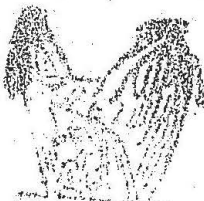
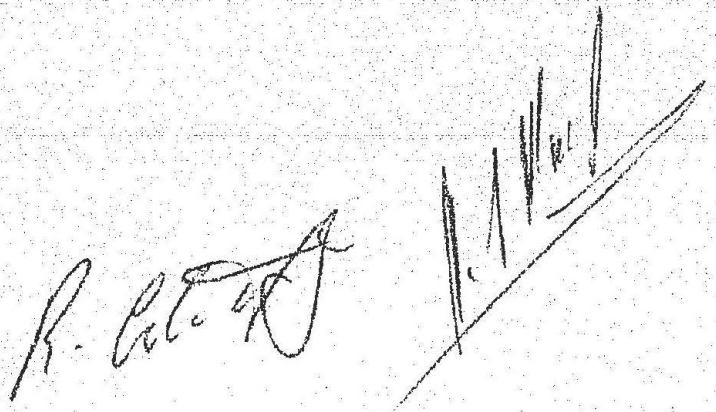


CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINEC. Y OBSTET.-U.N.A.M.
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA UNO.- I.M.S.S.
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

TRABAJO MONOGRAFICO SOBRE:

"HIPOXIA FETAL.

CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS".



I.M.S.S.

HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
UNO.
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

Presenta: Dr. Javier Edgardo Cueva Gutiérrez

Supervisor: Dr. Rodolfo Darveo Fuentes

México, D. F., 29 de octubre de 1975



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INTRODUCCIÓN:

Datos estadísticos vitales de todo el mundo, han observado una disminución de la mortalidad perinatal. La hipoxia es una de las principales causas de la mortalidad, así como de la bien conocida morbilidad perinatal. Las estadísticas mundiales afirman que la hipoxia es la causa de daño cerebral perinatal en un alto porcentaje de los casos (12,13,32,33,34). La capacidad del feto para resistir la hipoxia es conocida desde hace años (13,16,19,44), pero hay solamente una información muy escasa concerniente a cual es el grado de daño por hipoxia que el feto puede soportar para poder sobrevivir.

La hipoxia en el neonato o en el mortuato puede ser secundaria a anomalías maternas, placentarias y factores fetales, además de factores uterinos y a factores de disfunción fetal (43). Ver tabla No. 1.

Con el agotamiento de la reserva placentaria el feto no puede crecer porque el cerebro, corazón, hígado y riñones, son incapaces de funcionar adecuadamente; en estas condiciones la hipoxia fetal y la muerte son inminentes. Tabla No. 2 (43). Sin embargo, la resistencia fetal hacia la hipoxia es impresionante (27,33,37,43)

En casos de muerte durante la sobrevivencia fetal a 30 minutos ha sido observado (23). La actividad metabólica cerebral (bajo consumo de oxígeno, la adaptación cardiovascular, aumento del volumen minuto, vasoconstricción periférica), acidosis, (aumento de la producción de oxígeno por la hemoglobina) y la glicólisis anaeróbica protegen al feto de cierto grado de hipoxia. De acuerdo con algunos autores (4,27,44), cuando la madre inhala oxígeno al 100 por ciento, aumenta el contenido fetal de la sangre venosa en 30% de los casos de partos por vía vaginal, y el 77 por ciento en los que se resuelve por medio de la operación cesárea (27,43,44). VOENHIER y col., han encontrado un efecto que no es benéfico con esta terapia.

Por el momento se desconocen los efectos que intervienen en la génesis de las lesiones cerebrales y de las localizadas en otros órganos en el recién nacido; en estudio se encuentra limitado por el desconocimiento del momento en que se lesiona el cerebro. Es frecuente la incongruencia entre la extensión de las lesiones cerebrales y lo escaso de la sintomatología encontrada durante el embarazo (42). A esto se añade el hecho de que si el recién nacido sobrevive algunos horas o varios días después del parto, es común que se encuentren complicaciones cardiorrespiratorias y la determinación de la edad de las lesiones cerebrales resulta todavía más difícil de establecer, ya que no hay datos precisos que denoten la presencia o ausencia del daño cerebral en el momento del parto (22, 43).

