

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA DE NAVARRA
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

ANALES

DE

ANATOMIA



Volumen XV

Agosto 1966

Núm. 35

SUMARIO

	<u>Págs.</u>
<i>Trabajos originales:</i>	
TIROIDES Y STRESS. I). CAMBIOS MORFOQUINÉTICOS DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL STRESS AGUDO Y CONTINUADO, por <i>P. Amat y F. Cruz</i>	189
LAS ARTERIAS TERMINALES DEL ÚTERO DEL COBAYA DURANTE EL EMBARAZO, por <i>A. Alvarez-Morujo</i>	205
MODIFICACIONES DEL SUSTRATO TIROIDEO, ADRENAL Y GONADAL PRODUCIDAS POR ALTERACIONES METABÓLICAS, por <i>R. Sarrat</i>	213
MODULACIÓN RETICULAR DE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA DE NEURONAS SENSORIALES, por <i>J. M. Fuster</i>	225
ESTUDIOS SOBRE CONTACTOS ESPECIALES DE MITOCONDRIAS, OBSERVADOS EN LA GLÁNDULA SUPRARRENAL DE UN PACIENTE CON SÍNDROME DE CUSHING, por <i>F. García-Alvarez</i>	265

(*Sigue a la vuelta*)

APORTACIÓN A LAS TRANSFORMACIONES DEL SUSTRATO HIPOFISARIO (LA VASCULARIZACIÓN, LA REACCIÓN TISULAR Y LA CAPACIDAD RE- GENERATIVA EN EL GATO FRENTE A COAGULACIONES ESCALONADAS A LO LARGO DEL PEDÍCULO VASCULAR), por A. Barcelona	275
Noticias	339
Notas bibliográficas	341

ANALES DE ANATOMÍA

CONSEJO DE REDACCIÓN:

P. Amat (Salamanca). — J. Astruc (Pamplona). —
J. Christ (Frankfurt). — A. Dabelow (Mainz). — R. Die-
pen (Frankfurt). — J. Escolar (Zaragoza). — L. M. Gon-
zalo-Sanz (Pamplona). — J. Jiménez-Castellanos (Sevilla).
L. Jiménez-González (Zaragoza). — E. A. Kornmüller
(Göttingen). — F. Reinoso (Pamplona). — J. Sandoval
(Zaragoza). — R. Sarrat (Zaragoza). — J. Smith-Agre-
da (Zaragoza). — V. Smith-Agredda (Valencia). — J. So-
ler (Granada). — H. Spatz (Frankfurt). — D. Starck
(Frankfurt). — E. Tonutti (Bonn). — M. Watzka (Mainz).

DIRECTOR:

J. Escolar.

SECRETARIO DE REDACCIÓN:

E. M.^a Martín Muñoz.

DIRECCIÓN, REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Cátedra de Anatomía (A). Departamento Anatómico.
Facultad de Medicina. - Plaza Paraíso, 1. - Zaragoza.

ANALES DE ANATOMIA

Suplemento de "Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza"



FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA DE NAVARRA
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS



ANALES DE ANATOMIA

Volumen XV

Agosto 1966

Núm. 35

Depósito legal Z, 15-1960

Imprenta "Heraldo de Aragón". - Calvo Sotelo, 9. - Zaragoza - 3-VIII-1966 Ref. 582



COLABORADORES EN ESTE NÚMERO

AMAT, P.	<i>Catedrático de Anatomía "2". Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.</i>
ALVAREZ-MORUJO, A.	<i>Prof. Adjunto. Cátedra de Anatomía "2". Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.</i>
BARCELONA, A.	<i>Doctorando. Cátedra de Anatomía "A". Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.</i>
CRUZ, F.	<i>Prof. Ayudante. Cátedra de Anatomía "2". Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.</i>
GARCÍA-ALVAREZ, F.	<i>Becario Fundación Juan March. Facultad de Medicina. Instituto Anatómico. Universidad de Bonn.</i>
FUSTER, J. M.	<i>Cátedra de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Associate Research Anatomist y Assintan. Prof. of Psychiatry de la Universidad de California. Los Angeles.</i>
SARRAT, R.	<i>Prof. Ayudante. Cátedra de Anatomía "A". Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.</i>

TIROIDES Y STRESS

I) CAMBIOS MORFOQUINÉTICOS DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL STRESS AGUDO Y CONTINUADO *

POR

P. AMAT y F. CRUZ

LA participación de la glándula tiroides en el stress es menos conocida que la de la corteza suprarrenal. Ello no es de extrañar, porque la atención de los investigadores en la fisiopatología del síndrome general de adaptación se centró fundamentalmente en la participación del «eje adenohipofisis-corteza suprarrenal».

En los esquemas sobre la fisiopatología de aquel síndrome, basados en los conceptos de SELYE (1946), se hace destacar la hipersecreción de hormona adrenocorticotrófica, coincidente con la disminución de otras secreciones hipofisarias, tales como las de hormonas somatotrófica y gonadotrófica; esta disminución explica la involución que sufren los órganos sexuales secundarios, las anomalías del ciclo sexual en la mujer, la detención del crecimiento, etc., como síntomas que se intercalan en el síndrome general de adaptación. Sin embargo, estos esquemas no mencionan las alteraciones que experimenta la secreción de hormona tireotrófica.

No obstante, los efectos del stress sobre la glándula tiroides han sido objeto de estudio, pero resulta difícil engranar sus resultados en el síndrome general de adaptación. SELYE (1947 y 1950) describe signos involutivos de la glándula tiroides en la primera fase del período de alarma. Frente a estos signos involutivos, destaca la gran activación de la glándula ante algunos agentes stressores.

Uno de los agentes stressores que lleva a la tiroides a activación es el frío, bien en forma de enfriamiento general (UOTILA, 1939, y RUMYANTSEW, 1944) o bien en enfriamiento local hasta originar quemaduras, tal como hizo ZENOW (1944) en ratas blancas.

* Cátedra de Anatomía «2» de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. (Trabajo entregado en enero de 1966.)

