

# Efecto de la desnutrición pre y posnatal y la exposición posnatal a vapores de tolueno sobre el desempeño en campo abierto en ratas

Armando Valenzuela-Peraza<sup>1</sup>, Marco A. Martínez-Avila<sup>1</sup>, Leticia Granados-Rojas<sup>1</sup>,  
María L. Romero-Villena<sup>1</sup>, Gerardo M. Barragán-Mejía<sup>2</sup>

## RESUMEN

El objetivo, del presente estudio fue investigar los efectos de la desnutrición prenatal y posnatal, y la exposición posnatal a vapores de tolueno, sobre la actividad conductual en campo abierto en ratas wistar.

**Material y métodos:** se desnutrieron ratas hembras vírgenes, con el 50% del alimento que consumían las ratas nutridas. Esta dieta se inició desde tres semanas antes de la cruce y se mantuvo durante la gestación, lactancia y hasta los 60 días de vida posnatal de los críos. La inhalación de tolueno en los críos se llevó a cabo de los 40 a los 60 días de edad. La dosis de tolueno fue de 0.4 ml y el cual se colocó en una cámara de cristal con capacidad de 3.7 l durante 15 minutos por día. Se formaron 6 grupos con 10-14 animales, tres grupos bien nutridos, el mantenido en condiciones de laboratorio (N), expuesto a vapores de tolueno (NT) y control de manejo (NM), y tres grupos desnutridos, el mantenido en condiciones de laboratorio (D), expuesto a vapores de tolueno (DT) y control de manejo (DM). Los animales de cada uno de los grupos se sometieron a una prueba de desempeño en campo abierto en la que se filmó su desplazamiento en una caja de madera de 100 x 100 x 45 cm durante 5 minutos. Se calculó la distancia total recorrida por medio de un monitor. El peso y recorrido fueron analizados con Bonferroni, bolos fecales U de Mann-Witney y acicalamiento con ANOVA. **Resultados:** la desnutrición y la exposición mostraron acción aditiva reduciendo significativamente el peso corporal de las ratas. Las ratas de los grupos nutridos y desnutridos, que se introdujeron en la cámara de inhalación pero sin el solvente (NM y DM), desplegaron mayor actividad en

el campo abierto en tanto que los grupos sometidos al solvente mostraron menor actividad. **Discusión:** la desnutrición y el manejo por separado indujeron mayor actividad motora comparada con el grupo control sano; la exposición al solvente redujo la actividad.

**Palabras clave:** tolueno, desnutrición, actividad en campo abierto, ratas wistar.

## EFFECT OF PRE AND POSNATAL MALNUTRITION AND THE POSNATAL EXPOSURE TO TOLUENE VAPORS OVER OPEN FIELD PERFORMANCE IN RATS

### ABSTRACT

The objective of the present study was to investigate the effects of prenatal and postnatal nutrition, and the postnatal exposure of toluene vapors over open field performance in wistar rats. **Material and methods:** nulliparous wistar female rats were nourished by restricting food to 50% of *ad libitum* intake compared to that consumed by well nourished rats, three weeks before they were mated and kept on this diet during gestation, and lactation. The offspring following were

Recibido: 30 marzo 2004. Aceptado: 16 de abril 2004.

Laboratorio de Neuromorfometría<sup>1</sup>, Laboratorio de Neuroquímica<sup>2</sup>, División de Medicina Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto". Correspondencia: Armando Valenzuela-Peraza. Instituto Nacional de Pediatría. Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" 5° Piso Laboratorio de Neuromorfometría. División de Medicina Experimental. Av. Liga Imán No. 1. Col. Cuicuilco Insurgentes. 14050 México, D.F.