ANORMALIDADES MATERNAS, PLACENTARIAS, FETALES QUE CONDUCEAN A LA HIPOXIA FETAL

FACTORES MATERNALES SISTÉMICOS

1. Degeneración (ateromatosis, arterioesclerosis) de las arterias espirales.
 - a) Hipertensión no sintomática
 - b) Toserola
 - c) Diabetes Mellitus
2. Enferm. cardiorrespiratorias
3. Volumen cardíaco disminuido
4. Acidosis renal
5. Deficiencia severa de proteínas
6. Anemia, Sickle
7. Drogas (Diethylstilbestrol)
8. Tabaquismo
9. Alcalosis respiratoria

FACTORES FETALES

1. Multiparidad
2. Eritroblastosis
3. Infección
4. Enfermedades en riñones
5. Malformaciones

FACTORES PLACENTARIOS

1. Placenta pequeña
2. DPPNI., P.P.
3. Trombosis, infarto (depósito de fibrina)
4. Deciduitis
5. Vasculitis
6. Corioamnionitis
7. Corio-angiomas
8. Complicaciones del cordón.

INSUFICIENCIA PLACENTARIA
 HIPOXIA FETAL - ASFENIA
 (Insuficiente espacio de O₂ & de transporte de nutrientes y/o excreción de productos metabólicos.)

FACTORES MATEMNOS UTERINOS

Disminución del flujo sanguíneo útero placentario

1. Hipertonía uterina
2. Posición supina
3. Miomas
4. Anormalidades morfológicas

FACTORES DE POST MADUREZ.

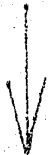
1. Infartos intervellosos
2. Degeneración hialina, y trombosis de los vasos vellosos.
3. Engrosamiento de la membrana vascular sincial.
4. Aumento del depósito del calcio y de fibrinóide
5. Inguemina y edema vellosos, edema, esclerosis
6. Depósito de fibrina en el espacio intervellosos
7. Degeneración fibrinóide de los vasos
8. Oligohidramnios.

HIPOTERMIA FETAL

HIPOTERMIA FETAL



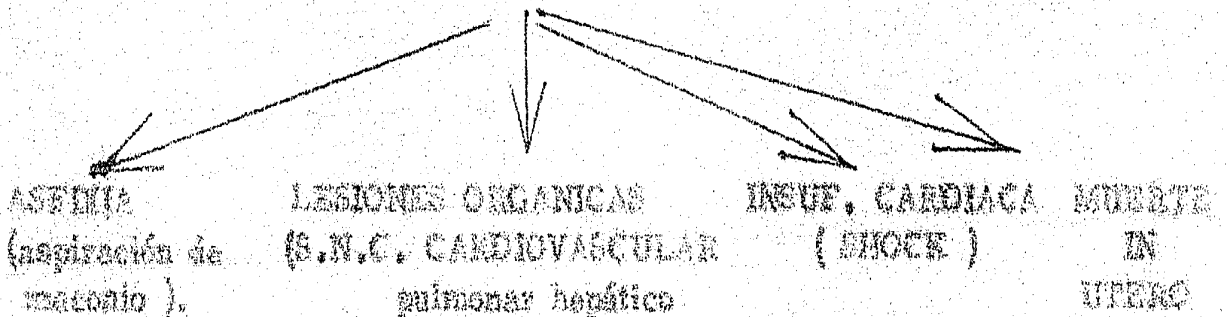
GLICOLISIS ANAEROBICA, AGOTAMIENTO DE LA RESERVA DE CARBOHIDRATOS ----- ACIDOSIS METABOLICA FETAL



DEFINICION DEL SISTEMA ENZIMATICO, DISMINUCION DE LA ENERGIA RICA EN FOSFATOS, COLAPSO FETAL CIRCULATORIO. (HEMOCONCENTRACION, HIPERCALCEMIA).



FETAL



CLASIFICACION DE LAS LESIONES MICROSCOPICAS.

Lesiones localizadas al Sistema Nervioso Central.

a) El factor fisiológico importante en la barrera placentaria es la diferencia en el comportamiento frente al oxígeno de la hemoglobina materna. Este comportamiento es representado generalmente, como curva de disociación de oxígeno (39).