WATZKA (1942) obtiene cuadros tiroideos en animales muertos por congelación, que se caracterizan por la hiperemia y por la existencia de células descamadas hacia la luz folicular, cuyo citoplasma era muy poco tingible. Estos cuadros son interpretados por este autor como correspondientes a una hiperfunción aguda de la glándula tiroides.

A igual conclusión de los efectos del frío sobre la glándula tiroides llegan DEMPSEY y ASTWOOD (1943), determinando la secreción de hormona tiroidea en distintos cambios de la temperatura ambiental, y WOODS y CARLSON (1956) mediante la determinación de la secreción de tiroxina en ratas expuestas al frío. En resumen, parece ser que en los animales de experimentación el descenso de la temperatura acelera la función tiroidea, mientras que un ascenso de la misma la deprime.

El terror es un stressor emocional que, como ya es sabido, conduce a una hiperfunción tiroidea extrema. Así, en animales como los conejos, que no sufren hipertiroidismos comparables a la enfermedad de Basedow del hombre, es posible originar hipertiroidismos graves, semejantes a aquella enfermedad, al ser sometidos al stress emocional.

KRACHT (1953) consiguió estados de tireotoxicosis extremas en conejos, a los que provoca un estado de terror por la presencia de hurones. También FALCONER y HETZEL (1964) estudian los efectos del stress emocional en ovejas, a las que exteriorizan el lóbulo derecho tiroideo y una semana después de esta intervención administran una dosis de 50 milicurios de yodo radioactivo (I^{131}).

UOTILA y PEKKARINEN (1951) encuentran cuadros histológicos hiperfuncionales en la glándula tiroides de hombres que murieron tras sufrir un período relativamente largo de stress.

A pesar de todo, aún no hay conformidad con respecto a las relaciones de stress y función tiroidea, salvo para ciertos agentes stressores, como el frío. Es más, incluso la revisión bibliográfica permite señalar contradicciones en los resultados observados por distintos autores. Así, ha habido autores que no han encontrado alteración alguna de la función tiroidea en animales que han sufrido un gran stress físico (ENGSTROM y MARKARDT, 1955) o emocional (VOLPÉ y col., 1960).

Estas contradicciones nos han decidido a realizar una serie de trabajos experimentales encaminados a observar los cambios morfoquinéticos de la glándula tiroides ante diversos agentes stressores, y a ser posible intentar relacionar tales cambios con las transformaciones corticosuprarrenales, con las de la neurosecreción hipotálamohipofisaria y con las posibles modificaciones de la citología adenohipofisaria. Pero en una serie de trabajos previos centraremos nuestra atención en las modificaciones de la glándula tiroides.

Material y métodos

Como animal de experimentación hemos utilizado cobayas normales adultos, aislados en jaulas y sometidos a observación antes de sufrir ninguna experiencia.

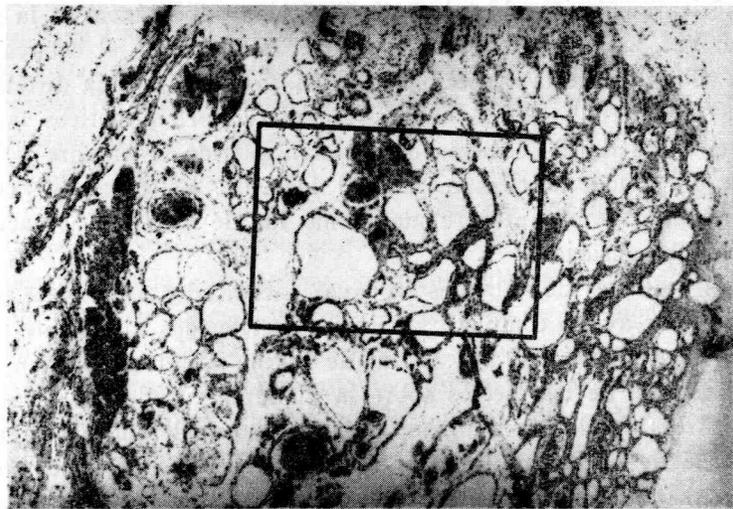
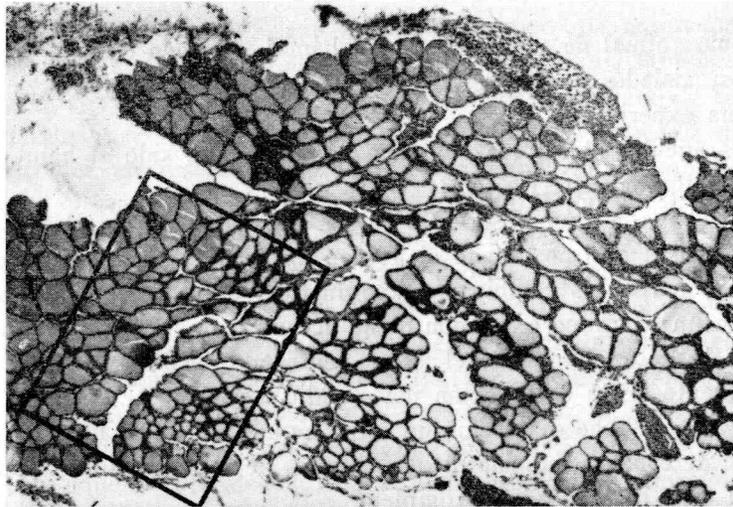
Los agentes stressores que hemos elegido han sido el hambre y la sed y la toxina diftérica.

El cobaya, según observaciones de uno de nosotros (CRUZ, 1965), es un animal que no resiste el ayuno absoluto más allá de doce días. Por otra parte, los cambios morfoquinéticos de la corteza suprarrenal denotan una máxima expresión de su actividad hacia el séptimo u octavo día de haberse iniciado el ayuno, entrando después en una fase de agotamiento. Esta observación nos decidió a considerar el hambre y la sed de siete u ocho días como un stress agudo y continuado, por lo que un lote de cobayas fue sacrificado después de someter a los animales a siete u ocho días de ayuno completo.

