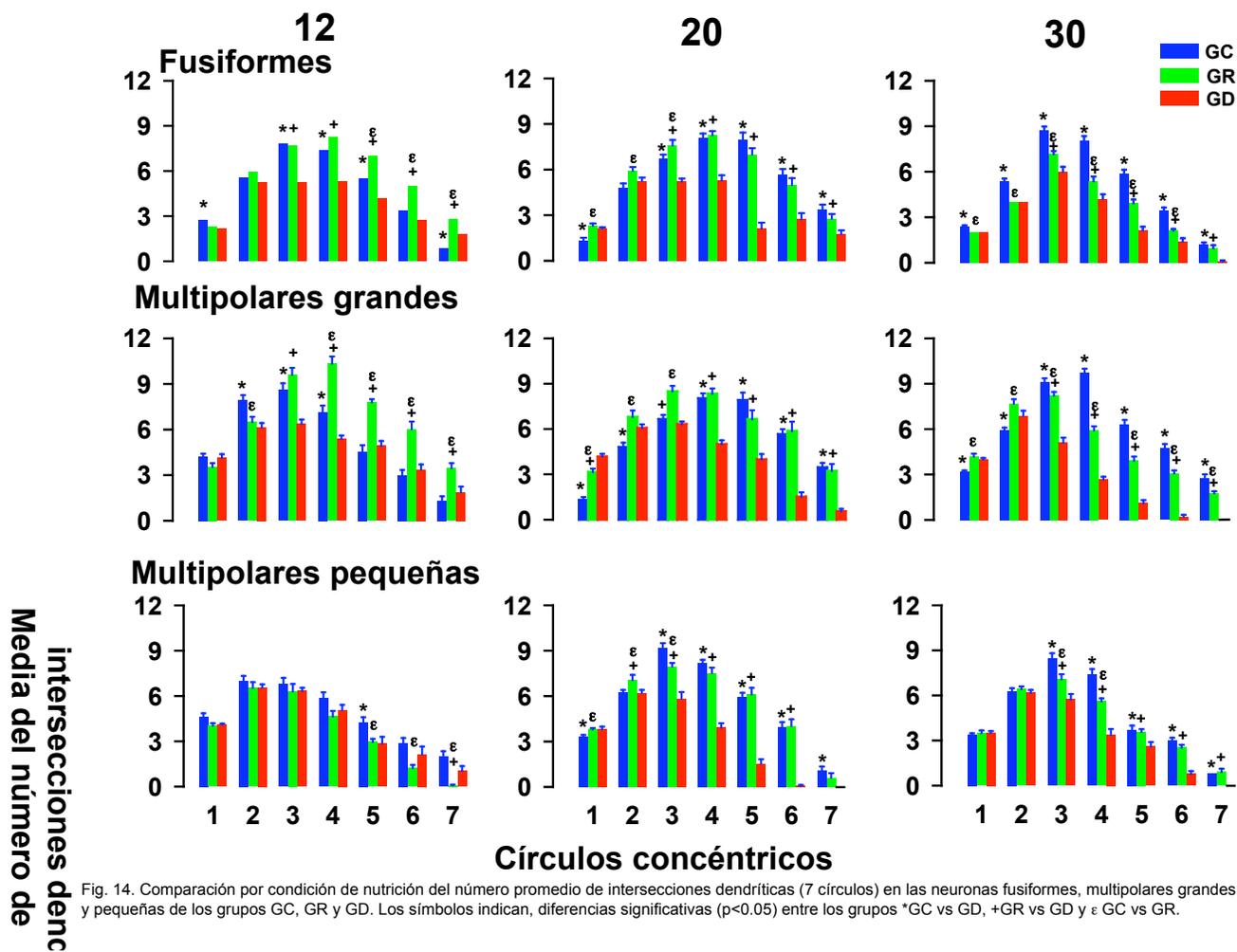
La interacción entre nutrición por edad y cruces en círculos concéntricos también reveló diferencias significativas,  $F(24,912)=6.63$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 14.

### **d) Neuronas ovoides grandes**

La comparación estadística de neuronas ovoides grandes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en la extensión dendrítica,  $F(2,76)=177.93$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo también indicaron diferencias significativas,  $F(2,152)=4.22$ ,  $p<0.0001$ . Los cruzamientos en los círculos concéntricos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,456)=849.00$   $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostró diferencias significativas,  $F(4,152)=14.88$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre los cruzamientos en los círculos concéntricos y la nutrición indicó diferencias significativas,  $F(12,456)=42.35$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y cruces en los círculos concéntricos también reveló diferencias significativas,  $F(12,912)=12.16$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y cruzamiento de los círculos concéntricos también indicó diferencias significativas,  $F(24,912)=8.28$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 15.

### **e) Neuronas ovoides pequeñas**

La comparación estadística de neuronas ovoides pequeñas a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición produjeron cambios significativos en la extensión dendrítica,  $F(2,74)=36.45$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo provocaron diferencias significativas,  $F(2,148)=880.37$ ,  $p<0.0001$ . Los cruzamientos en los círculos concéntricos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,444)=8.50$   $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostró diferencias significativas,  $F(4,148)=28.43$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre los cruzamientos en los círculos concéntricos y la nutrición reveló diferencias significativas,  $F(12,444)=11.29$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los cruces en los círculos concéntricos también fue significativa,  $F(12,888)=6.43$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la nutrición por edad y círculos concéntricos también indicó diferencias significativas,  $F(24,888)=12.09$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 15.



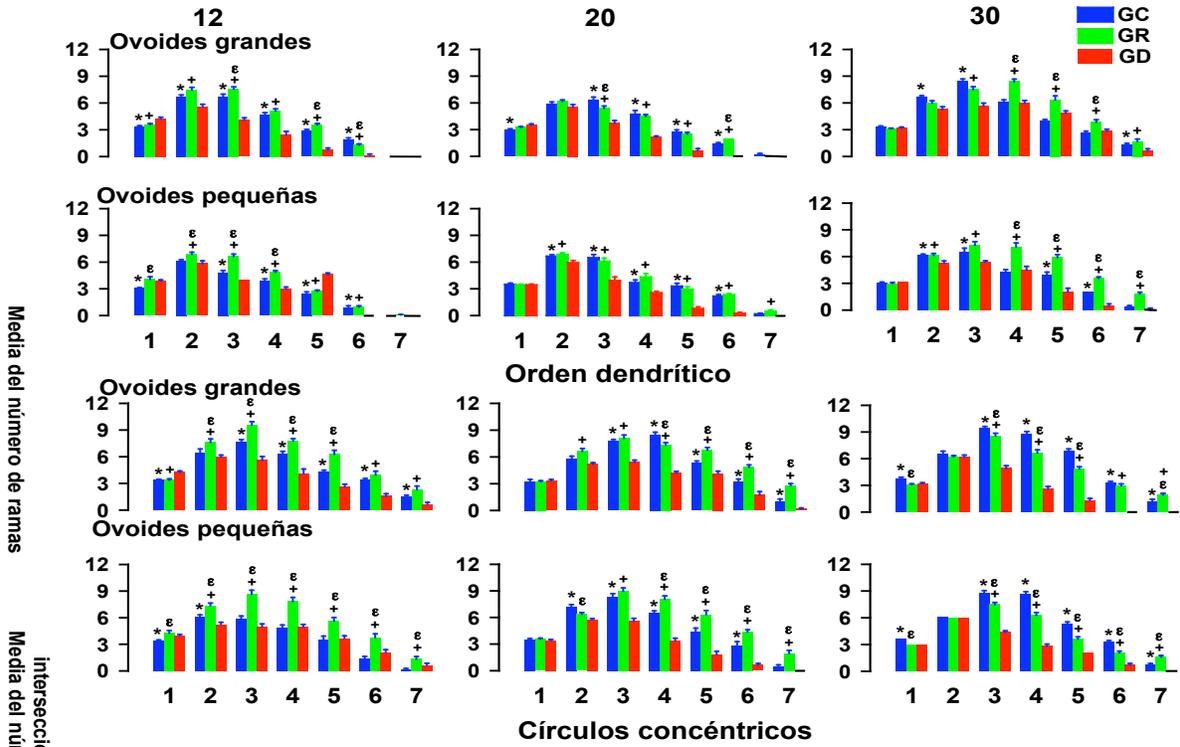


Fig. 5. Comparación por condición de nutrición del número promedio de orden dendrítico (7 órdenes) e intersecciones dendríticas (7 círculos) en las neuronas ovoides grandes y ovoides pequeñas de los grupos GC, GR y GD. Los símbolos indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \*GC vs GD, +GR vs GD y ε GC vs GR.

#### **1.4 Efectos producidos sobre el número de órdenes dendríticos**

Los efectos provocados en cada tipo neuronal por las condiciones de nutrición, de edad y sus interacciones sobre el número de órdenes dendríticos se muestran en la tabla V, y las comparaciones entre los grupos en los diferentes órdenes dendríticos en las Figuras 15 y 16.

##### **a) Neuronas fusiformes**

La comparación estadística de neuronas fusiformes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los órdenes dendríticos,  $F(2,80)=97.32$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo mostraron diferencias significativas,  $F(2,160)=45.36$ ,  $p<0.0001$ . Los órdenes dendríticos también fueron diferentes significativamente,  $F(6,480)=1187.58$ ,  $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostró diferencias significativas,  $F(4,160)=14.35$ ,  $p<0.001$ . De igual forma la interacción entre órdenes dendríticos y nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12, 480)=28.29$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los órdenes dendríticos también mostró diferencias significativas,  $F(12,960)=26.54$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y órdenes dendríticos también indicó diferencias significativas,  $F(24,960)=11.29$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 16.

##### **b) Neuronas multipolares grandes**

La comparación estadística en el número de ramas de neuronas multipolares grandes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los órdenes dendríticos,  $F(2,76)=80.31$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo también indicaron diferencias significativas,  $F(2,152)=97.29$ ,  $p<0.0001$ . Los órdenes dendríticos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,456)=880.38$ ,  $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad presentó diferencias significativas,  $F(2,152)=21.78$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre los órdenes dendríticos y la nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,456)=27.12$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los órdenes dendríticos también mostró diferencias significativas,  $F(12,912)=11.15$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y

órdenes dendríticos también indicó diferencias significativas,  $F(24,912)=11.15$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de la prueba post hoc se muestran en la Fig. 16.

### **c) Neuronas multipolares pequeñas**

La comparación estadística del número de ramas en las neuronas multipolares pequeñas a lo largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los órdenes dendríticos,  $F(2,76)=38.49$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo indicaron diferencias significativas,  $F(2,152)=28.55$ ,  $p<0.0001$ . Los órdenes dendríticos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,456)=1246.43$ ,  $p<0.0001$ .

La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostró diferencias significativas,  $F(4,152)=8.29$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre órdenes dendríticos y la nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,456)=20.70$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los órdenes dendríticos también mostró diferencias significativas,  $F(12,912)=19.55$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y órdenes dendríticos también indicó diferencias significativas,  $F(24, 912)=10.71$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig.16.