Las lesiones hipóxicas del producto a consecuencia de la circulación sanguínea materna se producen en las cardiopatías congénitas de la madre con cianosis. La conocida observación clínica, según la cual en los estados que se acompañan de notable acidosis materna como en la diabetes, los productos muertos a menudo muestran con frecuencia, hemorragias intracraneales (26, 28, 29, 42, 45).

Los exámenes macroscópicos incluyen la observación de hemorragias (42). Las localizaciones más comunes son: subdural, subaracnóidea, subpial, intraventricular, intraparenquimatosa bilateral, e infarto hemorrágico (29, 31, 42). Puede observarse un colapso bilateral paracentral (25), así como lesiones en la pia madre o en regiones que se consideraran bien preservadas, dando la apariencia de pérdida de la masa cerebral (29, 42). Habitualmente solo las zonas frontal y occipital dan la impresión de no haber sido afectadas.

La observación superior del cerebro muestra zonas corticales

bilaterales paracentrales con respecto de colapso y la región postcentral puede ser la más seriamente afectada; las regiones afectadas parecen ser las capas de la corteza localizadas en la profundidad extendiéndose la lesión hasta los ganglios basales (20, 21, 22, 42). Una vista lateral del cerebro, muestra que la zona paracentral es una zona de predilección hasta su zona basal (26, 42). Se puede apreciar además simetría en la lesión de los hemisferios afectando la corteza cerebral y con ello, la sustancia gris, continuándose por la sustancia blanca hasta los núcleos caudales, al putamen o hacia el globo pallidum; el hipocampo habitualmente parece permanecer intacto (42).

b) Edema cerebral:- Entre las consecuencias neurológicas y de los trastornos cardiovasculares y respiratorios, el edema del cerebro es el factor más importante y el menos entendido. Aunque la causa predisponente más común es la privación de oxígeno, en la mayoría de los modelos experimentales (roedores) se ha podido reproducir, por otros mecanismos incluyendo el trauma local, el insulto farmacológico, el coagulación local, y la inducción de inflamación por irradiación, la intoxicación con agua o por implantación de masas intracerebrales (38). El aumento del peso del cerebro en relación a los valores establecidos (38), se ha considerado como signo de edema cerebral, el contenido de sodio y del potasio tiende a ser menor y el del cloro mayor; en el cuerpo calloso puede demostrarse una gran

variación en relación a su peso (desviación estándar menor de 0.1 g.) (36). La sustancia gris tiende a retener agua, a perder sodio y potasio y probablemente a ganar calcio; la sustancia blanca exhibe pocas alteraciones; a pesar de ser ésta la zona o área preferencial para la localización del edema en el espacio intercelular (29,36).

Localización de las lesiones. Las lesiones hemorrágicas por hipoxia se localizan en distintos niveles cuya topografía está frecuentemente relacionada con el grado de madurez del producto (42). Villegas, H. y col., encontraron la siguiente relación de distribución en grupos humanos.

- Grupo I.- (Inmaduros). Productos con peso de 500 g. hasta 1000 g., en ellos encontraron hemorragia subaracnoidea, localizada preferentemente en la convexidad de las áreas temporales o en la base del cerebro; las hemorragias ventriculares y en menor grado en el cuarto y en el tercer ventrículo. De las hemorragias intraparenquimatosas petequiales se reportó únicamente un caso (42).

Tovin, A. (39), en productos humanos de 25 a 35 semanas de gestación, encontró daño cerebral severo localizado predominantemente en los estratos profundos, principalmente localizado en los tejidos periventriculares; concluye él mismo que la patogénesis del daño cerebral por hipoxia está influenciada por

tres factores específicos a saber: 1) el momento de la organogénesis; 2) el desarrollo de los núcleos del sistema nervioso central y 3) el desarrollo del sistema vascular. Las lesiones cerebrales son el último evento del efecto de la hipoxia, que puede originarse antes o durante el trabajo de parto o después del nacimiento; el cerebro es el órgano que registra el mayor daño al recuento del oxígeno.

- Grupo II. (Prematuros). Productos de 1000 g. a 2,500 g. con lesiones localizadas en la región subaracnoidea, hemorragias múltiples subiales, ventriculares y con mayor frecuencia la hemorragia intraparenquimatosa en forma patológica, afectando principalmente la sustancia blanca, e infartos hemorrágicos en menor frecuencia (24, 42).