Otro lote está constituido por cobayas a los que se administró toxina diftérica en dosis subletales por inyección subcutánea en la región dorsolumbar. CRUZ (1965) comprobó que, sacrificando el cobaya a los siete u ocho días de la inyección de 0'5 d. m. m. de toxina diftérica, la corteza suprarrenal presentaba unos cambios morfoquinéticos muy semejantes a los de los cobayas que habían sufrido el hambre y la sed durante un período de tiempo de igual duración. Estos cambios corticosuprarrenales fueron interpretados como los de máxima actuación de la ACTH hipofisaria.

Estos dos lotes de animales (cobayas sacrificados a los siete u ocho días de sufrir ayuno completo y cobayas sacrificados a los siete u ocho días de haber recibido 0'5 d. m. m. de toxina diftérica) pueden servir para el estudio de los efectos sobre la glándula tiroidea de lo que llamamos stress agudo y continuado. Como tal consideramos la actuación prolongada de un agente stressor durante un período de tiempo suficiente para que no haya habido recuperación ni se llegue a la fase de agotamiento.

Este stress es diferente al de los cobayas a los que se inyectan dosis mortales de toxina diftérica, porque en este caso, aunque el animal sea sacrificado antes de su muerte, ésta ha de producirse indefectiblemente. Con el fin de contrastar nuestros resultados sobre la glándula tiroides de cobayas inyectados con dosis subletales de toxina diftérica, en un tercer lote hemos inyectado a cada uno de los cobayas dosis mortales (2'5 hasta 5 d. m. m.) de esta toxina.



Cortes de glándulas tiroideas, teñidos con hematoxilina-eosina. Aumentos del negativo: 50× (igual ampliación del positivo para las figs. 1 y 2).

FIG. 1. — Cobaya sacrificado a los ocho días de hambre y sed.

FIG. 2. — Cobaya sacrificado a los ocho días de haber sido inyectado con 0'5 d. m. m. de toxina diftérica.

Los animales fueron pesados periódicamente desde antes de ser sometidos a ninguna experiencia.

El peso corporal de los cobayas sacrificados a los siete u ocho días de iniciarse el ayuno sufrió un descenso hasta del 45'1 % del peso inicial. En este lote de animales se ha hecho un control del peso relativo de las glándulas tiroidea y suprarrenal, expresado en gramos de glándula por cada cien de peso corporal. El peso relativo de sus glándulas tiroideas oscilaba entre 0'0453 a 0'0692, mientras que el de las glándulas suprarrenales estaba entre 0'0993 hasta 0'2198.

El decremento del peso corporal de los cobayas muertos a los siete u ocho días de la inyección de 0'5 d. m. m. de toxina diftérica, con respecto al peso corporal inicial, es del 33'4 %.

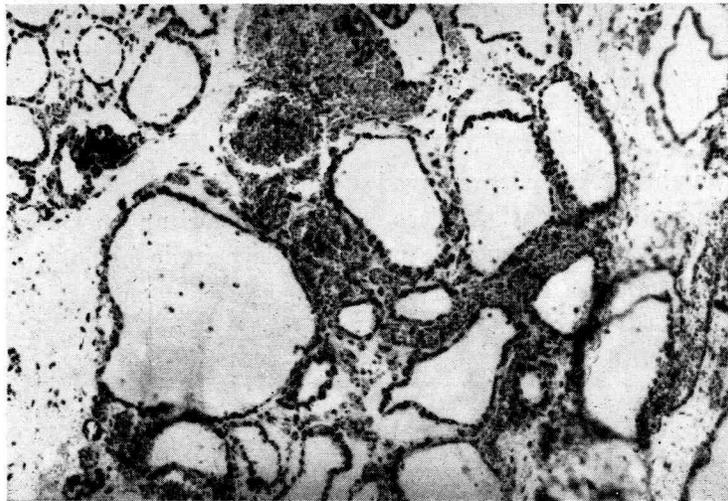
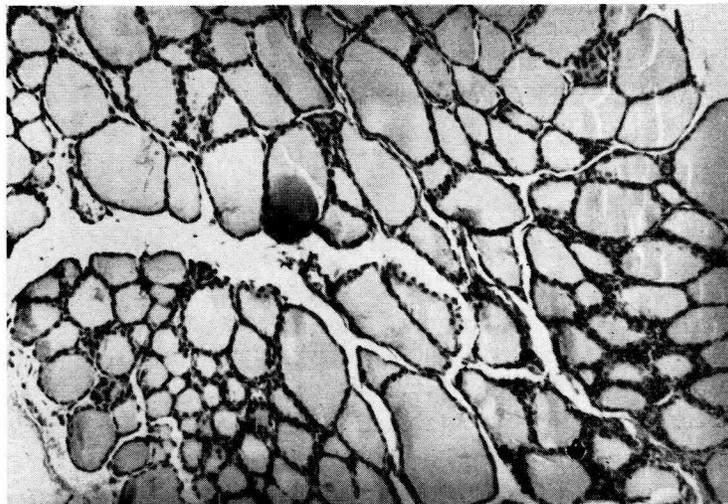
El peso corporal de los cobayas que mueren o se sacrifican entre los dos y tres días de la inyección de dosis mortales de toxina diftérica desciende aproximadamente en un 12'5 %.

Los cobayas fueron sacrificados tras su anestesia en atmósfera de éter. La glándula tiroides, tras su extirpación, fijación en formol al 10 % e inclusión en parafina, fue cortada a ocho micras de espesor, montada en serie y teñida con hematoxilina-eosina de Weigert.

Resultados y discusión

El hambre y la sed prolongados durante siete u ocho días producen unas modificaciones tiroideas que se caracterizan por la presencia de folículos tiroideos llenos de coloide y de epitelio plano.

Una panorámica de un corte transverso de la glándula tiroides (figura 1) de estos animales permite observar su disposición lobulillar. En cada lobulillo los folículos son abundantes y están unidos entre sí y no aislados. A estos aumentos ya puede observarse que los folículos están llenos de coloide denso. A más aumentos (fig. 3), cabe destacar las características de epitelio, que es muy plano, la densidad del coloide y su presencia en todos los folículos, y que abundan muy poco las «masas parafoliculares», englobando con este término tanto el tejido parafolicular que pudiera existir como los posibles cortes tangenciales de otros folículos. No hay hiperemia en la glándula, detectable por la tinción. Este cuadro tiroideo, observado en todos los cobayas sacrificados a los siete u ocho días de iniciar el ayuno, corresponde al de una glándula en reposo funcional o, expresado en otros términos, al de una fase regresiva tiroidea.