malnourished by the same method until 60 days postnatally. Toluene inhalation and by the offspring was carried out at 40 to 60 days postnatally. The daily toluene dose used was 0.4 ml placed in a 3.7 L crystal chamber for 15 minutes. Six groups were constituted with 10-14 animals: three groups well nourished, were kept under controlled laboratory conditions (N), exposed to toluene vapors (NT), or as a handling control (CM); and three undernourished, were kept under controlled laboratory conditions (D), exposed to toluene vapors (DT), or as a handling control (DM). All animals were submitted to an open-field performance test during which they were filmed for 5 minutes moving in a 100 x 100 x 45 cm box. The total distance covered was estimated by reviewing the videotape. Results, the weight and distance were analyzed using Bonferroni, feces fecals U de Mann-Witney and to sprucing up with ANOVA. Conclusions, these indicated association of the malnutrition and toluene inhalation exposure significantly reduced the rats body weight. In response to the exposure to a new environment, nourished groups rats, that were introduced in the inhalation chamber without solvent (NM and DM), showed greater activity in the open field than the other groups.

**Key words:** toluene, malnutrition, open-field activity, wistar rats.

Se ha demostrado que la desnutrición durante el desarrollo induce cambios morfológicos generales e irreversibles en el sistema nervioso central en la rata<sup>1</sup>, en particular en la memoria y otras funciones atribuidas a la formación hipocámpal. Se ha encontrado que la desnutrición proteínica prenatal y posnatal altera la memoria espacial<sup>2</sup>. Estudios neurofisiológicos en ratas con malnutrición proteínica prenatal proveen evidencias de alteraciones significativas en el circuito local de modulación de la excitabilidad de las células granulares<sup>3</sup>, así como una reducción significativa en la susceptibilidad a estimulación de vías perforantes<sup>4</sup>. Katz y Davis<sup>5</sup> midieron la extensión del hipocampo en ratas alimentadas con la mitad de su dieta usual durante el periodo de gestación y lactación, durante la gestación o durante la lactación y durante el periodo posterior al destete, y observaron una disminución significativa en grosor del hipocampo de ratas en las cuales la desnutrición incluía el periodo de gestación. En un estudio morfométrico de Golgi de las células granulares del giro dentado a los 15, 30, 90 y 220 días posnatales, Díaz-Cintra<sup>6</sup> demostró que la desnutrición

protéica prenatal afecta la complejidad de las ramas dendríticas y la densidad de espinas dendríticas en los dos tercios externos de la capa molecular en las cuatro edades. Cintra<sup>7</sup>, reportó decremento en el plexo de las fibras musgosas, en el plexo axonal de las células granulares del giro dentado, en la extensión y volumen rostrocaudal en ratas malnutridas prenatalmente en los 15, 90 y 220 días posnatales, sin un efecto relevante de la dieta a los 30 días posnatales. Las células piramidales del CA3 muestran efectos significativos a la restricción proteínica prenatal en el tamaño celular, ramas dendríticas y densidad de espinas dendríticas<sup>8</sup>. Las células granulares del giro dentado y las células piramidales del CA3, son neuronas clave en el circuito trisináptico hipocámpal, un circuito que se piensa o se considera que juega un papel crítico en las funciones de memoria<sup>9</sup>.

En lo que se refiere a actividad en campo abierto, se informa que los descendientes de ratas expuestas a tolueno de los 7 días de gestación hasta los 18 días posnatales muestran mayor actividad que los descendientes machos y hembras con respecto a los testigos<sup>10</sup>. Ratas expuestas a altas concentraciones de vapores de tolueno de 4 a 6 semanas de edad incrementan su actividad locomotriz<sup>11</sup>. Descendientes de ratas gestantes expuestas a vapores de tolueno del día 7-20 de gestación no mostraron diferencias en la actividad en campo abierto<sup>12</sup>. Se detectó una baja actividad locomotriz en ratas desnutridas de 16-20 semanas de edad<sup>13</sup>. Por otro lado, se encontró que ratas adultas desnutridas desplegaban una conducta elevada en campo abierto con respecto a las ratas testigo<sup>14</sup>. Las ratas sometidas a denutrición desde el nacimiento hasta los 21 días posnatales, desplegaron una baja actividad exploratoria<sup>15</sup>.