### **d) Neuronas ovoides grandes**

La comparación estadística del número de órdenes dendríticos de neuronas ovoides grandes a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los órdenes dendríticos,  $F(2,76)=85.55$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo también provocaron diferencias significativas,  $F(2,152)=190.80$ ,  $p<0.0001$ . Los órdenes dendríticos también fueron diferentes significativamente,  $F(6,456)=1106.44$ ,  $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad mostraron diferencias significativas,  $F(4,152)=4.91$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre órdenes dendríticos y nutrición indicó diferencias significativas,  $F(12,456)=28.44$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre la edad y los órdenes dendríticos también mostró diferencias significativas,  $F(12,912)=49.44$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y órdenes dendríticos también reveló diferencias

significativas,  $F(24,912)=9.86$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 15.

Tabla VI. Comparación de los efectos sobre el desarrollo del número de órdenes dendríticos de los diferentes tipos neuronales y las condiciones de nutrición (control, desnutrido y rehabilitado) a lo largo de los días del estudio.

Factor	Tipos neuronales					
		Fusiformes	Multipolares grandes	Multipolares pequeñas	Ovoides grandes	Ovoides pequeñas
A. Nutrición	gl	2,80	2,76	2,76	2,76	2,74
	F	97.32	80.31	38.49	85.55	89.50
	p<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
B. Edad	gl	2,160	2,152	2,152	2,152	2,148
	F	45.36	97.29	28.55	190.80	36.46
	p<	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
C. Ramas dendríticas	gl	6,480	6,456	6,456	6,456	6,444
	F	1187.58	880.38	1246.43	1106.44	1083.45
	p<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXB	gl	4,160	4,152	4,152	4,152	4,148
	F	14.35	21.78	8.29	4.91	8.51
	p<	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXC	gl	12,480	12,456	12,456	12,456	12,444
	F	28.29	27.12	20.70	28.44	1083.45
	p<	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
BXC	gl	12,960	12,912	12,912	12,912	12,888
	F	26.54	11.15	19.55	49.44	28.88
	p<	0.001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
AXBXC	gl	24,960	24,912	24,912	24,912	24,888
	F	11.29	11.15	10.71	9.86	9.86
	p<	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

ANOVA de tres factores, gl grados de libertad.

### e) Neuronas ovoides pequeñas

La comparación estadística de neuronas ovoides pequeñas a largo de los días del estudio, indicó que las condiciones de nutrición provocaron cambios significativos en los órdenes dendríticos,  $F(2,74)=89.50$ ,  $p<0.0001$ . Los efectos del desarrollo también indicaron diferencias significativas,  $F(2,148)=36.46$ ,  $p<0.0001$ . Los órdenes dendríticos también fueron significativamente diferentes,  $F(6,444)=1083.45$ ,  $p<0.0001$ . La interacción entre la condición de nutrición y la edad indicó diferencias significativas,  $F(4,148)=8.51$ ,  $p<0.0001$ . De igual forma la interacción entre órdenes dendríticos y

nutrición mostró diferencias significativas,  $F(12,444)=1083.45$ ,  $p<0.001$ . Finalmente, la interacción entre la edad y los órdenes dendríticos también reveló diferencias significativas,  $F(12,888)=28.88$ ,  $p<0.001$ . La interacción entre nutrición por edad y órdenes dendríticos también presentó diferencias significativas,  $F(24, 888)=6.44$ ,  $p<0.0001$ . Los resultados de las pruebas post hoc se muestran en la Fig. 15.

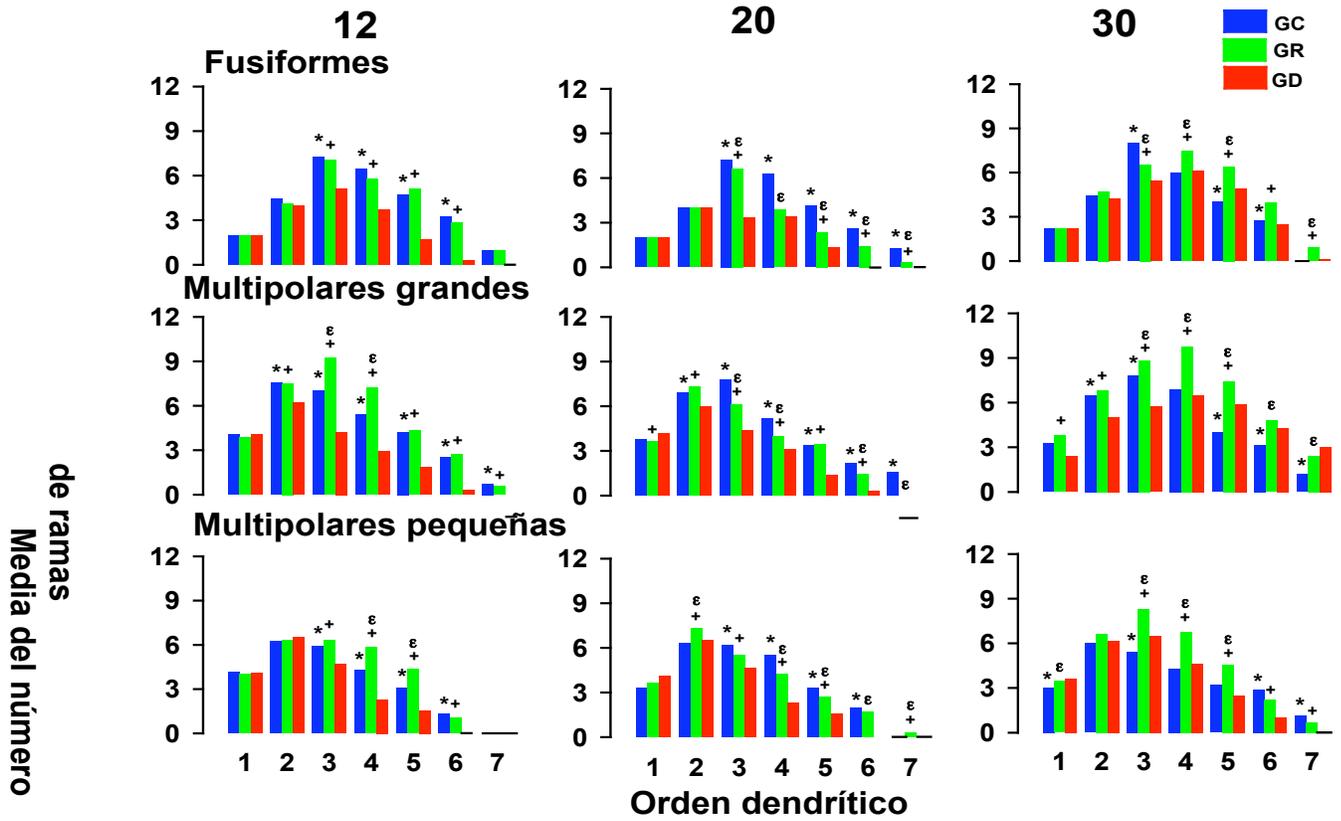


Fig. 16. Comparación por condición de nutrición del número promedio de orden dendrítico ( 7 órdenes) en las neuronas fusiformes, multipolares grandes y pequeñas de los grupos GC, GR y GD. Los símbolos indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos \*GC vs GD, +GR vs GD y εGC vs GR.

## VIII DISCUSIÓN

Las observaciones más significativas obtenidas del estudio fueron: retardo en el desarrollo físico que incluyó la reducción de la ganancia gradual de peso corporal y cerebral, en la apertura de meatos auditivos externos y párpados en varios días del estudio (ver Figs. 9-12). Asimismo, hipoplasia neuronal en los árboles dendríticos del NFSr particularmente de las ramas distales, con menores efectos sobre los parámetros del área y perímetro del soma de los diferentes tipos neuronales (Figs. 13-16). Los resultados que se muestran en el presente estudio en lo general, son congruentes con los efectos provocados por otros paradigmas de restricción perinatal de alimento llevados a cabo en algunos roedores (Crnic, 1980; Morgane y col., 1992).

Con relación a la baja de peso corporal asociada a la desnutrición, esto fue evidente en las crías desde el día del parto y fue acentuándose gradualmente conforme se alcanzaron edades posteriores del desarrollo, teniendo los animales en todos los casos menor peso que sus controles (Fig. 9). Por otro lado, la baja gradual de peso corporal en el GD con menores efectos en el peso cerebral se acompañó de retardos de 1 día en la apertura de meatos auditivos externos y de párpados, los cuales son un reflejo de la maduración sensorial retardada que invariablemente va asociada a la restricción sensorial y de alimento (Figs. 11 y 12) (Escobar y Salas, 1993 ; Torrero y col., 1999). Con fundamento en otros estudios, se ha establecido que la ingesta restringida de alimento se encuentra también asociada a retardos en la maduración de otros canales sensoriales, como en el caso del auditivo, somatosensorial, visual y olfatorio, que también muestran retardos en su organización anatómica y en su funcionalidad (Callison y Spencer, 1968; Salas y Cintra, 1973 ; Salas y col., 1977; Math y Davrainville, 1980; Salas y col., 1994; Torrero y col., 1999 ; Alvarado, 2003).

Con respecto a los efectos sobre el desarrollo del canal sensorial gustativo, asociados a la restricción sensorial y de alimento es escasa la información disponible en la literatura. Particularmente, se desconoce cuáles pueden ser los efectos sobre la organización anatómica y funcional del NFSr, una de las áreas de relevo del tallo cerebral más

significativas de la información gustativa en ruta a la corteza cerebral (Whitehead, 1988 ; Krimm y Hill, 1997).

Los estudios de neuroembriología y de la sistemogénesis del SNC, indican que el tallo cerebral es una de las regiones que primero inician su formación, para incrementar las posibilidades de supervivencia de los recién nacidos en el mundo exterior (Anokhin, 1964; Altman y Bayer, 1995). En efecto, el tallo cerebral, es el sitio de ubicación de estructuras que permiten la regulación de varias funciones pioneras que incluyen la respiración, la actividad cardiovascular, el control de la ingesta de alimento y líquidos y los ritmos de actividad de movimiento entre otros (Scheibel y col., 1973; Epstein, 1986). Esta zona contiene además el NFS, sitio de relevo obligado de las aferencias de la faringe, laringe, del tracto digestivo, vísceras torácicas y abdominales y de los receptores gustativos de la lengua. El hecho de que en el presente trabajo, se hubiese detectado hipoplasia consistente en los árboles dendríticos de la mayoría de los distintos tipos neuronales en el NFSr de los animales desnutridos, sugiere la existencia de un deterioro importante en la actividad de los receptores gustativos y sus aferencias hacia el NFSr. En este contexto, es entendible que durante la restricción prenatal de alimento el aporte de nutrientes tanto a la madre como al feto está reducido. Así, los fetos recibirían menos elementos nutritivos vía de la circulación feto placentaria, reduciendo las capacidades de crecimiento de las estructuras cerebrales en desarrollo.