Aumento de los negativos: 125x (igual ampliación del positivo para las figs. 3 y 4).

FIG. 3. — Corresponde al recuadro de la fig. 1.

FIG. 4. — Corresponde al recuadro de la fig. 2.

Nosotros interpretamos la respuesta tiroidea al ayuno como una defensa contra este agente stressor, pues la falta de hormonas tiroideas circulantes hace descender el metabolismo basal, circunstancia favorable para aprovechar hasta el máximo sus escasas reservas.

El cuadro tiroideo de los cobayas sacrificados a los siete u ocho días de haberle inyectado 0'5 d. m. m. de toxina diftérica tiende a asemejarse al de los sometidos a hambre y sed, en cuanto a las características de los folículos, que son grandes, llenos de coloide y de epitelio muy plano (figs. 2 y 4).

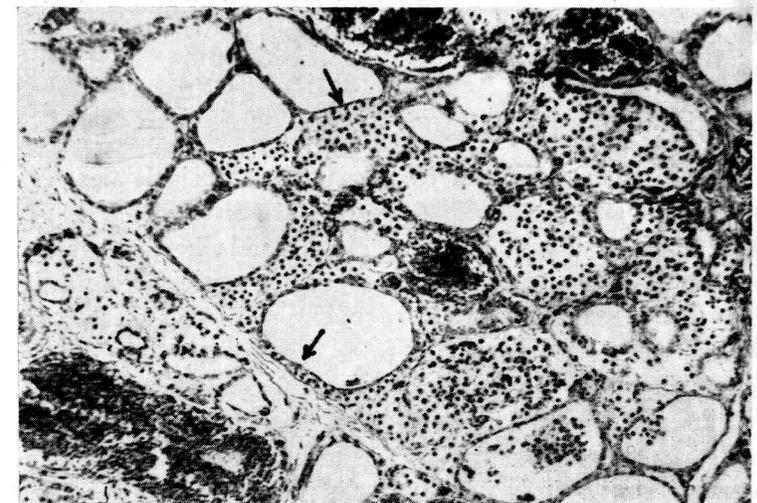


FIG. 5. — Corte de glándula tiroidea del cobaya de la fig. 2, teñido con hematoxilina-eosina. Ampliación del negativo: 125x.

En este corte, distinto al de la fig. 2, se observan gran cantidad de islotes celulares, situados entre los folículos o adosados a éstos.

Sin embargo, hay marcadas diferencias entre los unos y los otros, pues los cortes tiroideos de los animales inyectados con dosis subletales de toxina diftérica difícilmente dejan ver la disposición lobulillar. Los folículos están aislados entre sí, separados por tejido conjuntivo y muy diseminados en la extensión del corte (fig. 2). El tamaño de los folículos es enorme, incluso mayor que los macrofoliculares encontrados en el hambre y la sed (compárense las figs. 3 y 4, que corresponden, respectivamente, a cortes de glándulas tiroideas de cobayas sacrificados tras ayuno completo y de otros que fueron muertos después de inyec-

tarles 0'5 d. m. m. de toxina diftérica). En los espacios interfoliculares la hiperemia es muy intensa; se trata más bien de hemorragias (fig. 4).

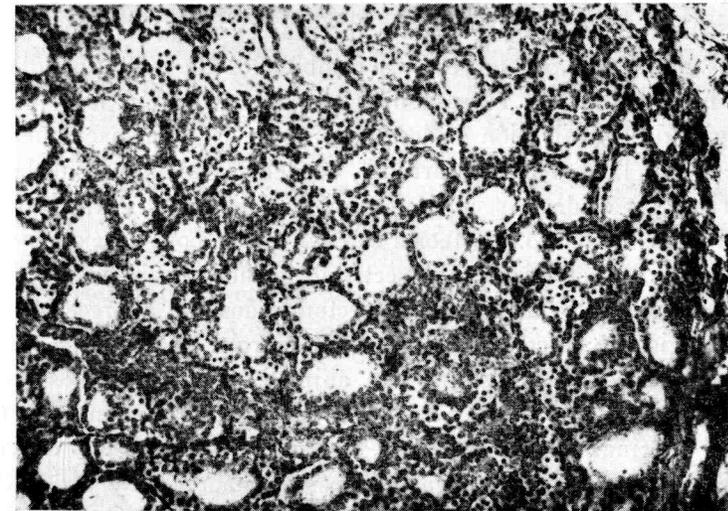
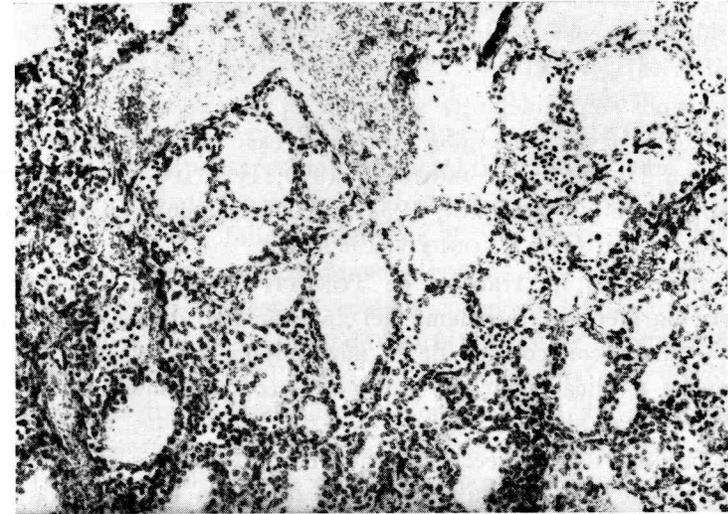
En otras zonas de la glándula tiroidea de estos animales, los folículos están más reunidos, son grandes y llenos de coloide (fig. 5). La hemorragia persiste, y llama la atención que los espacios interfoliculares estén ocupados por «masas parafoliculares», integradas por células pequeñas de núcleo picnótico. Algunas de estas masas están formadas por cordones celulares apretados entre sí, y en ocasiones se adosan al delgadísimo epitelio folicular, aparentando formar parte de éste. Así ocurre en los folículos marcados con flechas de la figura 5, cuyo epitelio es exageradamente plano precisamente hacia donde apunta la flecha, lugar en que el adosamiento de un cordón parafolicular da la falsa sensación de que el epitelio es cuboideo.