En humanos el estado nutricional es deficiente en los grupos de escasos recursos y aunado a esta situación se tienen las condiciones adversas de subsistencia, predominantemente agresivos para el individuo, es por eso que en este trabajo se investigó los efectos de la desnutrición durante la gestación, lactación y hasta los 60 días posnatales, edad en la que se llevó a cabo el registro de las pruebas conductuales en campo abierto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Pie de cría.** Se utilizaron ratas de la cepa wistar de 200 a 250 g de peso, que se mantuvieron en cajas de plástico individuales con viruta de madera, en ciclos de luz-oscuridad de 12-horas a temperatura del bioterio.

**Procedimiento de desnutrición.** a los animales desnutridos se les suministró la mitad del alimento consumido por el grupo testigo bien nutrido con acceso libre.<sup>16</sup> El proceso de desnutrición se aplicó a hembras desde 3 semanas previas a la cruce, se continuó durante el periodo de gestación y lactancia de sus críos, y hasta los 60 días de vida posnatal de los mismos.

### **Inhalación de tolueno**

**Exposición a vapores de tolueno.** Las ratas de 40 días de edad se expusieron a vapores de tolueno dentro de una cámara de cristal, con capacidad de 3.7 litros, a la que se le agregaron 0.4 ml de tolueno.<sup>17</sup> Cada uno de los animales se mantuvo en esta cámara por 15 min diarios a partir del día 40 hasta el día 60 de edad.

Se formaron 6 grupos con 10-14 individuos cada uno, los cuales se describen a continuación.

**Grupo nutrido testigo (N).** Formado por críos alimentados *ad libitum* durante el desarrollo prenatal y posnatal hasta los 60 días, manejados solamente para la limpieza de jaulas

**Grupo nutrido expuesto a vapores de tolueno (NT).** Los críos de este grupo fueron expuestos a inhalación de vapores de tolueno de los 40 a los 60 días de edad.

**Grupo nutrido testigo de manejo (NM).** Estas ratas fueron alojadas en una cámara idéntica a las del grupo NT, pero sin tolueno durante el mismo tiempo.

**Grupo desnutrido testigo (D).** Fue mantenido con esta dieta durante el desarrollo prenatal y posnatal hasta los 60 días, solo se manipularon durante el cambio de camas

**Grupo desnutrido expuesto a vapores de tolueno (DT).** Este grupo, además de ser sometido a desnutrición prenatal y posnatal, fue expuesto a vapores de tolueno del día 40 hasta el día 60 posnatal

**Grupo desnutrido testigo de manejo (DM).** Estos animales se colocaron en una cámara similar a la del grupo DT, sin tolueno, únicamente aire por el mismo periodo.

**Actividad motriz.** A los 60 días de edad todas las ratas fueron sometidas a las pruebas de campo abierto en una caja de madera rectangular (100 x 100 x 45 cm). Las paredes y el piso fueron barnizados con material resistente al agua. El piso fue dividido en cuadros iguales de 20 x 20 cm con líneas blancas. A los animales se les asignó un número clave para prevenir tendencias del observador. Cada animal fue colocado suavemente en una de las esquinas del piso y se filmó su actividad durante 5 minutos<sup>18</sup>.

**Procedimiento de las pruebas.** La actividad

conductual registrada fue la siguiente: **1.** distancia total recorrida; **2.** acicalamiento; **3.** número de bolos fecales.

**Estadística.** Los datos experimentales de peso y distancia recorrida fueron analizados con Bonferroni, bolos fecales U de Mann-Witney y acicalamiento con ANOVA.