Por otro lado, cuando la restricción neonatal de alimento se inicia la presencia de sustancias sápidas en la boca del recién nacido se reduce significativamente, durante los periodos de ayuno debido a que los ductos galactóforos de la madre están ligados y no proveen de las sustancias sápidas contenidas en la leche a las crías, con lo cual podría considerarse que además de la falta de alimento, habrá una disminución de estímulos gustativos a lo largo de los días del estudio. La restricción de NaCl de la dieta en etapas tempranas afecta la organización funcional del NFSr ya que los efectos de la restricción de la dieta de NaCl a la madre tiene severas repercusiones que son revertidas hasta cinco semanas después de proporcionales una con cantidades normales de NaCl. Lo cual sugiere que la actividad neural periférica juegue un rol en el

desarrollo funcional de las neuronas del NFSr (Vogt y Hill 1993). Asimismo, es lógico suponer que condiciones muy similares de baja de volumen de contenido, prevalecerán para el caso del resto del tracto digestivo, asociadas al ayuno neonatal, con sus posibles repercusiones de modificación de la información aferente hacia la porción caudal e intermedia del NFS que será necesario analizarlas en experimentos futuros.

Por lo tanto, para explicar las alteraciones de los árboles dendríticos de las neuronas del NFSr aquí obtenidas podrá suponerse la existencia, por un lado de la restricción de micronutrientes de la dieta y potenciándose con éste, la restricción de estímulos gustativos hacia el NFSr. La posibilidad de saber qué tanto influyen los efectos que se dan en la porción caudal y la intermedia, sobre los producidos en la porción rostral del NFS queda aún sin contestar, ya que el paradigma experimental utilizado no permite hacer conclusiones al respecto. Actualmente se conoce la influencia de la distensión gástrica para regular la ingesta de alimento, como la sequedad de las mucosas bucofaríngea para modular la ingestión de líquidos (Epstein, 1986). Lamentablemente en el caso de la rata se desconoce, cómo los receptores gustativos modificarán su descarga aferente para influir en el desarrollo de las neuronas del NFSr.

Las mediciones realizadas a nivel de los somas de las neuronas del NFSr a lo largo de los días del estudio, revelaron pocas alteraciones particularmente del área y perímetro en las neuronas fusiformes y multipolares grandes, al igual que pocos efectos sobre las dendritas primarias y secundarias (Figs. 13-16). Estos hallazgos, son congruentes con estudios previos empleando diferentes paradigmas de desnutrición o de privación sensorial y hormonal que no muestran grandes alteraciones (Salas y col., 1986; Perez-Torrero y col., 2001). La relativa refractariedad de estas zonas de las neuronas se ha explicado considerando que las dendritas primarias serían un tipo de vía final común de los árboles dendríticos, para proveer de información al soma neuronal que no puede sufrir grandes cambios para su activación. Por otro lado, que el soma neuronal contiene la maquinaria bioquímica esencial para desencadenar efectos sobre el genoma, o a nivel de los reguladores intracelulares, para generar la actividad neuronal bajo la forma de potenciales bioeléctricos que finalmente hacen descargar a las neuronas sobre otros

elementos celulares vía de señales eléctricas, químicas o de neurosecreciones (Kandel y Schwartz, 1999). Por estas consideraciones, se requiere que esta región de la neurona sea menos plástica comparada con las dendritas distales y sus procesos espinosos que es donde se expresan con mayor intensidad los efectos de la experiencia sensorial (Marín-Padilla y col., 1975; Escobar y Salas, 1995; Pérez-Torrero y col., 2001; Torrero y col., 2003). El hecho de que las alteraciones del soma neuronal se dieran mayormente en las células fusiformes y multipolares grandes sugiere que la mencionada refractariedad neuronal, es diferente según el tipo celular que se considere, para lo cual este estudio no permite reconocer las causas.

Otro aspecto interesante para su discusión, son los posibles efectos de la constante renovación cíclica que ocurre en los receptores gustativos y sus vías eferentes sobre la organización neuronal del NFSr. En efecto, se conoce que los quimiorreceptores (gusto y olfato) están renovándose continuamente en los botones gustativos a lo largo de ciclos que tienen una duración de alrededor de 9-15 días. Asimismo, que esta renovación debe producir efectos importantes en la organización y operatividad de las neuronas del NFSr (Mistretta y Labyak 1994). Por otro lado, que la característica cíclica de los quimiorreceptores podría complicarse mayormente bajo condiciones de restricción de alimento y de estímulos sensoriales. Lamentablemente, poco puede decirse al respecto debido a que bajo las condiciones de restricción de alimento perinatal, habría un retraso en el inicio de esta ciclicidad morfológica y funcional de los receptores gustativos. Por otra parte, el período de estudio que se estableció en el modelo experimental, no se extiende más allá del día 30 de edad, y por lo tanto, no es posible verificar en el material histológico preparado la presencia de cambios estructurales de naturaleza cíclica.

Los hallazgos experimentales obtenidos en el grupo de los animales desnutridos durante el período prenatal, y además alimentados y cuidados durante el estadio neonatal por un par de madres nodrizas normales (rehabilitación), reveló aspectos interesantes de la plasticidad neuronal del NFSr que no se han descrito anteriormente. Así, el hallazgo de encontrar un número mayor de ramas en las partes distales de los

árboles dendríticos de las neuronas del NFSr, contrasta con el resultado obtenido en los animales desnutridos sin rehabilitación durante los períodos prenatal y neonatal (Figs. 13-16). Por otra parte, el hecho de encontrar que en el grupo desnutrido prenatalmente y rehabilitado neonatalmente, la extensión de las dendritas en la porción distal de los árboles dendríticos fuera mayor que en los controles, pone de manifiesto la expresión de un posible mecanismo compensatorio de naturaleza plástica. Esta interpretación encuentra apoyo en el fenómeno de “cobertura” o “embaldosado” (tiling), mediante el cual las dendritas de una neurona del mismo grupo funcional se extienden cubriendo las zonas vecinas donde hubo muerte neuronal o daño al árbol dendrítico adyacente (Yuh-Nung y Lily, 2003). Una explicación para estos efectos, sería que las crías desnutridas prenatalmente durante su rehabilitación, van gradualmente mejorando su actividad de succión, incrementando su ganancia de peso y su desarrollo físico (Figs. 9-12). Se sabe que la conducta materna puede ser alterada por la desnutrición, así, las ratas que fueron neonatalmente desnutridas muestran déficit en el cuidado materno, el cual se constata por la disminución en la construcción del nido, el tiempo alimentario y el acarreo de las crías, sugiriendo que la reducción en la ingesta de alimento altera la conducta maternal que influye directamente en el desarrollo normal de las crías (Salas y col., 1984). En este sentido tenemos que los sujetos del GR al ser atendidos por sus nodrizas, recibirán constante contacto corporal al permanecer bajo el cuerpo de la madre, lamido corporal y anogenital varias veces al día, acarreo hacia el nido en el caso de que fueran desplazadas fuera de éste, comunicación con la madre y sus congéneres vía de las vocalizaciones, exposición a los diferentes olores del nido o a los provenientes de la madre, etc., que compensarán sus deficiencias en el crecimiento neuronal (Schanberg y Field, 1987; Rosenblatt y col., 1988; Fleming y col., 1999; Regalado y col., 1999).

Otras posibles explicaciones a los hallazgos obtenidos del estudio podrían ser que los efectos del sabor de la leche materna y sus componentes (Galef y Clark, 1972; Galef y Henderson, 1972; Capretta y Rawls, 1974). Al final de la segunda semana la habilidad gustativa de las crías las lleva a detectar señales químicas específicas en la leche materna típicas de su dieta (Galef y Henderson, 1972). Para el día 15 las crías

muestran una clara respuesta a señales gustativas en la leche determinadas por la dieta de la madre (Galef y Sherry, 1973). En este sentido, sería factible que varios de los componentes de la leche de rata succionados por el recién nacido a intervalos de 1-2 h durante el curso del día, activaran a los receptores correspondientes en la superficie de la lengua para generar salvas de potenciales de acción, que propagados por sus vías ascendentes activarán a las neuronas del NFSr promoviendo así los cambios dendríticos de expansión antes mencionados. Otra posibilidad sería que la leche y sus componentes una vez deglutidos, al desplazarse por el esófago, estómago e intestinos activarían receptores gustativos que al generar potenciales de acción, finalmente alcanzarían los árboles dendríticos de las neuronas del NFS en su porción ventral, cuyo efecto transmitido a la porción rostral generaría los cambios de número y alargamiento de dendritas distales aquí descritos. También resultaría factible que los efectos dendríticos antes mencionados, fuesen mediados por variaciones en el volumen del contenido de líquidos del propio tracto digestivo, con efectos aferentes importantes vía del nervio vago hacia los árboles dendríticos de las células del NFSr, provocando los efectos ya descritos. La experiencia gustativa es las primeras semanas es muy intensa ya que durante los primeros 17 días el amamantamiento de las crías constituye la única fuente de alimento e ingesta de líquidos (Alberts y Cramer, 1988).

Un hecho comúnmente aceptado es que la degustación de los alimentos se lleva a cabo mediante una acción conjunta entre el gusto y el olfato (Teicher y Blass, 1976; Brake, 1981). Por lo tanto, sería viable que los recién nacidos desnutridos prenatalmente y rehabilitados neonatalmente, degustarían la leche y sus componentes vía de los receptores gustativos linguales concurriendo esto con la detección por los receptores olfativos de las feromonas liberadas en la zona cutánea perimamaria de la madre. La concurrencia de estas dos acciones durante la succión de las crías a lo largo de los días del estudio, podría representar una continua activación hacia los árboles dendríticos de las neuronas del NFSr desencadenando los efectos mencionados. Por otra parte, el hecho de que los efectos de la restricción de alimento durante las etapas prenatal y neonatal, y de los efectos de la rehabilitación sean más evidentes en las edades de 20 y 30 días, sugiere que esto podría, tener un carácter polisensorial. Así en

asociación con el gusto y el olfato, las sensibilidades somatosensorial, visual y auditiva podrían sumarse para influir sobre los árboles dendríticos del NFSr, siguiendo rutas ascendentes y descendentes ( Loewy y Burton, 1978; Ricardo y Koh, 1978; Contreras y col., 1982; Hamilton y Norgren, 1984; Satoda y col., 1996).