Cuando la toxina diftérica es inyectada en dosis letales, el cobaya sucumbe. La glándula tiroidea de estos cobayas (figs. 6 y 7) se caracteriza por la desorganización de su tejido, por la hemorragia intensa y por la presencia de islotes de células en los espacios interfoliculares, cuyo citoplasma es muy claro y su núcleo muy picnótico.

Estas características asemejan estos cuadros a los de las glándulas tiroideas de los cobayas inyectados con dosis subletales de toxina diftérica. Sin embargo, hay diferencias en cuanto a las características foliculares. Los folículos suelen ser de menor tamaño, y tanto menores cuanto mayor es la dosis de toxina diftérica inyectada; el epitelio folicular no está constituido por células planas, sino por células de núcleo grande y esponjoso, lo que es índice de hiperactividad.

Todos los islotes celulares de las glándulas tiroideas de los cobayas que han recibido dosis letales de toxina diftérica, como los cordones celulares de los que fueron inyectados con dosis subletales, ocupan posiciones interfoliculares y están constituidos por células de citoplasma muy claro y pequeño y de núcleo picnótico. Son muy semejantes a las células que describió WATZKA (1942) en los animales muertos por frío intenso, aunque este autor las encuentra con más frecuencia en posición intrafolicular, y las llamó «células de descamación». En la luz de algunos folículos tiroideos (fig. 7) de cobayas inyectados con dosis letales hallamos también este tipo celular.

Las células de núcleo picnótico y de citoplasma claro, que no forman parte del epitelio folicular, son interpretadas por nosotros como



Cortes de glándulas tiroideas, teñidos con hematoxilina-eosina. Aumentos del negativo: 125× (igual ampliación del positivo para las figs. 6 y 7).

FIG. 6. — Cobaya sacrificado a los dos días de haberle inyectado 2'5 d. m. m. de toxina diftérica.

FIG. 7. — Cobaya que murió a los tres días de haberle inyectado 5 d. m. m. de toxina diftérica.

células degeneradas. Por tanto, la degeneración celular, la hemorragia y la desorganización de la glándula son signos constantes en los cuadros tiroideos de cobayas inyectados con dosis letales o subletales de toxina diftérica.

Estos signos son semejantes a los que aparecen en la corteza suprarrenal de los cobayas sometidos a stress (véase bibliografía sobre este particular en DIETRICH y SIEGMUND, 1926; HARTMANN y BROWNELL, 1941; SELYE, 1950; BACHMANN, 1954) y concretamente en los inyectados con toxina diftérica (TONUTTI, 1952).

Precisamente en los trabajos de TONUTTI (1942 a 1945) se resalta muy particularmente el problema del antagonismo de las funciones tireotropa y adrenocorticotropa de la adenohipófisis, cuya teoría podría perfectamente explicar e incluso adivinar el comportamiento de la glándula tiroides en el stress.

Según TONUTTI, la exacerbación de una de estas dos funciones adenohipofisarias lleva a la anulación de la otra. En consecuencia, como el stress determina una hipersecreción de la ACTH, la secreción de TSH estaría inhibida.

Por otra parte, este autor llega a intentar explicar las lesiones locales de las glándulas por los efectos combinados de la toxina diftérica y de la hormona trófica correspondiente. Así, la lesión local (edema, hemorragia, desorganización de los cordones de la zona fasciculada, necrosis, etc.) de la corteza suprarrenal, se debería al influjo de la toxina diftérica más el de la secreción fisiológica de la ACTH, determinada por el stress diftérico. La teoría es confirmada por sus experimentos en cobayas hipofisectomizados: inyectando grandes dosis de toxina diftérica a animales previamente hipofisectomizados, no aparece la necrosis hemorrágica de la corteza suprarrenal, porque en este caso falta la influencia de la ACTH. Es más, en animales normales a los que inyecta toxina diftérica, no hay lesión en las glándulas genitales ni en la mucosa uterina. Sin embargo, si los animales han sido inyectados previamente con hormonas organotróficas (gonadotrofina y estradiol), el ovario y la mucosa uterina son afectados de lesiones locales del tipo de la necrosis hemorrágica (TONUTTI, 1953).

Perfectamente compatible con todas las teorías de TONUTTI es el cuadro tiroideo de nuestros cobayas sometidos a hambre y sed. Este cuadro expresa una falta de hormona tireotropa, cuya secreción debe estar inhibida por la gran hipersecreción de ACTH. No hay signos de lesión local en la glándula tiroides, que en cambio son encontrados en la corteza suprarrenal de estos animales (CRUZ, 1965).

El aspecto macrofolicular de las glándulas tiroides de los cobayas

sacrificados a los ocho días de la administración de dosis subletales de toxina diftérica también es explicado, como ya se ha dicho más arriba, de acuerdo con la teoría del antagonismo de las funciones tireotropa y adrenocorticotropa adenohipofisarias. Sin embargo, las lesiones locales correspondientes a hemorragia, desorganización glandular y degeneración celular se contraponen abiertamente con la otra teoría de TONUTTI, puesto que para explicar esta lesión local habría que admitir la combinación de toxina diftérica con el efecto trófico de la TSH, y si esta hormona existiera los folículos habrían de ser pequeños.

Los folículos pequeños combinados con lesiones locales de la glándula tiroides de los cobayas inyectados con dosis letales de toxina diftérica se explica según la segunda teoría citada de TONUTTI. Aquí se combinan el efecto de la TSH y de la toxina diftérica. Pero en este caso se está en franca contradicción con la teoría del antagonismo de las funciones parciales de la adenohipófisis, pues el stress determinado por la toxina diftérica ha debido provocar una gran hipersecreción de ACTH.