- Grupo III. (De término). Productos de 2,500 g. a 4,000 g. Villegas, H. y col. (42) observaron en este grupo hemorragias subaracnoideas. Las hemorragias subiales fueron más frecuentes que en los dos grupos anteriores, éstas estuvieron presentes en 7 casos; las hemorragias ventriculares se observaron en 3 casos al igual que las intraparenquimatosas. Myers, H.E. (24), trabajando experimentalmente con monos refiere que en fetos de término, el daño cuando fué severo consistió en necrosis total del hemisferio; cuando el daño fué menos severo, la necrosis se localizaba en la porción paracentral o en los gan-

glio basales; después de la supervivencia prolongada, áreas de necrosis se transformaban en áreas nodulares y ocurría atrofia cortical, esclerosis de la sustancia blanca y estado marasmático de los ganglios paraneurales.

c) Otras Lesiones: La presencia de áreas de necrosis, liquefacción, cavitación y alteraciones en el colos, han sido reportadas por varios autores (5, 42).

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES MICROSCÓPICAS:

Lesiones Neuronales: Microscópicamente se aprecia una tendencia al total adelgazamiento de la corteza y de la mayor conservación de la sustancia blanca; las zonas afectadas, posteriormente son reemplazadas por macrófagos y por cambios fibroplásticos (42). La sustancia blanca que se encuentra entre las áreas de lesión presenta cambios de gliosis microcítica muy prominente (infiltración de macrófagos). En otras áreas localizadas de la corteza, se encuentra disolución del parénquima; aparecen áreas de necrosis en el putamen con preferencia a ser unilaterales. La porción central de las lesiones muestra pérdida de la afinidad para el colorante y aparecen cavidades quísticas en muchas secciones del globo pallidum. Los centros talámicos muestran cambios en epinecrosis de hipoxia total (26). Vulliamy, H. y col. (42), clasifican las lesiones neuronales en: discretas, moderadas

das y acentuasdas. Se consideraron discretas a las lesiones que afectan al citoplasma, tales como presencia de vacuolas, hipo o hipercondensación via alteraciones del núcleo. Neuronas con aumento del volumen o con reducción del citoplasma y picnosis del núcleo, se consideraron como lesiones moderadas. Entre las lesiones asociadas se incluyen neuronas con vacuolas en el núcleo o imagen de lisis neuronal con cariorexia. Courville, C.B. (6), refiere que en humanos los cambios de la hipocámbula son más evidentes entre las 36 y 48 horas, cuando grupos celulares muestran cambios degenerativos localizados al globo pallidus y a las células de la corteza cerebral, además del cuerpo estriado; después de 48 horas se encuentran datos de necrosis tisular focal. Los daños se encontraron en la tercera capa de la corteza cerebral; la degeneración laminar apareció al tercer día. Después de las 6 a 12 semanas se encuentran formaciones quísticas. Experimentalmente se ha reportado demielinización en el centro de la formación quística, con atrofia difusa cortical (6).

La esclerosis localizada y/o generalizada es de rara observación. Al analizar su patogenia hay que considerar los distintos tipos y la edad en la que ocurre.

Morrison, L.R. (8), trabajando experimentalmente con perros refiere que la necrosis laminar fue la lesión principal; encontró en la sustancia gris datos de cromatolisis, edema y vacuolización.

El fenómeno varió de un animal a otro y de una región a otra. Las células ganglionares mostraban núcleos excéntricos; las células de Purkinje mostraban signos de edema y de vacuolización y presentaban varios grados de cromatolisis. En las células de oligodendroglia, los núcleos eran picnóticos y el edema fué muy escaso.

MYERS, R. E. (20, 21, 22), refiere en animales de experimentación (monos), atrofia cortical con destrucción completa de las neuronas; en algunas áreas de la corteza encontró signos de contracción. El núcleo de los astrocitos era hipercrenático y muy grande; el tálamo solo mostraba un grado difuso de lesión. La esclerosis cortical atrófica (algiria), asociada con esclerosis de la sustancia blanca y estado marmerato de los ganglios basales, representa el patrón de los cambios patológicos vistos en la mayoría de los cerebros humanos que han sufrido daño perinatalmente. Las células mononucleares predominaban en el interior de los vasos con tendencia a la margingación, la médula espinal exhibía colapso de la sustancia gris.