## **RESULTADOS**

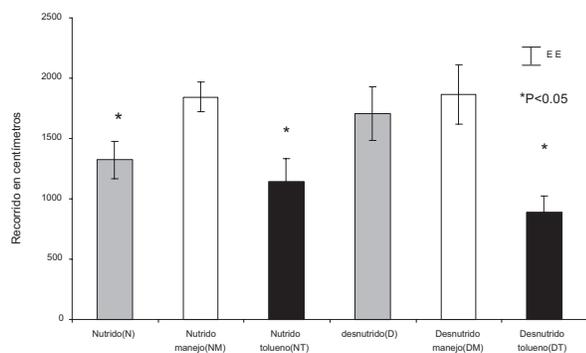
**Peso corporal.** En la tabla I se da el valor promedio del peso corporal  $\pm$  la desviación estándar de cada uno de los grupos al inicio de la exposición (40 días), como al final de la exposición (60 días). Al final de la exposición al aplicar la prueba de ANOVA encontramos diferencias estadísticamente significativas por condición nutricia  $F = 281.7$ , exposición  $F = 26.9$  y condición nutricia-exposición  $F = 10.5$   $P < 0.002$ . Con respecto al porcentaje de disminución de los diferentes grupos con respecto al N fueron; el grupo NM con un 22%, el grupo NT con un 29.5%, el grupo D con un 48.9%, el grupo DM con un 52%, y el grupo DT con un 57%. Encontrándose diferencias en estadística significativas de todos los grupos al compararlos con el control con una  $P < 0.002$ . También se encontró que los animales desnutridos presentaban una reducción importante en la talla, una falta de pelo y con una apariencia opaca.

GRUPO	n	PROMEDIO (g) $\pm$ ds	
		días 40	días 60
Nutrido (N)	11	153 $\pm$ 19	325 $\pm$ 21
Nutrido manejado (NM)	14	150 $\pm$ 18	253 $\pm$ 31 <sup>a</sup>
Nutrido tolueno (N)	10	156 $\pm$ 17	229 $\pm$ 18 <sup>a</sup>
Desnutrido (D)	14	95 $\pm$ 22	166 $\pm$ 27 <sup>a,b,c</sup>
Desnutrido manejado (DM)	13	92 $\pm$ 18	156 $\pm$ 37 <sup>a,b,c</sup>
Desnutrido tolueno (DT)	14	96 $\pm$ 20	140 $\pm$ 34 <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Diferencia estadística con N; <sup>b</sup> diferencia estadística con NM; <sup>c</sup> diferencia estadística con NT. ANOVA, Bonferroni  $P < 0.002$ .

**Tabla I.** Efecto de la desnutrición y exposición a tolueno sobre el peso corporal de ratas.

**Distancia recorrida en el campo abierto.** En la figura 1 podemos observar que el recorrido en campo abierto de los grupos nutridos y desnutridos a los 60 días, se pudo observar que los grupos NM (1843 cm), D (1708 cm) y DM (1868 cm) presentaron un incremento en el recorrido en el campo abierto con respecto al grupo N (1322 cm); este incremento fue mayor que en el grupo NT (1141 cm) y aún más grande que el del grupo que fue expuesto a los dos factores agresores: desnutrición y tolueno DT (940 cm). Aunque todos los grupos presentaron un incremento en el recorrido en el campo abierto con respecto al grupo que estuvo expuesto a los dos factores agresores (DT), se encontraron diferencias en estadística significativas de los grupos: DT vs D, DM y NM. Bonferroni  $P < 0.05$ . No se encontró efecto por condición nutricional  $F = 0.246$   $P < 0.621$ , ni por la interacción nutricional-exposición a tolueno  $F = 1.314$   $P < 0.275$ . A su vez los grupos manejados tendieron a desplazarse más que los que no se manejaron.



**Figura 1.** Efecto de la desnutrición y exposición a tolueno sobre el recorrido en campo abierto de ratas jóvenes. \*Estadísticamente diferente comparado con NM y DM (ANOVA, Bonferroni).

**Bolos fecales.** En la cantidad de bolos fecales depositados en el campo por cada rata de los grupos nutridos y desnutridos, no presentaron diferencias en estadística significativas  $P < 0.733$ , ni por exposición  $P < 0.144$ , U de Mann-Whitney  $P < 0.05$ .