Las teorías de TONUTTI nos parecen sugestivas y muy a propósito para explicar las posibles interrelaciones entre corteza suprarrenal y glándula tiroides. Nuestros resultados un tanto las confirman y otro tanto las contradicen. Sin embargo, en los últimos tiempos se está hablando de dos factores tireotróficos, que se piensa, incluso, que estén segregados por distintas cepas celulares adenohipofisarias (véanse trabajos de GREER, 1952; SCHARF y FÖRSTER, 1954, etc.). En este caso, pudiera ocurrir que la secreción de ACTH, determinada por la acción de la toxina diftérica, fuera compatible con la liberación de uno de los factores tireotróficos, y que la actuación de uno de estos factores fuera suficiente para que la toxina diftérica originase la lesión local de la glándula tiroides.

Dejando aparte las teorías, nuestros hechos concretos se resumen así:

1.º El hambre y la sed determinan al cabo de ocho días un cuadro simple de transformación regresiva (macrofolículos de epitelio plano y llenos de coloide) de la glándula tiroides de cobayas, que no se acompaña de lesión local.

2.º La actuación en el organismo del cobaya de la toxina diftérica, administrada en una sola inyección y en dosis subletales, conduce a los ocho días a un cuadro tiroideo caracterizado por folículos grandes, aislados entre sí, de epitelio plano y con coloide (aspecto folicular semejante al del stress de hambre y sed). Además, hay hemorragias y gran cantidad de células degeneradas, agrupadas en islotes o cordones, que se sitúan entre los folículos.

Si la toxina diftérica se administra en dosis letales, la glándula tiroidea presenta también hemorragias y células degeneradas, bien en los espacios foliculares o bien en la luz de los folículos, pero éstos son pequeños y de epitelio cúbico alto.

Resumen

Se estudian los cambios morfológicos de las glándulas tiroideas de cobayas sometidos a stress. El agente stressor utilizado ha sido el hambre y la sed en un grupo de cobayas; en otro grupo, la toxina diftérica inyectada en dosis subletales.

Los cobayas sometidos a ayuno completo son sacrificados a los siete u ocho días. Los inyectados con dosis subletales de toxina diftérica son sacrificados a los ocho días. En el control de la corteza suprarrenal de ambos grupos de animales se observa que las imágenes histológicas e histoquímicas son idénticas (CRUZ, 1965); estas imágenes son la expresión de una actuación de la ACTH adenohipofisaria, pero sin llegar al cuadro del agotamiento. Por ello definimos como «stress agudo y continuado» el que han sufrido tanto los cobayas de ayuno completo como los inyectados con dosis subletales de toxina diftérica.

Todas las regiones de los cortes transversales de estos animales presentan folículos grandes de epitelio plano y llenos de coloide, lo que es índice de inactividad tiroidea. Sin embargo, hay diferencias en cuanto a que el hambre y la sed no origina hemorragias ni desorganización del tejido tiroideo, mientras que la administración de dosis subletales de toxina diftérica lleva a la glándula a grandes hemorragias, a su desorganización y a la presencia de un gran número de células de citoplasma poco teñido y de núcleo picnótico, que se agrupan en cordones o en islotes, situados entre los folículos.

A un tercer grupo de animales se les ha administrado en una sola inyección dosis letales (2'5 a 5 d. m. m.) de toxina diftérica, con el fin de comparar los efectos sobre la glándula tiroidea con los de los cobayas inyectados con dosis subletales. En este tercer grupo de cobayas, que murieron o fueron sacrificados entre los dos o tres días después de la inyección de toxina diftérica, la glándula tiroidea se caracteriza por las grandes hemorragias y por la presencia de células claras de núcleo picnótico, las cuales se sitúan o bien en los espacios interfoliculares o bien en la luz de los folículos. Sin embargo, los folículos, a diferencia de los inyectados con dosis subletales, son pequeños, de epitelio cúbico y carentes de coloide.

Summary

We have studied the morphological changes of the thyroid glands of guinea pigs subjected to stress. The stressor agents utilized were hunger and thirst in one group of guinea pigs; in the other group, diphtheric toxin injected in sublethal doses.

The guinea pigs subjected to a complete fast were sacrificed within seven or eight days. Those injected with sublethal doses of diphtheric toxin were sacrificed on the eighth day.

On the inspection of the adrenal cortex of both groups of guinea pigs an identical set of histological and histochemical images was observed. These images are the expression of the action of the pituitary ACTH, but without reaching the stage of exhaustion. Because of this we define as «sharp and continual stress» that which both groups of guinea pigs have suffered.

The transverse cuts of all thyroid glands present large follicles of simple epithelium and full of colloid in all regions of the histological cut. That is an index of thyroid inactivity. Nevertheless, there are differences in so far as hunger and thirst neither originate hemorrhages nor disorganize the thyroid tissue, while the administration of sublethal doses of diphtheric toxin produces extensive hemorrhages in the gland, disorganization and leads to the appearance of a large number of cells with clear cytoplasm and picnotic nuclei. These cells group themselves in cordons and islets between the follicles.

A third group of guinea pigs was injected with lethal doses of diphtheric toxin. The purpose of doing this was to compare the effects of a lethal dose with those of the sublethal one upon the thyroid gland.

In this third group of guinea pigs who either died or were sacrificed between the second and third day after the injection of the diphtheric toxin, the thyroid gland was characterized by large hemorrhages, presence of clear cells with a small nucleus, which situated themselves in the interfollicular spaces or on the inside of the follicles. Nevertheless, these follicles differ from those that were treated with sublethal doses. They are small of cuboidal epithelium and lack colloid.

Zusammenfassung

Man studiert die Transformationen der Schild-Drüse des Meerschweinchens, welches dem Stress unterzogen wurde. An einigen Tieren wurde die Hunger und Durstprobe durchgeführt. Bei anderen gebrauchte man den Difterietoxin in subletalen Dosis.

Die Folikeln dieser Tiere zeigen einen flachen Epithel voller Colloide, was auf Drüsenuntätigkeit deutet. Bei der Behandlung mit Difterietoxin kommen noch grosse Blutungen dazu.