De varios estudios se ha establecido que la restricción perinatal de alimento, altera el desarrollo dendrítico de neuronas en diferentes estructuras del tallo cerebral relacionadas con el ingreso de señales sensoriales proyectándose hacia el tálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral (Johnson y Yoesle, 1975; Hammer y Van Marthens, 1981; Escobar y Salas, 1993; Díaz-Cintra y col., 1991; Salas y col., 1994, 1995). Durante la exposición de fetos o de ratas recién nacidas a diferentes paradigmas de desnutrición, éstas además de estar privadas de alimento y agua también lo están en diverso grado de estímulos sensoriales, así que puede afirmarse que son sometidas a un ambiente hostil de carácter estresante. Por estas consideraciones, los hallazgos aquí presentados provenientes de animales desnutridos y desnutridos estimulados, puede esperarse que llevan implícita la exposición a una situación de estrés crónico variable recibido a lo largo tanto de la gestación como del primer mes de vida. Estudios recientes utilizando técnicas de inmunohistoquímica, marcaje neuronal midiendo las proteínas cFos e hibridación realizados en el NFS y la región ventral y lateral bulbar (VLB), apoyan la idea de que el NFS forma parte de las estructuras involucradas en la respuesta al estrés tanto fisiológico como emocional (Li y Sawchenko, 1998; Dayas y col., 2001). Así, la hipovolemia por hemorragia del 25% del volumen circulante (estrés fisiológico) o mediante la aplicación de choques eléctricos a las patas (estrés emocional) en la rata, incrementan los marcajes de c FOS en el NFS y la región VLB. Paralelamente, el marcaje de la expresión del péptido liberador de la prolactina (PrRP) que se ha relacionado tanto con la lactancia como con el estrés de distintos tipos, es menor en la zona VLB que en la del NFS ante el estrés fisiológico, obteniéndose efectos opuestos para estas mismas regiones en el caso del estrés emocional (Li y Sawchenko, 1998). Por lo tanto, si la activación de la porción caudal del NFS generada por el estrés fisiológico de la desnutrición, es transmitida a la porción intermedia y posteriormente a la rostral gustativa del NFS, entonces los hallazgos de la hipoplasia neuronal aquí

descritos no solo serían consecuencia del trastorno en la maduración de los receptores gustativos, sino también del estrés crónico asociado a la desnutrición perinatal. Dan apoyo a esta posibilidad los estudios que muestran que tanto el deficiente cuidado maternal hacia las crías o su opuesto, una buena atención de la madre hacia sus neonatos, modifica negativamente o positivamente respectivamente la respuesta al estrés de los recién nacidos cuando alcanzan la vida adulta (Walker y Aubert, 1988; Meaney y col., 1996; Gonzalez y col., 2001). Asimismo, que la exposición crónica de ratas adultas a restrictores de movimiento por intervalos de 30 minutos a seis horas al día durante varios días provoca atrofia dendrítica apical de las neuronas piramidales del campo CA3 del hipocampo (Watanabe y col., 1992).

Finalmente, resulta evidente que para varias de las posibilidades mencionadas que expliquen los efectos de la restricción de alimento y de la privación sensorial, así como para fundamentar los efectos de la rehabilitación sobre la organización del NFSr, se requerirán nuevos experimentos con diferentes enfoques y uso de otras metodologías que permitan fortalecer las opciones mencionadas.

## IX CONCLUSIONES

1. La restricción perinatal de alimento y de estímulos sensoriales disminuye el peso corporal y cerebral, retardando además la apertura de conductos auditivos externos y de párpados. Estas alteraciones confirman que el paradigma de desnutrición aquí utilizado, fue efectivo para interferir con el desarrollo físico de los recién nacidos.
2. Las deficiencias nutricionales y sensoriales redujeron el número y la extensión dendrítica distal, con menores alteraciones sobre las mediciones realizadas en el soma neuronal y dendritas proximales de los diferentes tipos celulares analizados y de las edades estudiadas en el NFSr. Estos efectos son más evidentes a los 20 y 30 días de edad.
3. La concurrencia de desnutrición perinatal con el cuidado materno proveniente de madres nodrizas durante el período neonatal de las crías (rehabilitación), revierte las alteraciones en el desarrollo dendrítico de las dendritas proximales con incrementos en las distales del NFSr. Esto pone de manifiesto la presencia de un cambio plástico que modifica la organización del NFSr.
4. Este cambio en las propiedades plásticas de las neuronas del NFS en su porción rostral durante la desnutrición perinatal, posiblemente se relacione con procesos de integración alterados de la información gustativa en la rata desnutrida en desarrollo.
5. Las alteraciones en la organización dendrítica neuronal del NFSr aquí descritas, pudieran indirectamente asociarse al estrés de la restricción perinatal de alimento en el que también participa esta estructura.

## **X REFERENCIAS**

Alberts, J. R. (1978) Huddling by rat pups: multisensory control of contact behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 92: 220-230.

Alberts, J.R. y Cramer, C.P.E. (1988) Ecology and Experience. Sources of means and Meaning of developmental change. En: E.M. Blass (Ed.) *Developmental Psychobiology and Behavioral Ecology*, pp1-39. Plenum Press, New York.

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

Altman, J. y Bayer, S. (1980) Development of the brain stem in the rat. I. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the lower medulla. *J. Comp. Neurol.*, 194: 1-35.

Altman, J. y Bayer, S. (1995) *Atlas of Prenatal Rat Brain Development*. CRC Press, Inc. Boca Ratón. FL. USA. pp. 589.

Alvarado, S. (2003) Efectos de la desnutrición neonatal y de la estimulación sensorial temprana en las respuestas visual y auditiva provocadas en diferentes etapas del desarrollo de la rata. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Naturales. UAQ. Querétaro. pp 1-54.

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

Beckman, M. E. y Whitehead, M. C. (1991) Intramedullary connections of the rostral nucleus of the solitary tract of the hamster, *Brain Res.*, 557: 265-279.

Blass, E. M., Hall, E.G. y Teicher, M. H. (1979) The ontogeny of suckling and ingestive behaviors. En: J.M. Sprague y A.N. Epstein (Eds.): *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, Vol. 8. New York. Academic Press.

Blessing, W. W. y Gai, W. P. (1997) The caudal pons and medulla oblongata. En: F. E. Bloom, (Ed.): Handbook of Chemical Neuroanatomy; The Primate Nervous System. Amsterdam: Elsevier Science.

Brake, (1981) Suckling infant rats learn a preference for a novel olfactory stimulus paired with milk delivery. *Science*, 211: 506-508.

Broutte-Lahlou, E., Vernet-Maury, E. y Chanel, J. (1991) Is rat dam licking behavior regulated by pup's preputial gland secretion? *An. Learn. and Behav.*, 19: 177-184.

Callison, D. A. y Spencer, J. W. (1968) Effect of chronic undernutrition and/or visual deprivation upon the visual evoked potentials from the developing rat brain. *Dev. Psychobiol.*, 1: 196-204.

Capretta, P. J. y Rawls, L. H. (1974) Establishment of a flavor preference in rats: Importance of nursing and weaning experience. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 86: 670-673.

Cho, Y. K., Li, C. S. y Smith, D. V. (2002) Taste responses of neurons of the hamster solitary nucleus are enhanced by lateral hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.*, 87: 1981-1992.

Coleman, J. (1990) Development of sensory system in mammals. New York: John Wiley and Sons. Pp. 628.

Contreras, R. J., Becstead, R. M. y Norgren, R. (1982) The central projections of trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves: an autoradiographic study in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 6: 303-322.

Crnic, L. S. (1980) Models of infantile malnutrition in rats: effects on maternal behavior. *Dev. Psychobiol.*, 13: 615-628.

Czyzyk-Krezeska M. F., Bayliss, D. A., Seroogy, K. B. y Millhorn D. E. (1991) Gene expression for peptides in neurons of the petrosal and nodose ganglia in rat. *Exp. Brain Res.*, 83: 411-418.

Davis, B. J. y Jang, T. A. (1988) A Golgi analysis of the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract in the adult hamster, *J. Comp. Neurol.*, 287: 388-396.

Davis, B. J. (1993) GABA-like immunoreactivity in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract in the hamster. Light and electron microscopic studies. *Brain Res. Bull.*, 30: 69-77.

Dayas, C., Buller, R. M., Crane, J. W. y Day, T. A. (2001) Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur. J. Neurosci.*, 14: 1143-1152.

Diaz-Cintra S., Cintra L., Kemper T., Resnick O. y Morgane, P. J. (1981) The effects of protein deprivation on the nucleus raphe dorsalis: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. *Brain Res.*, 221: 243-255.

Diaz-Cintra, S., Cintra. L. Kemper, T., Resnick, O. y Morgane, P. J. (1984) The effects of protein deprivation on the locus coeruleus: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. *Brain Res.*, 304: 243-253.

Diaz-Cintra, S., Cintra, L., Galvan, A., Aguilar, A., Kemper, T. y Morgane, P. J. (1991) Effects of prenatal protein deprivation on postnatal development of granule cells in the fascia dentate. *J. Comp. Neurol.*, 310: 356-364.

Diaz-Cintra, S. y Ortega, N. A. (1991) Histogénesis y Morfogénesis en el Sistema Nervioso Central En: M. Salas (Ed.) Aspectos Comparativos y Mecanismos de Regulación de la Ontogenia Neural. pp. 129-146. México.

Di Lorenzo, P. M. (1988) Taste responses in the parabrachial pons of decerebrate rats. *J. Neurophysiol.*, 23: 762-765.

Di Lorenzo, P. M. y Monroe J. (1995) Corticofugal influence on taste responses in the nucleus of solitary tract in the rat. *J. Neurophysiol.*, 74: 258-272.

Epstein, A. N. (1984) The ontogeny of neurochemical systems for control of feeding and drinking. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 175: 127-134.

Epstein, A. N. (1986) The ontogeny of ingestive behaviors: Control of milk intake by suckling rats and the emergence of feeding and drinking at weaning. En: R. Ritter, S. Ritter., C. D. y R. Barnes (Eds.) Neural and humoral controls of food intake. pp. 1-25. San Diego, CA. Academic Press., 1986.

Escobar, C. y Salas, M. (1993) Neonatal undernutrition and amygdaloid nuclear complex development: an experimental study in the rat. *Exp. Neurol.*, 122: 311-318.

Escobar, C. y Salas, M. (1995) Dendritic branching of claustral neurons in neonatally undernourished rats. *Biol. Neonate*, 68: 47-54.

Finley J. C. W., Polak J, y Katz D. M. (1992) Transmitter diversity in carotid body afferent neurons: dopaminergic and peptidergic phenotypes. *Neuroscience*, 51: 973-987.

Fleming, A. S., O'Day, D. H. y Kraemer, G. W. (1999) Neurobiology of mother-infant interactions: experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23: 673-685.

Francis, D., Dioro, J., Liu, D. y Meaney, M. J. (1999) Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 285: 1155-1158.

Galef, B. G. y Clark, M. M. (1972) Mother's milk and adult preference. Two factors determining initial dietary selection by weaning rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 78: 220-225.

Galef, B. G. y Henderson, P. W. (1972) Mother's milk: A determinant of the feeding preferences of weaning rat pups. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 78: 213-219.