TOPOGRAFIA DE LAS LESIONES MICROSCOPICAS.

Las áreas más frecuentemente afectadas son: la corteza cerebral y la corteza cerebelosa (1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 15, 19, 20-26, 29, 31, 33, 39, 40, 42). En la corteza cerebral las lesiones se localizan predominantemente en las capas más profundas de las células, especialmente e

mentación de las fibras nerviosas de la médula espinal y de los
en los axones se observa típicamente engrosamiento o
ganglios, así como en las células de oligodendrocitos (18)
y la vacuolización han sido las lesiones encontradas en las células
de oligodendrocitos formados gliales. Los oligodendrocitos, al estar
patológicos están siempre afectados después de la necrosis laminar
destrucción subtotal de la corteza y el tálamo y el
y la degeneración laminar se observan hasta el tercer día, con
los datos se encuentran en la tercera capa de la corteza cerebral
después de 48 horas se encuentran datos de necrosis laminar focal
ción neuronal bien limitada (42). Cortina, C.B.(6), refiere que
una o más capas de células de la corteza cerebral tienen destruc-
ción neuronal de células cuando es posible identificar que
más del 70 por ciento de los casos de amnesia prolongada (6,42).
esta parte se ve en la necrosis laminar, la cual está presente en
medida mínima el menor número de lesiones neuronales. La le-
(42). y los ganglios basales en un 50 por ciento. En el tálamo y la
el neocórtico las células, lesiones en un 75 por ciento de los casos.
tálamo y en segundo lugar las neuronas del núcleo dorsolateral.
presencia alteraciones de protección en la capa de las células de
células piramidales, granules y células. En el córtex y el tálamo que
colocan en el tálamo temporal, afectando en orden descendente el
en las células III y IV, las áreas más severamente afectadas se ve

cundo es posible se valora la desmielinización de las áreas que normalmente deberían mostrar mielina de acuerdo con la edad del producto (22, 42).

Las lesiones de las células gliales incluyen, vacuolización, tumefacción y proliferación de los astrocitos, oligodendroglia y microglia (6, 18, 20, 22, 42).

Finalmente las lesiones vasculares consisten en edema del endotelio vascular, así como en extravasación de elementos hemáticos (42); además los vasos sanguíneos muestran cambios prominentes en sus paredes tales como hiperplasia, hipertrofia, o sufren cambios consecutivos al edema de otras regiones como lo es la deformación de las amígdalas cerebelosas, que ocasiona hemorragia de los capilares; la patogénesis de las lesiones por hipoxia está influenciada por el desarrollo del sistema vascular y los trastornos de la coagulación se encuentran asociados habitualmente a estos cambios (4, 6, 22, 25, 39, 42).

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES BAJO EL MICROSCOPIO ELECTRONICO.

La evaluación bajo el microscopio electrónico de las lesiones hipóxicas cerebrales llama la atención hacia los siguientes factores: -

- 1) La ruptura de los astrocitos, como evidencia de sobrehidratación
- a) Alargamiento del espacio intercelular como un signo de edema -

o acumulación extracelular; 3) cambios característicos en la pared de los capilares (aumento numérico en la pinocitosis y disminución de la densidad electrónica de la membrana basal), como indicación del aumento de la permeabilidad vascular (2). Los cambios ultraestructurales en la materia gris son particularmente la hidratación celular mientras que el edema extracelular es visto solamente en la materia blanca; es difícil expresar una conclusión volumétrica (2, 30). Bajo el microscopio electrónico se mostró aumento del agua en los tejidos cerebrales. Los cambios son directamente proporcionales a la severidad de la privación del oxígeno y de la acidosis. Ellos consisten en ruptura muy marcada de los astrócitos y en la expansión del espacio intercelular de la materia blanca. Los cambios son más severos cuando se asocia edema con hipercapnia (2).

Se observa la ruptura de las mitocondrias con disolución de sus crestas, tanto en hipoxia como en hipercapnia.