Résumé

On étudie les transformations de la glande thyroïde chez le cobaye soumis à Stress. L'agent du déchainement a été la faim et la soif pour un groupe d'animaux. Pour un autre groupe, on a employé la toxine diphtérique en dose «subletale».

Les follicules de ces animaux présentent l'épithelium plat et plein de colloïde, ce qui indique l'inactivité de la thyroïde. Il faut ajouter qu'apparaissent des grandes hémorragies intersticiales dans le cas de toxine diphtérique.

BIBLIOGRAFÍA

- BACHMANN, R. (1954): Die Nebenniere. En «Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen», de v. MÖLLENDORFF-BARGMANN. Tomo 6, parte 5.^a Springer-Verlag. Berlín, Göttingen, Heidelberg.
- CRUZ, F. (1965): Transformaciones corticosuprarrenales y tiroideas en el stress. Tesis doctoral inédita.
- DEMPSEY, E. W., y E. B. ASTWOOD (1943): Determination of the rate of thyroid hormone secretion at various environmental temperatures. «Endocrinology», **32**, 509.
- DIETRICH, A., y H. SIEGMUND (1926): Die Nebenniere und das chromaffine System (Paraganglien, Steissdrüse, Karotisdrüse). En «Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie». Tomo 8, 951-1089.
- ENGSTROM, W. W., y B. MARKARDT (1955): The effects of serious stress on the circulating thyroid hormone. «J. Clin. Endocrinol. Metab.», **15**, 953.
- FALCONER, I. R., y B. S. HETZEL (1964): Effect of emotional stress on TSH on thyroid vein hormone level in sheep with exteriorized thyroids. «Endocrinology», **75**, 42-48.
- GREER, M. A. (1952): The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. «J. Clin. Endocrinol.», **12**, 1259-1268.
- HARTMANN, F. A., y K. BROWNELL (1949): The adrenal gland. Philadelphia.
- KRACHT, J. (1953): Die Schilddrüse und ihre Beziehungen zum Hypophysenvorderlappen und zur Nebennierenrinde. «Jahresbericht 1952-53 des Tuberkulose-Forschungsinstituts Borstel». Ed. Springer.
- SCHARF, J. H., y W. FÖRSTER (1954): Das Zellbild der Rattenhypophyse nach kombinierter Verabreichung einiger Thyreostatika zusammen mit SH-gruppenhaytigen Verbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Cyto-genese der Thyreoidektomiezellen. «Z. Zellforsch.», **40**, 117-138.
- SELYE, H. (1946): The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. «J. Clin. Endocrinol.», **6**, 117-230.
- SELYE, H. (1947): Textbook of Endocrinology. «Acta Inc. Medical Publisher». Montreal.
- SELYE, H. (1950): The Physiology and Pathology of exposure to stress. «Acta Inc. Medical Publisher». Montreal.
- TONUTTI, E. (1942): Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrindenarbeit. «Z. mikrosk. anat. Forsch.», **52**, 32-86.
- TONUTTI, E. (1943): Gleichartige regressive Veränderungen der Nebennierenrinde nach Thyreoidektomie oder Kastration. «Endocrinologie», **25**, 145-161.
- TONUTTI, E. (1944): Über die Sekretionsbiologie des Hypophysenvorderlappens, betrachtet an den Wechselbeziehungen von Schilddrüse und Nebennierenrinde. «Vitamine u. Hormone», **5**, 108-123.
- TONUTTI, E. (1945): Über die wechselseitige Beeinflussung von thyreotroper und corticotroper Leistung der Hypophyse. «Z. exper. Med.», **114**, 336-355.
- TONUTTI, E. (1952): Zum Problem des Mechanismus der Diphtherie-Toxin-Wirkung. «Behringwerk-Mitteilungen», **25**, 1-26.

- TONUTTI, E. (1953): Einfluss von Hormonwirkungen auf das Reaktionsvermögen von Geweben gegen bakterielle Giftstoffe. «The Symposium on the Mechanism of Inflammation». Montreal, 1953. 213-226.
- UOTILA, U. U. (1939): On the role of the pituitary stalk in the regulation of the anterior pituitary, with special reference to the thyrotropic hormone. «Endocrinology», **25**, 605-614.
- UOTICA, U., y A. PEKKARINEN (1951): The relation of human adrenal glands to the pathological changes produced by intense continuous stress ending in death. «Acta endocrinol.», **6**, 23-50.
- VOLPÉ, R., J. VALE y M. W. JOHNSTON (1960): The effects of certain physical and emotional tensions and strains on fluctuations in the level of serum protein-bound iodine. «J. Clin. Endocrinol. Metab.», **20**, 415.
- WATZKA, M. (1942): Kapillarhyperaemie und Epithelabschilferung in der Schilddrüse Erfrorener. «Z. mikrosk.-anat. Forsch.», **51**, 73-86.
- WOODS, R. y L. D. CARLSON (1956): Thyroxine secretion in rats exposed to cold. «Endocrinol.», **59**, 323.

LAS ARTERIAS TERMINALES DEL ÚTERO DEL COBAYA DURANTE EL EMBARAZO *

POR

A. ALVAREZ-MORUJO

SON ya conocidas las variaciones que experimentan las arterias uterinas durante el embarazo. BERLADSKY (1878), en sus estudios sobre esta materia, ha manifestado que cambia la estructura de las paredes según los distintos estados funcionales del útero. MARKEE (1926 y 1932) ha visto que en las modificaciones que existen durante el estro en el cobaya, se pueden hacer dos distinciones. Una, breve, que corresponde al fenómeno de *blush and blanch* (sonrojo y palidez), y otra, más duradera, que lleva aparejada variaciones arteriales más intensas, lo que puede sintetizarse como variaciones funcionales y modificaciones morfológicas. KNISELY (1934) ha descrito la presencia de un segmento contractil de arterias con funciones de esfínter en las ratas embarazadas. GILLMAN (1941) y WILLIAMS (1948) han señalado variaciones en la red arterial del útero bajo la influencia medicamentosa de estrógenos y progesterona. PICARD (1948) ha puesto en evidencia el valor funcional que pueden tener las estructuras especiales de las arterias uterinas en la trompa de la mujer. REYNOLDS (1949) ha manifestado el valor de la red arterial en los mecanismos funcionales del útero, ya sea en la menstruación, en la implantación como en el embarazo. YOUNG (1952) también ha señalado las variaciones morfológicas durante el período del estro. MOFFAT (1959) considera que existen numerosos caminos, por los cuales puede cambiarse la estructura de las arterias y, como consecuencia, modificar la regulación del líquido sanguíneo. Entre éstos cree que pueden ser importantes la aparición de los llamados «cojinetes arteria-

* Este trabajo es parte de otro realizado con la ayuda de una beca de la Fundación March. Cátedra de Anatomía «2» de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

les», que se proyectan hacia la luz del vaso. Dichos elementos hacen de esfínter, según la opinión de este autor, en el período del embarazo.