Galef, B. G. y Sherry, D. F. (1973) Mother's milk: A medium for the transmission of cues reflecting the flavor of mother's diet. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 83: 374-378.

Ganchrow, J. R., Steiner, J. E. y Caneto, S. (1986) Behavioral display to gustatory stimuli in newborn rats pups. *Dev. Psychobiol.*, 19: 163-173.

Gil, C. F., Madden, B. P., Roberts, L. D., Evans L. y King, M. S. (1999) A subpopulation of neurons in the rat rostral nucleus of the solitary tract that project to the parabrachial nucleus express glutamate-like immunoreactivity. *Brain Res.*, 821: 251-262.

- Gonzalez, A., Lovic, V., Ward, G. R., Wainwright, P. E. y Fleming, A. S. (2001) Inter generational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev. Psychobiol.*, 38: 11-32.
- Gramsbergen, A. y Westerga, J. (1992) Locomotor development in undernourished rats. *Behav. Brain Res.*, 48: 57-64.
- Grunau, R. V. E. y Graig, K. D. (1978) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 103: 305-310.
- Gubernick, D. y Alberts, J. R. (1983) Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls. *Physiol. Behav.*, 31: 593-601.
- Hall, W. G. (1990) The ontogeny of ingestion behavior. En : E. M. Stricker (Ed.). *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 10. Neurobiology of food and fluid intake. pp. 77-123. New York. Plenum Press.
- Halsell, C. B. (1998) Differential distribution of amygdaloid input across rostral solitary nucleus subdivisions in rat. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 855: 482-485.
- Hamilton, R. B. y Norgren, R. (1984) Central projections of gustatory nerves in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 222: 560-577.
- Hammer, R. P., Jr., Lindsay, R. D. y Scheibel, A. B. (1981) Development of the brain stem reticular core: an assessment of dendritic state and configuration in the perinatal rat. *Dev. Brain. Res.*, 1: 179-190.
- Hammer, R. P. Jr. y Marthens, E. (1981) Morphological development of the brain stem reticular core in prenatally undernourished rats. *Dev. Brain Res.*, 1: 203-212.
- Harlow, H. F. (1959) The nature of love. *Sci. Am.*, 200: 68-74.
- Harlow, H. F. (1962) The heterosexual affectional system in monkeys. *Am. Psychol.*, 17: 1-9.
- Hayama, T., Ito, S. y Ogawa, H. (1985) Responses of solitary tract nucleus neurons to taste and mechanical stimulations of the oral cavity in decerebrate rats. *Exp. Brain Res.*, 60: 235-242.

- Helcke, C. J. y Rabcheusky, A. (1991) Axotomy alters putative neurotransmitters in visceral sensory neurons of the nodose and petrosal ganglia. *Brain Res.*, 551: 44-51.
- Herring, S. W. (1985) The ontogeny of mammalian mastication. *American Zoologist.*, 25: 339-349.
- Hill, D. L., Bradley, R. M. y Mistretta, C. M. (1983) Development of taste responses in the rat solitary tract. *J. Neurophysiol.*, 50: 879-885.
- Hudson, R. (1998) Conducta maternal en el conejo europeo: un recordatorio de la diversidad en mamíferos. En: J. Velázquez (Ed.) *Biología de la Reproducción*. Pp. 419-440.
- Ichikawa, H., Jacobowitz, D. M., Winsky, C. y Helcke, C. J. (1991) Calretinin-immunoreactivity in vagal and glossopharyngeal sensory neurons of the rat: distribution and coexistence with putative transmitter agents. *Brain Res.*, 557: 316-321.
- Jacobson, M. (1978) Formation of dendrites and development of synaptic connections. En: *Developmental Neurobiology*. D. E. Jones (Ed.) Holt, Rinehart and Winston, Inc. Pp. 223-283.
- Jhonson, J. E. y Yoesle, R. A. (1975) The effects of malnutrition on the developing brain stem of the rat: a preliminary experiment using the lateral vestibular nucleus. *Brain Res.*, 89: 170-174.
- Johnston, R. E. (1998) Pheromones, the vomeronasal system, and communication. *Ann. Ny. Acad. Sci.*, 855: 333-348.
- Kandel, E. R. y Schwartz, J. H. (1999) *Principles of Neural Science*. 2<sup>nd</sup> Ed. Elsevier Science Publishing Co., Inc. Pp 979.
- Kehoe, P. y Blass, E. M. (1985) Gustatory determinants of suckling in albino rats 5-20 days of age. *Dev. Psychobiol.*, 18: 67-82.

- Ketelslegers, J. M., Maiter, D., Maes, M., Underwood, L. E. y Thissen, J. P. (1996) Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm. Res.*, 45: 252-257.
- King, M.S. y Bradley R. M. (1994) Relationship between structure and function of neurons in the rat rostral nucleus tractus solitarii. *J. Comp. Neurol.*, 344: 50-64.
- King, C. T. y Hill, D. L. (1993) Neuroanatomical alterations in the rat nucleus of the solitary tract following early maternal NaCl deprivation and subsequent NaCl repletion. *J. Comp. Neurol.*, 333: 531-542.
- Krimm, R. F. y Hill, D. L. (1997) Early prenatal critical period for chorda tympani nerve terminal field development. *J. Comp. Neurol.*, 378: 2542-2564.
- Lasiter, P. S. y Kachele, D. L. (1988) Organization of GABA and GABA-transaminase containing neurons in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract. *Brain Res. Bull.*, 21: 623-636.
- Leonard, N. L., Renehan, W. E. y Schweitzer, L. (1999) Structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. IV: The morphology and synaptology of GABA-immunoreactive terminals. *Neuroscience*, 92: 151-162.
- Levitsky, D. A. y Barnes, R. H. (1972) Nutritional and environmental interactions in the development of the rat: long – term effects. *Science*, 176: 68-71.
- Li, C. S. y Smith D. V. (1997) Glutamate receptor antagonist block gustatory afferent input to the nucleus of the solitary tract, *J. Neurophysiol.*, 77: 1514-1525.
- Li, H-Y. y Sawchenko, P. E. (1998) Hypothalamic effector neurons and extended circuitries effects exerted acutely, chronically, and in animals with controlled glucocorticoid levels. *J. Comp. Neurol.*, 393: 244-266.
- Loewy, A. D. y Burton, H. (1978) Nucleus of the solitary tract efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 181: 421-429.
- Loranca, A., Torrero, C. y Salas, M. (1999) Development of play behavior in neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 66: 3-10.

Marin Padilla, M. (1975) Abnormal neuronal differentiation (functional maturation) in mental retardation. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 11: 133-153.

Math, F. y Davrainville, J. L. (1980) Electrophysiological study of the postnatal development of mitral cells activity in the rat olfactory bulb. Influence of undernutrition. *Brain Res.*, 194: 223-227.

Meany, M. J., Dioro, J., Francis, D., Widdowson, J., La Plante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J. R. y Plotsky, P. M. (1996) Early environmental regulation of stress. *Dev. Neurosci.*, 18: 49-72.

Mistretta, C. M. (1990) Taste Development. En : Coleman, J. R. (Ed.). *Development of Sensory Systems in Mammals. Chapter Fourteen.* pp. 567-613. John Wiley & Sons. New York.

Mistretta , C. M. y Labyak, S. E. (1994) Maturation of neuron types in nucleus of solitary tract associated with functional convergence during development of taste circuits. *J. Comp. Neurol.*, 345: 359-376.

Moga, M. M., Herbert, H., Hurley, K. M., Yasui, Y., Grai, T. S. y Saper, C. B. (1990) Organization of cortical basal forebrain and hypothalamic afferents of the parabrachial nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 295: 624-661.

Moore, C. L. (1981) An olfactory basis for maternal discrimination of sex of offspring in rats ( *Rattus norvegicus*). *Anim. Behav.*, 29: 383-386.

Moore, C. L. y Chadwick-Diaz, A. (1986) Behavioral response of infant rats to maternal licking: Variations with age and sex. *Dev. Psychobiol.*, 19: 427-438.

Morgane, P. J., Austin-La France, R. J., Bronzino, J. D., Tonkinss, J. y Galler, J. R. (1992) Malnutrition and the development central nervous system. En: *The Vulnerable Brain and Environmental Risks.* R. L. Isaacson y K. F. Jensen (Eds). Pp. 3-43. Plenum Press, New York.

Morgane P. J., Austin-La Frace R., Bronzino J., Austin J., Díaz-Cintra S., Cintra L., Kemper T. y Galler J. R. (1993) Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 17: 91-128.

- Mourek, J., Himwich, W. A., Myslivecek, J. y Callison, D. (1967) The role of nutrition in the development of evoked responses in the rat. *Brain Res.*, 6: 241-251.
- Netter, F. H. (1994) *Sistema Nervioso, Anatomía y Fisiología*, 1ª Ed., Salvat, España. Pp. 135-141.
- Norgren, R. (1978) Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*, 3: 207-218.
- Okada, J. y Miura, M. (1992) Transmitter substances contained in the petrosal ganglion cells determined by a double-labeling method in the rat. *Neurosci. Lett.*, 146: 33-36.
- Pascual, R. y Figueroa, H. (1996) Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biol. Neonate*. 69: 399-404.
- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1986) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 2<sup>nd</sup> Ed. 118 láminas.
- Paxinos, G. (1994) *The Rat Nervous System*, 2<sup>nd</sup> Edition Chapter 7. Central Autonomic System. pp. 81-100 y Chapter 29. Gustatory system. Pp. 751-767.
- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1988) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 4ta. Ed. Figura 64.
- Perez-Torrero, E., Torrero, C. y Salas, M. (2001) Effects of perinatal undernourishment on neuronal development of the facial motor nucleus in the rat. *Brain Res.*, 905: 54-62.
- Perez-Torrero, E., Torrero, C. y Salas, M. (2002) Neonatal nutritional rehabilitation of morphological features in facial motoneurons altered by prenatally food deprivation in the rat. *Nutr. Neuroscie.*, 5: 263-268.
- Ramon-Moliner, E. (1970) *The Golgi-Cox Techniques*, En: S.A. Nauta, S.O.E. Ebbenson (Eds.). *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*, Springer, New York, pp. 32- 55.

Regalado, M., Torrero, C. y Salas, M. (1999) Maternal responsiveness of neonatally undernourished and sensory stimulated rats: rehabilitation of maternal behavior. *Nutr. Neurosci.*, 2: 7-18.

Renehan, W. E., Jin, A., Zhang, X. y Schwitzer, L. (1994) The structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. I A Classification of neurons based on morphological features, *J. Comp. Neurol.*, 347: 531-544.

Ricardo, J. A. y Koh, E. T. (1978) Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures. *Brain Res.*, 153: 1-26.

Richardson, R., Siegal, M. A. y Campbell, B. A. (1988) Effect of maternal presence on the fear response to an unfamiliar environment measured by heart rate in rats as a function of age. *Brain Res.*, 80: 61-69.

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

Rosenblatt, J. S., Mayer, A. D. y Giordano, A. L. (1988) Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 13: 29-46.