El daño mitocondrial está limitado a los oligodendrocitos y algunas neuronas, y no se demuestra que incluya a los astrócitos; esto indica la diferencia del sistema enzimático y de la vulnerabilidad de la mitocondria a la anoxia en diferentes tipos de células.

Los axones y las cubiertas de mielina permanecen en condiciones normales (2, 3).

La sustancia gris aparece a simple vista normal aún con el microscopio de luz; bajo el microscopio electrónico se demuestra edema en una gran variedad de situaciones experimentales (36).

La morfología y las funciones de las sinapsis del sistema nervioso central son de interés considerable. El microscopio electrónico ha dilucidado la ultraestructura de las sinapsis normales y de las anomalías de la sinapsis terminales. El primer cambio consiste en las alteración pre-sináptica que contiene estructuras multilaminares; el hallazgo más importante es la presencia de cuerpos multilaminares junto a los terminales; éstos son de varios tamaños. Las vesículas aparecen en un número reducido; muchas mitocondrias muestran dilatación de sus crestas. Este tipo de alteración en la sinapsis es más frecuente en el cerebelo y particularmente en la profundidad de las núcleas cerebelosas; el segundo tipo se caracteriza por la acumulación de vesículas. Los cambios en las dendritas no son severos; la alteración más importante consiste en la dilatación de la cisterna del retículo endoplásmico y edema moderado con aumento de la translucidez del citoplasma (47).

Los cambios vasculares morfológicos se caracterizan por la reducción en el diámetro de la luz por un engrosamiento de la pared; Los cambios en la íntima consisten en la presencia de vacuolas grandes conteniendo una variedad de corpúsculos parecidos

a vesículas; después de dos días se aprecian en la media irregularidades en el sarcoplasma de los organelos; y después de cinco días se observa coalescencia. Las mitocondrias se aprecian en varios grados de degeneración y se observan cerca de los focos de edema (11).

Mallazgos bioquímicos: Las observaciones bioquímicas demuestran un descenso y algunas veces deficiencia completa de aminoácidos en la neurona en el curso de la hipoxia e hipoxia. Como cambio en la célula nerviosa en el edema agudo de las neuronas, se aprecia incorporación de aminoácidos, principalmente fenilalanina y de glicina, tanto de la corteza como de los núcleos basales; la incorporación de la leucina radiactiva demuestra gránulos de pinta en el citoplasma en la célula edematosa. Los aminoácidos se incorporan a la sustancia blanca. La timidina radiactiva se incorpora solamente a las células gliales; se aprecia degeneración de los gránulos de Nissl, degeneración del axon (reacción primaria de Nissl, reacción axonal, cambios retrógrados, y cromatolisis central) (14, 17).

Bajo el microscopio electrónico en animales de experimentación (ratos), se observa acumulación de pequeñas partículas de glucógeno en los astrocitos; después de haber sido sometidos a asfixia por espacio de 10 a 24 hrs.

Después de la asfixia las células de oligodendroglia muestran una

pequeña cantidad de glucógeno en su citoplasma (17). Junto a los cambios concernientes al glucógeno se observan además disminuciones de las mitocondrias, hipertrofia nuclear y citoma de ergastoplasmico (17, 36).

Los cambios de las enzimas están en relación con la disminución en su actividad especialmente en la sustancia gris que más tarde muestra evidencia de daño histopatológico (14, 17).

CONCLUSIONES

En el recién nacido a término, el pronóstico del daño cerebral consecutivo a la hipoxia depende de su extensión. Es muy grave cuando las lesiones son del tipo de la necrosis, o de lesiones amplias, y bueno cuando las alteraciones son localizadas y reversibles (41, 46).

El 50 por ciento de los factores obstétricos causales son al parecer evitables. Sin embargo, es muy probable que una parte de las lesiones obstétricas no puedan eliminarse por completo.

Las secuelas cerebrales poseen gran importancia en casi todos los casos graves de distrofia (?).

Respecto al pronóstico de los lactantes con peso al nacimiento inferior a 1,500 kg. ha mejorado la calidad de los supervivientes con índice de supervivencia de 33 días. Al mejorar la atención y el estado del equipo obstétrico pediátrico, ha disminuido el número de niños con lesiones cerebrales y los estudios del cociente de inteligencia han revelado mejoras notorias (41).