**Acicalamiento.** En cuanto al acicalamiento, que es una conducta no exploratoria no hubo diferencias en estadística significativas  $F = 2.041$   $P < 0.083$ . Análisis de varianza. Aunque los grupos desnutridos tendieron a un mayor acicalamiento.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, los hallazgos indican que la desnutrición provocada durante la gestación, lactación y después del destete hasta los 60 días de

edad y asociada con inhalación de tolueno en la etapa juvenil de los 40 a los 60 días de edad, reduce significativamente el peso del cuerpo de los animales desnutridos a más del 50 % (Tabla I) comparado con los testigo. La reducción del peso corporal también se ha registrado en estudios previos empleando un régimen similar.<sup>16</sup>

Los cambios conductuales inducidos por la desnutrición en etapas tempranas y combinada con la exposición juvenil a vapores de tolueno puede deberse principalmente a efectos del tolueno, tales como irritación de los ojos, garganta y nariz como se da en humanos.<sup>19</sup> Por otro lado, estos datos se asemejan a los de Wood y Colotla<sup>20</sup>, quienes encontraron una disminución en la actividad a altas concentraciones de tolueno. También estos cambios pueden deberse a alteraciones morfológicas durante la neurogénesis de interneuronas, ya que éstas son un sustrato fundamental de vías multisinápticas moduladoras, que surgen prenatalmente, y su proliferación y organización funcional continúan durante el periodo posnatal<sup>21,22</sup>. Además, estas interneuronas participan en fenómenos fisiológicos complejos tales como los mecanismos sensoriales integrativos y los procesos de aprendizaje y memoria<sup>23</sup>.

Los hallazgos mencionados en los trabajos de Escobar<sup>24</sup>, de alguna manera apoyan la observación sobre la actividad motriz, pues ellos señalan que el desarrollo de la arborización dendrítica del *claustrum* es vulnerable a la desnutrición neonatal, ya que la extensión y las ramas dendríticas exhiben un crecimiento inferior asociado con la desnutrición en tres edades posnatales tempranas, y sabiendo que del *claustrum* salen proyecciones sensoriales polimodales, ellas pueden regular la integración de la información motriz y sensorial, de proyecciones de la corteza visual al *claustrum*, originadas en la cuarta capa, y retornando del *claustrum* a todas las capas corticales, pero en especial a las capas IV y VI para establecer un circuito modulado recíprocamente, el cual puede regular influjos sensoriales a esta zona<sup>25</sup>, también en ratas desnutridas la reducción de la arborización dendrítica en las neuronas del *claustrum* puede generar un déficit en el proceso regulatorio que puede estar asociado con una inadecuada locomoción<sup>26,27</sup>.

En los resultados obtenidos se puede observar hipoactividad en los animales desnutridos expuestos a tolueno y nutridos expuestos a tolueno, comparados con el grupo nutrido. A pesar de no haber diferencias en estadística significativas, esta tendencia coincide con los datos registrados por Wolf<sup>28</sup> en ratas desnutridas con dietas de 6 a 8% de caseína, en pruebas de

campo abierto y laberinto radial de 8 brazos. Por otra parte, los animales tratados con tolueno, tanto nutridos como desnutridos, mostraron hipoactividad, en comparación con los animales de los grupos nutridos manejados y desnutridos manejados, ambos sin tolueno. Los datos registrados por diferentes investigadores indican tendencias contrarias entre sí, de esta forma<sup>11,29-31</sup> señalan incrementos en la actividad motriz en pruebas de campo abierto en animales expuestos a tolueno, mientras que Hougaard<sup>12</sup> por un lado y da Silva<sup>32</sup> por otro, no encontraron diferencias en la actividad a campo abierto en animales tratados con tolueno, comparados con los testigos sin tolueno; por último, Yavich<sup>33</sup> señala decremento significativo de la actividad en ratas tratadas con tolueno. Estas variaciones en los resultados están influidas por la etapa de desarrollo de los individuos, en la que fueron sometidos al solvente, duración de la exposición, concentración del solvente, vía de administración y diferencias genotípicas. En el modelo empleado en este trabajo, se usaron animales juveniles, ya que preferentemente es en esta etapa en que el tolueno se usa como sustancia de abuso por humanos; sin embargo, no se encontraron datos en los que se estudien los efectos del tolueno en modelos animales en esta edad.