Rosenzweig, M. R. y Bennett, E. L. (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav. Brain Res.*, 78: 57-65.

Saha S., Sieghart, W., Fritschy, M., Mc William, P. N. y Bate, T. F. C. (2001) Gamma-aminobutyric acid receptor (GABA(A)) subunits in rat nucleus tractus solitarius (NTS) revealed by polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemistry. *Mol. Cell. Neurosci.*, 17: 241-257.

Salas, M., Guzman-Flores, C. y Schapiro, S. (1969) An ontogenetic study of olfactory bulb electrical activity in the rat. *Physiol. Behav.*, 4: 699-703.

Salas, M., Schapiro, S. y Guzman-Flores, C. (1970) Development of olfactory bulb discrimination between maternal and food odors. *Physiol. Behav.*, 5: 1261-1264.

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

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

Salas, M., Díaz, S. y Cintra, L. (1977) Thyroid and nutritional influences on electrocortical activity development. En: G. D. Grave (Ed.). *Thyroid Hormones and Brain Development*. pp. 255-267. Raven Press. New York.

Salas, M., Torrero C. y Pulido, S. (1984) Long-term alterations in the maternal behavior of neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 33: 273-278.

Salas, M, Torrero, C. y Pulido, S. (1986) Undernutrition induced by pup separation delays the development of the reticular thalamic nucleus in rats. *Exp. Neurol.*, 93: 447-455.

Salas, M., Pulido, S., Torrero, C. y Escobar, C. (1991) Neonatal undernutrition and self-grooming development in the rat: long-term effects. *Physiol. Behav.*, 50: 567-572.

Salas, M., Torrero, C., Regalado, M., Martinez-Gomez, M. y Pacheco, P. (1994) Dendritic arbor alterations in the medial superior olivary neurons of neonatally underfed rats. *Acta Anat.*, 151: 180-187.

Satoda, T., Takahashi, O., Murakami, C., Uchida, T. y Mizuno, N. (1996) The sites of origin and termination of afferent and efferent components in the lingual and pharyngeal branches of the glossopharyngeal nerve in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Neurosci. Res.*, 24: 385-392.

Schanberg, S. M. y Field, T. M. (1987) Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Development.*, 58: 1431-1447.

Schapiro, S. y Salas, M. (1970) Behavioral response of infant rats to maternal odor. *Physiol. Behav.*, 5: 815-817.

Scheibel, M. E., Davies, T. L. y Scheibel, A. B. (1973) Maturation of reticular dendrites: loss of spines and development of bundles. *Exp. Neurol.*, 38: 301-310.

Scheibel, M. E. y Scheibel, A. B. (1971) Selected structural-functional correlations in postnatal brain. En: M. B. Serman, Mc Ginty, S. J. y Adinolfi, A. M. (Eds.) *Brain Developmental and Behavior*. Pp. 1-21. Academic Press, New York.

Sherwood, N.M. y Timiras, P.S. (1970) *A stereotaxic atlas of the developing rat brain*. University of California Press, Berkeley, U.S.A.

Sholl, D. A. (1956) *The Organization of th Neurons of the Cerebral Cortex* (Hafner, New York), Pp. 125.

Schweitzer, L. (1991) Morphometric analysis of developing neuronal geometry in the dorsal cochlear nucleus of the hamster. *Dev. Brain Res.*, 59: 39-47.

Segura B., Guadarrama J.C., Gutierrez, A. L., Merchant, H., Cintra, L. y Jiménez, I. (2001) Effect of perinatal food deficiencies on the compound action potential evoked in sensory nerves of developing rats. *Nutr. Neurosci.*, 4: 475-488.

Small, W.S. (1898) Notes on the psychic development of the young white rat. *Am. J. Psychol.*, 11: 80-100.

Smith, D. V. y Li, C. S. (2000) GABA-mediated corticofugal inhibition of taste-responsive neurons in the nucleus of the solitary tract. *Brain Res.*, 858: 408-415.

Spinelli, D. N., Jensen, F. E. y Di Prisco, G. V. (1980) Early experience on dendritic branching in normally reared kittens. *Exp. Neurol.*, 68: 1-11.

Steiner, J. E. (1979) Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv. Child Dev. Behav.*, 13: 257-295.

Suchecki, D., Rosenfeld, P. y Levine, S. (1993) Maternal regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the rat: the roles of feeding and stroking. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 75: 185-192.

Teicher, M.H. y Blass, E. M. (1976) Suckling in newborn rats: eliminated by nipple lavage, reinstated by pup saliva. *Science.*, 193: 422-425.

Teicher, M. H. y Blass, E. M. (1977) First suckling response of the newborn albino rats: roles of olfaction and amniotic fluid. *Science.*, 198: 635-636.

Torrero, C., Regalado, M., Perez, E., Loranca, A. y Salas, M. (1999) Effects of neonatal undernutrition and binaural ear occlusion on neuronal development of the olivary complex of rats. *Biol. Neonate.* 75: 259-271.

Torrero C., Perez E., Regalado M. y Salas, M. (2000) Pattern of sucking movements during artificial feeding of neonatally undernourished rats. *Nutr. Neuroscie.*, 3: 245-254.

Torrero, C., Regalado, M., Rubio. L. Ruiz- Marcos, A. y Salas, M. (2003) Neonatal food restriction induces hypoplasia in developing facial motor neurons of rats. *Nutr. Neuroscie.*, 6: 317-324.

Travers, J. B. (1988) Efferent projections from the anterior nucleus of the solitary tract of the hamster. *Brain Res.*, 457: 1-11.

Van Oers H. J., De Kloet, W. T. y Levine, S. (1993) Maternal deprivation effect on the infants neural stress markers is reversed by tactile stimulation and feeding but not by suppressing corticosterone. *J. Neurosci.*, 18: 10171-10179.

Vincent, A. y Tell F. (1999) Postnatal development of rat nucleus tractus solitarius neurons: morphological and electrophysiological evidence. *Neuroscience.* 93: 293-305.

Vogt, M. B. y Hill D. L. (1993) Enduring alterations in neurophysiological taste responses after early dietary sodium deprivation. *J. Neurosci.*, 69: 832-841.

Walker, C. D. y Aubert, M. L. (1988) Effects of early undernutrition and handling on the adrenocortical activity of neonatal rats. *Life Sci.*, 43: 1983-1990.

Watanabe, Y., Gould, E. y Mc Ewen, B. S. (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.*, 588: 341-345.

Westneat, M. W. y Hall, W. G. (1992) Ontogeny of feeding motor patterns in infant rats: an electromyographic analysis of suckling and chewing. *Behav. Neuroscie.*, 106: 539-554.

Whitehead, M. C. (1988) Neuronal architecture of the nucleus of solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 276: 547-572.

Whitehead, M. C. (1990) Subdivisions and neuron types of the nucleus of the solitary tract that project to parabrachial nucleus in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 301: 554-574.

Whitehead, M.C., Bergula, A. y Hilliday, K. (2000) Forebrain projections to the rostral nucleus of the solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 422: 429-447.

Yuh-Nung, J. y Lily, Y. J. (2003) The control of dendrite development. *Neuron*. 40: 229-242.

Zhang, L. y Ashwell, K. W. S. (2001) The development of cranial nerve and visceral afferents to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Anat. Embryol.*, 204: 135-151.

Zhang, L. y Ashwell, K. W. S. (2001) Development of the cyto and chemoarchitectural organization of the rat nucleus of the solitary tract. *Anat. Embryol.*, 203: 265-282.

## **X REFERENCIAS**

Alberts, J. R. (1978) Huddling by rat pups: multisensory control of contact behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 92: 220-230.

Alberts, J.R. y Cramer, C.P.E. (1988) Ecology and Experience. Sources of means and Meaning of developmental change. En: E.M. Blass (Ed.) *Developmental Psychobiology and Behavioral Ecology*, pp1-39. Plenum Press, New York.

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

Altman, J. y Bayer, S. (1980) Development of the brain stem in the rat. I. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the lower medulla. *J. Comp. Neurol.*, 194: 1-35.

Altman, J. y Bayer, S. (1995) *Atlas of Prenatal Rat Brain Development*. CRC Press, Inc. Boca Ratón. FL. USA. pp. 589.

Alvarado, S. (2003) Efectos de la desnutrición neonatal y de la estimulación sensorial temprana en las respuestas visual y auditiva provocadas en diferentes etapas del desarrollo de la rata. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Naturales. UAQ. Querétaro. pp 1-54.

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

Beckman, M. E. y Whitehead, M. C. (1991) Intramedullary connections of the rostral nucleus of the solitary tract of the hamster, *Brain Res.*, 557: 265-279.

Blass, E. M., Hall, E.G. y Teicher, M. H. (1979) The ontogeny of suckling and ingestive behaviors. En: J.M. Sprague y A.N. Epstein (Eds.): *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, Vol. 8. New York. Academic Press.

Blessing, W. W. y Gai, W. P. (1997) The caudal pons and medulla oblongata. En: F. E. Bloom, (Ed.): Handbook of Chemical Neuroanatomy; The Primate Nervous System. Amsterdam: Elsevier Science.

Brake, (1981) Suckling infant rats learn a preference for a novel olfactory stimulus paired with milk delivery. *Science*, 211: 506-508.

Broutte-Lahlou, E., Vernet-Maury, E. y Chanel, J. (1991) Is rat dam licking behavior regulated by pup's preputial gland secretion? *An. Learn. and Behav.*, 19: 177-184.

Callison, D. A. y Spencer, J. W. (1968) Effect of chronic undernutrition and/or visual deprivation upon the visual evoked potentials from the developing rat brain. *Dev. Psychobiol.*, 1: 196-204.

Capretta, P. J. y Rawls, L. H. (1974) Establishment of a flavor preference in rats: Importance of nursing and weaning experience. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 86: 670-673.

Cho, Y. K., Li, C. S. y Smith, D. V. (2002) Taste responses of neurons of the hamster solitary nucleus are enhanced by lateral hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.*, 87: 1981-1992.

Coleman, J. (1990) Development of sensory system in mammals. New York: John Wiley and Sons. Pp. 628.

Contreras, R. J., Becstead, R. M. y Norgren, R. (1982) The central projections of trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves: an autoradiographic study in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 6: 303-322.

Crnic, L. S. (1980) Models of infantile malnutrition in rats: effects on maternal behavior. *Dev. Psychobiol.*, 13: 615-628.

Czyzyk-Krezeska M. F., Bayliss, D. A., Seroogy, K. B. y Millhorn D. E. (1991) Gene expression for peptides in neurons of the petrosal and nodose ganglia in rat. *Exp. Brain Res.*, 83: 411-418.

Davis, B. J. y Jang, T. A. (1988) A Golgi analysis of the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract in the adult hamster, *J. Comp. Neurol.*, 287: 388-396.