Sin embargo, los estudios de vigilancia prolongada son a menudo desalentadores ya que resultan inoportunos y anticuados desde el momento en que se inician, puesto que la nosología y el tratamiento han cambiado en tal forma que es preciso explorar de

ESTO SOBRE TODO EN CUANTO DE RELACION A RECURSOS.

BIBLIOGRAFIA:

1. Adamson K.; Patrones de daño cerebral y su relación con el tipo de privación de oxígeno en el periodo perinatal. *Cac. - Med. Mex.* 104: 41, 1972.
2. Bakoy, L. and Lee, J.C.: The effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the central nervous system. *Brain.* 91: 697, 1968.
3. Bramm, A.W.Jr., Myers, R.E. and Diacomo, R.: The effect of halothane-induced maternal hypotension in the fetus. *Med. Primatol.* 1970. *Proc. 2nd. Conf. Exp. Med. Surg. Primates New York 1969*, pp. 637-643 (Karger, Basel 1971).
4. Chesello, J.M., and Wigglesworth, J.S.: Coagulation studies in severe birth asphyxia.- *Arch. of Dis. in Child.* 46: 253, 1971
5. Cole, V. A., Durbin, G.M., Claffson, A., Reynolds, E.O.R. Rivers, R.F.A., and Smith J.F.: Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infants. *Arch. of Dis. in Child.* 49: 722, 1974.
6. Courville, C.B.: Ultimate residual lesion of antenatal and neonatal asphyxia; their relation to certain degenerative diseases of the brain appearing in early life. *Am. J. Dis. Child.* 84: 64, 1952.
7. Fitzhardinge, P.M.; and Steven, E.M.: The small-for date infant II. Neurological and intellectual sequelae. *Ped.* 50: 50, 1972.
8. Grunmer, J.F.: The maturation of human cerebral cortex in electron microscopy study of post-mortem punctures in premature infants.- *Biol. Neonat.* 16: 243, 1970.
9. Gleichmann, U.; Ingvar, B.E., Lassen, N.A., Lubbers, D. W., Siesjo, B.K. & Thews, G.: Regional cerebral cortical metabolic rate of oxygen and carbon dioxide, related to the eagin the anesthetized dog.- *Ac. Physiol. Scand.* 55: 82, 1962
10. Harcke E.T., Jr.; Naeye, R. L., Storch, A., Blanc, W.A. Perinatal intraventricular hemorrhage.- *J. of Ped.* 80: 37, 1972.

11. Janke, H.G.; Alexander, A.E.: Fine structural alteration of bovine peripheral pulmonary arteries in hypoxia-induced hypertension.- *Am.J.of Pathol.* 73: 377, 1972
12. James, S.L., Weisbrod, M.J., Prince, E.G., Holaday, R.D. and Apper, V.: The acid-base status of human infant in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. *J.of Med.* 52: 379, 1958.
13. Karlsson, K.: Intracranial asphyxia. *Am.Obstet. et Gynecol. Scand.Sup.* 34,7, 1973.
14. Koub, M.: Regenerative changes of macrocytes in the light of autoradiographic investigations. *Path.Murop.* 6: 137, 1971
15. Mentzerola, A.; Towbin, A.; and Yakolev, L.P.: Cerebral infarction in the human fetus near term. *J. Neurophatol. Exp. Neurol.* 29: 479, 1966
16. Mann, I.L., Selman, G., Carmichael, A., Duchin, S.: The effect of metabolic acidosis on fetal brain function and metabolism. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 111: 353, 1971.
17. Moskalewski, M.J., Lung, D.Y., Myers, R.E., Rodriguez H.C., and Klatko, I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. *J.Neuroph. Exp.Neurol.* 23: 506, 1968.
18. Morrison, L.R.: Histopathology effects of anoxia on the central nervous system.- *Arch. Neurol. and Psych.* 55: 1, 1950.
19. Miller, J., Jr.: New approaches to preventing brain damage during asphyxia.- *Am.J.Obstet. Gynecol.* 110, 1125, 1971
20. Myers, R.E.: Atrophic cortical sclerosis associated with status marmoratus in a perinatally damage monkey.- *Neurol.* 19: 1177, 1969
21. Myers, R.E.: Vystic brain alteration after incomplete placental abruption in monkey. *Arch. Neurol.* 21: 133, 1969
22. Myers, R.E.: Fetal asphyxia and perinatal brain damage.- *PAND Scien. Pub.* 155: 205, 1969
23. Myers, R.E.: Brain damage induced by umbilical cord compression at different gestational ages in monkeys. *Med. Primatol.* 1970. *Proc. 2nd. Conf. Exp.Med.Surg. Primates.* New York 1969. pp: 394-425 (Marger, Basel 1971).