El hallazgo más importante en este estudio fue la disminución significativa de la actividad motriz en animales desnutridos sometidos simultáneamente a vapores de tolueno, comparados con los desnutridos, desnutridos con manejo y nutridos con manejo. Cuando se hizo la prueba de Bonferroni se encontró que el manejo tuvo el efecto preponderante en los resultados, sin que la desnutrición haya alcanzado significancia estadística para el resultado antes mencionado.

Otro hecho importante fue el incremento de actividad, en campo abierto, de los animales nutridos y desnutridos que fueron sometidos al manejo sin tolueno, comparados con los animales sin tolueno, aun cuando no hubo diferencias significativas, el manejo demuestra que por sí mismo puede inducir alteraciones en la conducta motriz. Se concluye que la asociación de desnutrición prenatal y posnatal con inhalación de tolueno en altas concentraciones durante la etapa juvenil en ratas, disminuye la actividad motriz de manera significativa, comparada con el efecto que tienen ambos factores agresores independientemente.

Aunque se sabe que los solventes orgánicos constituyen un grupo de neurotóxicos y pueden producir disfunciones neuroconductuales y neuropatías periféricas en humanos y animales<sup>34</sup>, las bases

bioquímicas de los solventes relacionados con la neurotoxicidad están pobremente definidas y los indicadores para la sensibilidad y especificidad para valorar o estimar los efectos son por lo general deficientes.

## REFERENCIAS

1. Morgane PJ, Austin-La France R, Bronzino J, Tonkiss J, Díaz-Cintra S, Cintra L, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci and Biobehav Rev* 1993;17:91-128.
2. Goodlett CR, Valentino ML, Morgane PJ, Resnick O. Spatial cue utilization in chronically malnourished rats: task-specific learning deficits. *Dev Psychobiol* 1986;19:1-15.
3. Austin KB, Beiswanger C, Bronzino JD, Austin-La France RJ, Galler JR, Morgane PJ. Prenatal protein malnutrition alters behavioral state modulation of inhibition and facilitation in the dentate gyrus. *Brain Res Bull* 1992;28:245-55.
4. Austin-La France RJ, Morgane PJ, Bronzino JD. Prenatal malnutrition and hippocampal function: rapid kindling. *Brain Res Bull* 1991;27:15-8.
5. Katz HB, Davis CA. The separate and combined effects on early undernutrition and environmental complexity at different ages on cerebral measure in rats. *Dev Psychobiol* 1988;16:47-58.
6. Díaz-Cintra S, Cintra L, Galván A, Aguilar A, Kemper TL, Morgane PJ. Effects of prenatal protein deprivation on postnatal development of granule cells in the fascia dentata. *J Comp Neurol* 1991;310:356-64.
7. Cintra L, Granados L, Aguilar A, Kemper T, DeBassio W, Galler J, et al. Effects of prenatal protein malnutrition on mossy fibers of the hippocampal formation in rats of four age groups. *Hippocampus* 1997;7:184-91.
8. Díaz-Cintra S, García-Ruiz M, Corkidi G, Cintra L. Effects of prenatal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on CA3 hippocampal pyramidal cells in rats of four ages. *Brain Res* 1994;662:117-26.
9. Eichenbaum H, Cohen NJ. Representation in the hippocampus: what do hippocampal neurons code?. *Trends Neurosci* 1988;11:244-8.
10. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(4):349-57.
11. Himnan DJ. Tolerance and reverse tolerance to toluene inhalation: effects on open-field behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;21(4):625-31.
12. Hougaard KS, Hass U, Lund SP, Simonsen L. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(3):241-50.
13. Fernández S, González C, Patterson AM. Oil enriched diets and behavioral parameters in rats' recovery from early undernutrition. *Physiol Behav* 1997;62(1):113-9.
14. Lukoyanov VN, Andrade PJ. Behavioral effects of protein deprivation and rehabilitation in adult rats: relevance to morphological alterations in the hippocampal formation. *Behav Brain Res* 2000;112:85-97.
15. Pascual R, Hervias MC, Figueroa HR. Effects of preweaning environmental stimulation on neuronal and behavioral impairment produced by undernutrition. *Biol Neonat* 1996;70(3):165-72.
16. Quirk JG, Mejía RW, Hesse H, Su H. Early malnutrition followed by nutritional restoration lowers the conduction velocity and excitability of the corticospinal tract. *Brain Res* 1995;670:277-82.
17. Castilla-Serna L, Gutiérrez-Galvez A, Labra-Ruiz N, Calderón-