Davis, B. J. (1993) GABA-like immunoreactivity in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract in the hamster. Light and electron microscopic studies. *Brain Res. Bull.*, 30: 69-77.

Dayas, C., Buller, R. M., Crane, J. W. y Day, T. A. (2001) Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur. J. Neurosci.*, 14: 1143-1152.

Diaz-Cintra S., Cintra L., Kemper T., Resnick O. y Morgane, P. J. (1981) The effects of protein deprivation on the nucleus raphe dorsalis: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. *Brain Res.*, 221: 243-255.

Diaz-Cintra, S., Cintra. L. Kemper, T., Resnick, O. y Morgane, P. J. (1984) The effects of protein deprivation on the locus coeruleus: a morphometric Golgi study in rats of three age groups. *Brain Res.*, 304: 243-253.

Diaz-Cintra, S., Cintra, L., Galvan, A., Aguilar, A., Kemper, T. y Morgane, P. J. (1991) Effects of prenatal protein deprivation on postnatal development of granule cells in the fascia dentate. *J. Comp. Neurol.*, 310: 356-364.

Diaz-Cintra, S. y Ortega, N. A. (1991) Histogénesis y Morfogénesis en el Sistema Nervioso Central En: M. Salas (Ed.) Aspectos Comparativos y Mecanismos de Regulación de la Ontogenia Neural. pp. 129-146. México.

Di Lorenzo, P. M. (1988) Taste responses in the parabrachial pons of decerebrate rats. *J. Neurophysiol.*, 23: 762-765.

Di Lorenzo, P. M. y Monroe J. (1995) Corticofugal influence on taste responses in the nucleus of solitary tract in the rat. *J. Neurophysiol.*, 74: 258-272.

Epstein, A. N. (1984) The ontogeny of neurochemical systems for control of feeding and drinking. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 175: 127-134.

Epstein, A. N. (1986) The ontogeny of ingestive behaviors: Control of milk intake by suckling rats and the emergence of feeding and drinking at weaning. En: R. Ritter, S. Ritter., C. D. y R. Barnes (Eds.) Neural and humoral controls of food intake. pp. 1-25. San Diego, CA. Academic Press., 1986.

Escobar, C. y Salas, M. (1993) Neonatal undernutrition and amygdaloid nuclear complex development: an experimental study in the rat. *Exp. Neurol.*, 122: 311-318.

Escobar, C. y Salas, M. (1995) Dendritic branching of claustral neurons in neonatally undernourished rats. *Biol. Neonate*, 68: 47-54.

Finley J. C. W., Polak J, y Katz D. M. (1992) Transmitter diversity in carotid body afferent neurons: dopaminergic and peptidergic phenotypes. *Neuroscience*, 51: 973-987.

Fleming, A. S., O'Day, D. H. y Kraemer, G. W. (1999) Neurobiology of mother-infant interactions: experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23: 673-685.

Francis, D., Dioro, J., Liu, D. y Meaney, M. J. (1999) Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 285: 1155-1158.

Galef, B. G. y Clark, M. M. (1972) Mother's milk and adult preference. Two factors determining initial dietary selection by weaning rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 78: 220-225.

Galef, B. G. y Henderson, P. W. (1972) Mother's milk: A determinant of the feeding preferences of weaning rat pups. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 78: 213-219.

Galef, B. G. y Sherry, D. F. (1973) Mother's milk: A medium for the transmission of cues reflecting the flavor of mother's diet. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 83: 374-378.

Ganchrow, J. R., Steiner, J. E. y Caneto, S. (1986) Behavioral display to gustatory stimuli in newborn rats pups. *Dev. Psychobiol.*, 19: 163-173.

Gil, C. F., Madden, B. P., Roberts, L. D., Evans L. y King, M. S. (1999) A subpopulation of neurons in the rat rostral nucleus of the solitary tract that project to the parabrachial nucleus express glutamate-like immunoreactivity. *Brain Res.*, 821: 251-262.

- Gonzalez, A., Lovic, V., Ward, G. R., Wainwright, P. E. y Fleming, A. S. (2001) Inter generational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev. Psychobiol.*, 38: 11-32.
- Gramsbergen, A. y Westerga, J. (1992) Locomotor development in undernourished rats. *Behav. Brain Res.*, 48: 57-64.
- Grunau, R. V. E. y Graig, K. D. (1978) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*, 103: 305-310.
- Gubernick, D. y Alberts, J. R. (1983) Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls. *Physiol. Behav.*, 31: 593-601.
- Hall, W. G. (1990) The ontogeny of ingestion behavior. En : E. M. Stricker (Ed.). *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 10. Neurobiology of food and fluid intake. pp. 77-123. New York. Plenum Press.
- Halsell, C. B. (1998) Differential distribution of amygdaloid input across rostral solitary nucleus subdivisions in rat. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 855: 482-485.
- Hamilton, R. B. y Norgren, R. (1984) Central projections of gustatory nerves in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 222: 560-577.
- Hammer, R. P., Jr., Lindsay, R. D. y Scheibel, A. B. (1981) Development of the brain stem reticular core: an assessment of dendritic state and configuration in the perinatal rat. *Dev. Brain. Res.*, 1: 179-190.
- Hammer, R. P. Jr. y Marthens, E. (1981) Morphological development of the brain stem reticular core in prenatally undernourished rats. *Dev. Brain Res.*, 1: 203-212.
- Harlow, H. F. (1959) The nature of love. *Sci. Am.*, 200: 68-74.
- Harlow, H. F. (1962) The heterosexual affectional system in monkeys. *Am. Psychol.*, 17: 1-9.
- Hayama, T., Ito, S. y Ogawa, H. (1985) Responses of solitary tract nucleus neurons to taste and mechanical stimulations of the oral cavity in decerebrate rats. *Exp. Brain Res.*, 60: 235-242.

- Helcke, C. J. y Rabcheusky, A. (1991) Axotomy alters putative neurotransmitters in visceral sensory neurons of the nodose and petrosal ganglia. *Brain Res.*, 551: 44-51.
- Herring, S. W. (1985) The ontogeny of mammalian mastication. *American Zoologist.*, 25: 339-349.
- Hill, D. L., Bradley, R. M. y Mistretta, C. M. (1983) Development of taste responses in the rat solitary tract. *J. Neurophysiol.*, 50: 879-885.
- Hudson, R. (1998) Conducta maternal en el conejo europeo: un recordatorio de la diversidad en mamíferos. En: J. Velázquez (Ed.) *Biología de la Reproducción*. Pp. 419-440.
- Ichikawa, H., Jacobowitz, D. M., Winsky, C. y Helcke, C. J. (1991) Calretinin-immunoreactivity in vagal and glossopharyngeal sensory neurons of the rat: distribution and coexistence with putative transmitter agents. *Brain Res.*, 557: 316-321.
- Jacobson, M. (1978) Formation of dendrites and development of synaptic connections. En: *Developmental Neurobiology*. D. E. Jones (Ed.) Holt, Rinehart and Winston, Inc. Pp. 223-283.
- Jhonson, J. E. y Yoesle, R. A. (1975) The effects of malnutrition on the developing brain stem of the rat: a preliminary experiment using the lateral vestibular nucleus. *Brain Res.*, 89: 170-174.
- Johnston, R. E. (1998) Pheromones, the vomeronasal system, and communication. *Ann. Ny. Acad. Sci.*, 855: 333-348.
- Kandel, E. R. y Schwartz, J. H. (1999) *Principles of Neural Science*. 2<sup>nd</sup> Ed. Elsevier Science Publishing Co., Inc. Pp 979.
- Kehoe, P. y Blass, E. M. (1985) Gustatory determinants of suckling in albino rats 5-20 days of age. *Dev. Psychobiol.*, 18: 67-82.

- Ketelslegers, J. M., Maiter, D., Maes, M., Underwood, L. E. y Thissen, J. P. (1996) Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm. Res.*, 45: 252-257.
- King, M.S. y Bradley R. M. (1994) Relationship between structure and function of neurons in the rat rostral nucleus tractus solitarii. *J. Comp. Neurol.*, 344: 50-64.
- King, C. T. y Hill, D. L. (1993) Neuroanatomical alterations in the rat nucleus of the solitary tract following early maternal NaCl deprivation and subsequent NaCl repletion. *J. Comp. Neurol.*, 333: 531-542.
- Krimm, R. F. y Hill, D. L. (1997) Early prenatal critical period for chorda tympani nerve terminal field development. *J. Comp. Neurol.*, 378: 2542-2564.
- Lasiter, P. S. y Kachele, D. L. (1988) Organization of GABA and GABA-transaminase containing neurons in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract. *Brain Res. Bull.*, 21: 623-636.
- Leonard, N. L., Renehan, W. E. y Schweitzer, L. (1999) Structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. IV: The morphology and synaptology of GABA-immunoreactive terminals. *Neuroscience*, 92: 151-162.
- Levitsky, D. A. y Barnes, R. H. (1972) Nutritional and environmental interactions in the development of the rat: long – term effects. *Science*, 176: 68-71.
- Li, C. S. y Smith D. V. (1997) Glutamate receptor antagonist block gustatory afferent input to the nucleus of the solitary tract, *J. Neurophysiol.*, 77: 1514-1525.
- Li, H-Y. y Sawchenko, P. E. (1998) Hypothalamic effector neurons and extended circuitries effects exerted acutely, chronically, and in animals with controlled glucocorticoid levels. *J. Comp. Neurol.*, 393: 244-266.
- Loewy, A. D. y Burton, H. (1978) Nucleus of the solitary tract efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 181: 421-429.
- Loranca, A., Torrero, C. y Salas, M. (1999) Development of play behavior in neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 66: 3-10.

Marin Padilla, M. (1975) Abnormal neuronal differentiation (functional maturation) in mental retardation. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 11: 133-153.

Math, F. y Davrainville, J. L. (1980) Electrophysiological study of the postnatal development of mitral cells activity in the rat olfactory bulb. Influence of undernutrition. *Brain Res.*, 194: 223-227.

Meany, M. J., Dioro, J., Francis, D., Widdowson, J., La Plante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J. R. y Plotsky, P. M. (1996) Early environmental regulation of stress. *Dev. Neurosci.*, 18: 49-72.

Mistretta, C. M. (1990) Taste Development. En : Coleman, J. R. (Ed.). *Development of Sensory Systems in Mammals. Chapter Fourteen.* pp. 567-613. John Wiley & Sons. New York.

Mistretta, C. M. y Labyak, S. E. (1994) Maturation of neuron types in nucleus of solitary tract associated with functional convergence during development of taste circuits. *J. Comp. Neurol.*, 345: 359-376.

Moga, M. M., Herbert, H., Hurley, K. M., Yasui, Y., Grai, T. S. y Saper, C. B. (1990) Organization of cortical basal forebrain and hypothalamic afferents of the parabrachial nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 295: 624-661.

Moore, C. L. (1981) An olfactory basis for maternal discrimination of sex of offspring in rats (*Rattus norvegicus*). *Anim. Behav.*, 29: 383-386.