24. Myers, R.E.: Two patterns of perinatal brain damage and their condition of occurrence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112: 246, 1972.

25. Myers, R.E.: Brain pathology following fetal vascular occlusion: An experimental study. *Invest. Ophthalmol.* 8: 41, 1969.

26. Myers, R.E.: Fetal asphyxia due to umbilical cord compression *Biol. Neonate.* 26: 21, 1975

27. Nelson, S.A., Schulz, D.W., Passoumian, J.V., and Lowry, O.H.: Control of glycogen levels in brain. *J. Neurol.* 15: 1273 1968

28. Owanan, C., Rosengreen, E., & Sjobberg, M.O.: Adrenergic innervation of the human female reproductive organ: a histochemical and chemical investigation. *Obstet. Gynec.* 30: 763, 1967.

29. O'Thalmmer, O.: *Patol. Prim. Ed.* pp.222-259, Fenn. Editore, Salvat, S.A. Mex. 1970.

30. Ogata, J., Budzilovich, G., and Afdisgin, I.: Edema of the Gray matter of the human brain. *J. Neurophatol. and Exp. Neurol.* 30: 206, 1971.

31. Potter, E.L.: Pathology of the fetus and the newborn. 2d. Edition. pp: 74-83. The year Book Pub. Inc. N.Y. 1957

32. Potter, E.L.: Pathology of the fetus and the newborn. 2d. Edition. pp: 54-57. The year Book Pub. Inc. N. Y. 1957.

33. Potters, E.L., Davis, M.E., Perinatal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 105: 335, 1969.

34. Purves, M.J.: Onset of respiration at birth. *Arch. of Dis. in Child.* 49, 333, 1974.

35. Rosen, M.G., Scibetta, J., Chik, L., Borgstedt, A.D.: An Approach to the study of brain damage. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 119: 37, 1973.

36. Rivers, A.Jr., Braun, A.W., J., Martinez, J., and Myers R.E.: Glycogen content of vital organs of newborn monkeys recovering from asphyxia. *Biol. Neonate.* 20: 22, 1972.

37. Rosen, M.G.: Effects of asphyxia on the fetal brain. *Obstet. Gynecol.* 29: 687, 1967.
38. Selzer, M.H., Myers, R.W., and Polstein, S.B.: Prolonged partial asphyxia effects on fetal brain water and electrolytes. *Neurology.* 22: 732, 1972.
39. Towbin, A.: Cerebral hyponic damage in fetus and newborn. *Arch. Neurol.* 20: 35, 1969.
40. Towbin, A.: Cerebral intraventricular hemorrhage and subependymal matrix infarction in the fetus and premature newborn. *Arch. Path.* 52: 121, 1968.
41. Tison, C.A.: Clínica de perinatología. pp. 33-38. - Ed. - Interamericana. Mex. 1974.
42. Villegas, H., Escobar, A.: Lesiones cerebrales anóxicas en el recién nacido. Estudio de 35 casos. *Boi. Est. Med. Biol.* XXVI: 7, 247, 1970.
43. Vorherr, H.: Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 123: 67, 1975.
44. Villee, C.A.; Nagerman, M.; Lind, J., and Villee, D. B.: The effects of anoxia on the metabolism of human fetal tissues. *Ped.* 5: 953, 1953.
45. Wanebrough, H., Nakanishi, H. & Wood, C.: The effects of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus. *J.Obstet. Gynecol. Br. Commonwealth.* 75: 189, 1968.
46. Weston, B.: Infant resuscitation and prevention of mental retardation. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 110, 1134, 1971.
47. Yu, M.C., Sakay, L., and Lee, J.C.: Effects on hypoxia on the ultrastructure of central nervous synapses. *Exp. Neurology.* 40: 114, 1973.