- Guzmán D, Barragan-Mejía MG, Rodríguez-Pérez R, *et al.* Effects to toluene exposure on ATPase activity in synaptosomal membrane of rat brain *in vivo* and *in vitro* studies. *Arch Inst Nac Neurol Neurocir* 1995;10:61-7.
18. Simmonson M, Stephan JK, Hanson HM, Chow BF. Open field studies in offspring of underfed mother rats. *J Nutr* 1971; 101:331-6.
19. Carpenter CP, Geary DL Jr, Myers RC, Nachreiner DJ, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. XIII. Animal and human response to vapor of toluene concentrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;36:473-90.
20. Wood RW, Colotla VA. Biphasic changes in mouse motor activity during exposure to toluene. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:6-14.
21. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* 1966;128:431-74.
22. Morgane PJ, Austin-La France R, Bronzino J, Tonkiss J, Díaz-Cintra S, Cintra L, *et al.* Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Behav Rev* 1993;17:91-128.
23. Altman J. Morphological and behavioral markers of environmentally induced retardation of brain development: An animal model. *Environ Health Perspect* 1987;74:153-68.
24. Escobar C, Salas M. Dendritic branching of claustral neurons in neonatally undernourished rats. *Biol Neonat* 1995;68:47-54.
25. Levay S, Sherk H. The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections. *J Neurosci* 1981;1:956-80.
26. Gramsbergen A, Westerga J. Locomotor development in undernourished rats. *Behav Brain Res* 1992;48:57-64.
27. Salas M, Pulido S, Torrero C, Escobar C. Neonatal undernutrition and self-grooming development in the rat: Long-term effects. *Physiol Behav* 1991;50:567-572.
28. Wolf C, Almlí CR, Finger S, Ryan S, Morgane PJ. Behavioral effects of severe and moderate early malnutrition. *Physiol Behav* 1986;38(5):725-30.
29. Paksy KA, Moinar J, Naray M, Barcza G. Comparative study on the acute effects of benzene, toluene and m-xylene in the rat. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1982;59(4):317-24.
30. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21(4):349-57.
31. Wiaderma D, Tomas T. Effects of repeated exposure to toluene or amphetamine on locomotor activity in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 2000;13(4):317-24.
32. da-Silva VA, Malheiros LR, Figueiredo LH, Sa-Rego MM, Paumgarten FJ. Neurobehavioral development of rats exposed to toluene through maternal milk. *Braz J Med Biol Res* 1991;24(12):1239-43.
33. Yavich L, Patkina N, Zvartau E. Experimental estimation of addictive potential of a mixture of organic solvents. *Eur Neuropharmacol* 1994;4(2):111-8.
34. Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity, facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:53-60.

Copyright of Archivos de Neurociencias is the property of Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.