Moore, C. L. y Chadwick-Diaz, A. (1986) Behavioral response of infant rats to maternal licking: Variations with age and sex. *Dev. Psychobiol.*, 19: 427-438.

Morgane, P. J., Austin-La France, R. J., Bronzino, J. D., Tonkinss, J. y Galler, J. R. (1992) Malnutrition and the development central nervous system. En: *The Vulnerable Brain and Environmental Risks.* R. L. Isaacson y K. F. Jensen (Eds). Pp. 3-43. Plenum Press, New York.

Morgane P. J., Austin-La Frace R., Bronzino J., Austin J., Díaz-Cintra S., Cintra L., Kemper T. y Galler J. R. (1993) Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 17: 91-128.

- Mourek, J., Himwich, W. A., Myslivecek, J. y Callison, D. (1967) The role of nutrition in the development of evoked responses in the rat. *Brain Res.*, 6: 241-251.
- Netter, F. H. (1994) *Sistema Nervioso, Anatomía y Fisiología*, 1ª Ed., Salvat, España. Pp. 135-141.
- Norgren, R. (1978) Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*, 3: 207-218.
- Okada, J. y Miura, M. (1992) Transmitter substances contained in the petrosal ganglion cells determined by a double-labeling method in the rat. *Neurosci. Lett.*, 146: 33-36.
- Pascual, R. y Figueroa, H. (1996) Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biol. Neonate*. 69: 399-404.
- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1986) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 2<sup>nd</sup> Ed. 118 láminas.
- Paxinos, G. (1994) *The Rat Nervous System*, 2<sup>nd</sup> Edition Chapter 7. Central Autonomic System. pp. 81-100 y Chapter 29. Gustatory system. Pp. 751-767.
- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1988) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 4ta. Ed. Figura 64.
- Perez-Torrero, E., Torrero, C. y Salas, M. (2001) Effects of perinatal undernourishment on neuronal development of the facial motor nucleus in the rat. *Brain Res.*, 905: 54-62.
- Perez-Torrero, E., Torrero, C. y Salas, M. (2002) Neonatal nutritional rehabilitation of morphological features in facial motoneurons altered by prenatally food deprivation in the rat. *Nutr. Neuroscie.*, 5: 263-268.
- Ramon-Moliner, E. (1970) *The Golgi-Cox Techniques*, En: S.A. Nauta, S.O.E. Ebbenson (Eds.). *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy*, Springer, New York, pp. 32- 55.

Regalado, M., Torrero, C. y Salas, M. (1999) Maternal responsiveness of neonatally undernourished and sensory stimulated rats: rehabilitation of maternal behavior. *Nutr. Neurosci.*, 2: 7-18.

Renehan, W. E., Jin, A., Zhang, X. y Schwitzer, L. (1994) The structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. I A Classification of neurons based on morphological features, *J. Comp. Neurol.*, 347: 531-544.

Ricardo, J. A. y Koh, E. T. (1978) Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures. *Brain Res.*, 153: 1-26.

Richardson, R., Siegal, M. A. y Campbell, B. A. (1988) Effect of maternal presence on the fear response to an unfamiliar environment measured by heart rate in rats as a function of age. *Brain Res.*, 80: 61-69.

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

Rosenblatt, J. S., Mayer, A. D. y Giordano, A. L. (1988) Hormonal basis during pregnancy for the onset of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 13: 29-46.

Rosenzweig, M. R. y Bennett, E. L. (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav. Brain Res.*, 78: 57-65.

Saha S., Sieghart, W., Fritschy, M., Mc William, P. N. y Bater, T. F. C. (2001) Gamma-aminobutyric acid receptor (GABA(A)) subunits in rat nucleus tractus solitarii (NTS) revealed by polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemistry. *Mol. Cell. Neurosci.*, 17: 241-257.

Salas, M., Guzman-Flores, C. y Schapiro, S. (1969) An ontogenetic study of olfactory bulb electrical activity in the rat. *Physiol. Behav.*, 4: 699-703.

Salas, M., Schapiro, S. y Guzman-Flores, C. (1970) Development of olfactory bulb discrimination between maternal and food odors. *Physiol. Behav.*, 5: 1261-1264.

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

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

Salas, M., Díaz, S. y Cintra, L. (1977) Thyroid and nutritional influences on electrocortical activity development. En: G. D. Grave (Ed.). *Thyroid Hormones and Brain Development*. pp. 255-267. Raven Press. New York.

Salas, M., Torrero C. y Pulido, S. (1984) Long-term alterations in the maternal behavior of neonatally undernourished rats. *Physiol. Behav.*, 33: 273-278.

Salas, M, Torrero, C. y Pulido, S. (1986) Undernutrition induced by pup separation delays the development of the reticular thalamic nucleus in rats. *Exp. Neurol.*, 93: 447-455.

Salas, M., Pulido, S., Torrero, C. y Escobar, C. (1991) Neonatal undernutrition and self-grooming development in the rat: long-term effects. *Physiol. Behav.*, 50: 567-572.

Salas, M., Torrero, C., Regalado, M., Martinez-Gomez, M. y Pacheco, P. (1994) Dendritic arbor alterations in the medial superior olivary neurons of neonatally underfed rats. *Acta Anat.*, 151: 180-187.

Satoda, T., Takahashi, O., Murakami, C., Uchida, T. y Mizuno, N. (1996) The sites of origin and termination of afferent and efferent components in the lingual and pharyngeal branches of the glossopharyngeal nerve in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Neurosci. Res.*, 24: 385-392.

Schanberg, S. M. y Field, T. M. (1987) Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Development.*, 58: 1431-1447.

Schapiro, S. y Salas, M. (1970) Behavioral response of infant rats to maternal odor. *Physiol. Behav.*, 5: 815-817.

- Scheibel, M. E., Davies, T. L. y Scheibel, A. B. (1973) Maturation of reticular dendrites: loss of spines and development of bundles. *Exp. Neurol.*, 38: 301-310.
- Scheibel, M. E. y Scheibel, A. B. (1971) Selected structural-functional correlations in postnatal brain. En: M. B. Serman, Mc Ginty, S. J. y Adinolfi, A. M. (Eds.) *Brain Developmental and Behavior*. Pp. 1-21. Academic Press, New York.
- Sherwood, N.M. y Timiras, P.S. (1970) *A stereotaxic atlas of the developing rat brain*. University of California Press, Berkeley, U.S.A.
- Sholl, D. A. (1956) *The Organization of th Neurons of the Cerebral Cortex* (Hafner, New York), Pp. 125.
- Schweitzer, L. (1991) Morphometric analysis of developing neuronal geometry in the dorsal cochlear nucleus of the hamster. *Dev. Brain Res.*, 59: 39-47.
- Segura B., Guadarrama J.C., Gutierrez, A. L., Merchant, H., Cintra, L. y Jiménez, I. (2001) Effect of perinatal food deficiencies on the compound action potential evoked in sensory nerves of developing rats. *Nutr. Neurosci.*, 4: 475-488.
- Small, W.S. (1898) Notes on the psychic development of the young white rat. *Am. J. Psychol.*, 11: 80-100.
- Smith, D. V. y Li, C. S. (2000) GABA-mediated corticofugal inhibition of taste-responsive neurons in the nucleus of the solitary tract. *Brain Res.*, 858: 408-415.
- Spinelli, D. N., Jensen, F. E. y Di Prisco, G. V. (1980) Early experience on dendritic branching in normally reared kittens. *Exp. Neurol.*, 68: 1-11.
- Steiner, J. E. (1979) Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv. Child Dev. Behav.*, 13: 257-295.
- Suchecki, D., Rosenfeld, P. y Levine, S. (1993) Maternal regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the rat: the roles of feeding and stroking. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 75: 185-192.
- Teicher, M.H. y Blass, E. M. (1976) Suckling in newborn rats: eliminated by nipple lavage, reinstated by pup saliva. *Science.*, 193: 422-425.

Teicher, M. H. y Blass, E. M. (1977) First suckling response of the newborn albino rats: roles of olfaction and amniotic fluid. *Science.*, 198: 635-636.

Torrero, C., Regalado, M., Perez, E., Loranca, A. y Salas, M. (1999) Effects of neonatal undernutrition and binaural ear occlusion on neuronal development of the olivary complex of rats. *Biol. Neonate.* 75: 259-271.

Torrero C., Perez E., Regalado M. y Salas, M. (2000) Pattern of sucking movements during artificial feeding of neonatally undernourished rats. *Nutr. Neuroscie.*, 3: 245-254.

Torrero, C., Regalado, M., Rubio. L. Ruiz- Marcos, A. y Salas, M. (2003) Neonatal food restriction induces hypoplasia in developing facial motor neurons of rats. *Nutr. Neuroscie.*, 6: 317-324.

Travers, J. B. (1988) Efferent projections from the anterior nucleus of the solitary tract of the hamster. *Brain Res.*, 457: 1-11.

Van Oers H. J., De Kloet, W. T. y Levine, S. (1993) Maternal deprivation effect on the infants neural stress markers is reversed by tactile stimulation and feeding but not by suppressing corticosterone. *J. Neurosci.*, 18: 10171-10179.

Vincent, A. y Tell F. (1999) Postnatal development of rat nucleus tractus solitarius neurons: morphological and electrophysiological evidence. *Neuroscience.* 93: 293-305.

Vogt, M. B. y Hill D. L. (1993) Enduring alterations in neurophysiological taste responses after early dietary sodium deprivation. *J. Neurosci.*, 69: 832-841.

Walker, C. D. y Aubert, M. L. (1988) Effects of early undernutrition and handling on the adrenocortical activity of neonatal rats. *Life Sci.*, 43: 1983-1990.

Watanabe, Y., Gould, E. y Mc Ewen, B. S. (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res.*, 588: 341-345.

Westneat, M. W. y Hall, W. G. (1992) Ontogeny of feeding motor patterns in infant rats: an electromyographic analysis of suckling and chewing. *Behav. Neuroscie.*, 106: 539-554.

Whitehead, M. C. (1988) Neuronal architecture of the nucleus of solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 276: 547-572.

Whitehead, M. C. (1990) Subdivisions and neuron types of the nucleus of the solitary tract that project to parabrachial nucleus in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 301: 554-574.

Whitehead, M.C., Bergula, A. y Hilliday, K. (2000) Forebrain projections to the rostral nucleus of the solitary tract in the hamster. *J. Comp. Neurol.*, 422: 429-447.

Yuh-Nung, J. y Lily, Y. J. (2003) The control of dendrite development. *Neuron*. 40: 229-242.

Zhang, L. y Ashwell, K. W. S. (2001) The development of cranial nerve and visceral afferents to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Anat. Embryol.*, 204: 135-151.

Zhang, L. y Ashwell, K. W. S. (2001) Development of the cyto and chemoarchitectural organization of the rat nucleus of the solitary tract. *Anat. Embryol.*, 203: 265-282.