En el presente trabajo nosotros hemos seguido la evolución de las arterias del cobaya durante el embarazo, desde los primeros tiempos de este fenómeno hasta una época cercana al parto.

Material y métodos

En un lote de cobayas en distinta época del embarazo y en hembras de esta especie no embarazadas, se ha verificado la repleción de sus arterias uterinas, inyectando el árbol arterial desde la aorta torácica con una solución de celoidina al 10 %.

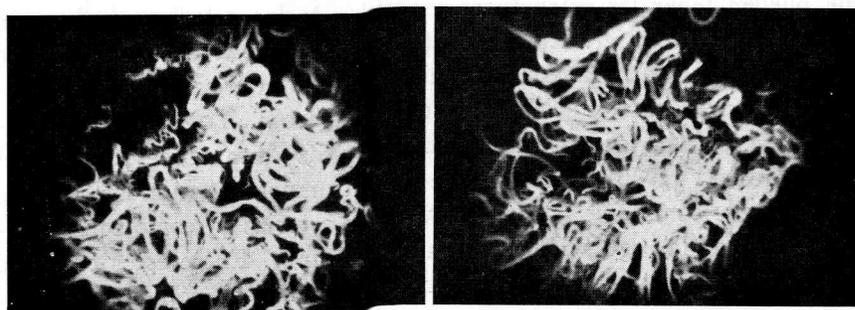
Las piezas inyectadas se han sometido a un baño de agua corriente durante veinticuatro horas para que se plastifique la celoidina adaptándose perfectamente a las paredes del vaso.

La corrosión se ha verificado con una solución de ácido clorhídrico al 50 % durante varios días, al cabo de los cuales se han lavado las piezas de sus impurezas y se ha verificado la lectura de ellas por epicondensador.

Hallazgos

Entre un útero no embarazado y en los primeros tiempos de la preñez, no hay notables diferencias en las arterias uterinas de estos animales (figs. 1 y 2). Se caracterizan éstas, vistas a un aumento mayor, porque forman masas abigarradas que tienen un trayecto sinuoso y espiral. Todas ellas se agrupan en paquetes, que comunican los unos con los otros.

Dentro de cada grupo o paquete arterial que se forma, existe una



FIGS. 1 y 2. — Conjunto general de las arterias uterinas en las primeras fases del embarazo.

preferencia determinada hacia un sentido, ya que unos los hacen en dirección longitudinal y otros transversal (figs. 3 y 4). Aunque, como norma general, siempre su camino es siguiendo una línea ondulada o espiral. De cada uno de estos troncos que forman tales volutas, se ven



FIGS. 3 y 4. — Arterias a mayor aumento mostrando las asas y espirales que forman.

emerger de trecho en trecho las pequeñas colaterales que rellenan el conjunto. Estos troncos unas veces aparecen dissociados, pero en otras son muy apiñados.

Cuando el embarazo progresa, hay una cosa genérica, y es que estos ramos se van extendiendo y perdiendo su disposición apiñada y sinuosa. Las arterias se alargan, pero en ellas pueden verse todavía algunas de tipo ondulado que corresponden, aunque con mucha diferencia, al formato que tienen las arterias del útero cuando éste está en reposo con respecto a su función (fig. 5). También existen arterias espirales, pero de amplios giros (fig. 6). Esta arteria, aunque tiene algunos tramos donde su superficie es recta y sin incidencia, en la mayor parte de su trayecto ofrece una superficie con crestas y depresiones y hasta en algún punto de ella puede verse una protusión muy desarrollada.



FIG. 5. — Arteria sinuosa en el período medio del embarazo.

FIG. 6. — Arteria espiral en el período medio del embarazo.

Dentro del grupo de arterias que están en vías de transformación en las fases avanzadas del embarazo, aparecen arterias que, como las de la microfotografía de la figura 7, ofrecen distintos tipos de anomalías en su trayecto.

Inicialmente, es una arteria aparentemente normal, que en su recorrido da una arteria colateral que ofrece en un punto una hendidura, la cual bruscamente se estrecha para hacer de esta forma un largo re-

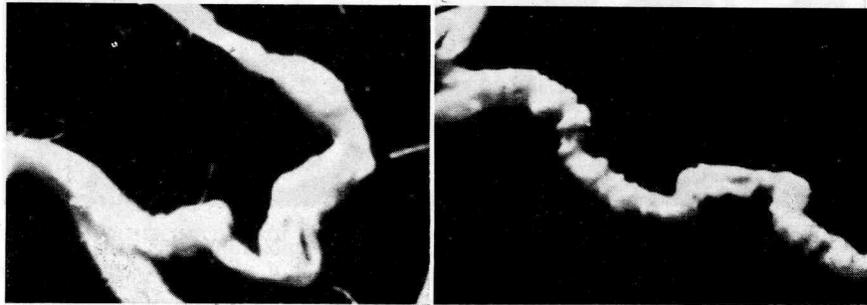


FIG. 7. — Arteria irregular con un pequeño anillo arterial en el período medio del embarazo.

FIG. 8. — Arteria con contracciones muy marcadas formando yemitas.

corrido. La otra parte del tronco es irregular en todo su trayecto. Unas veces por protulsiones, otras por depresiones, así como por la presencia de un anillo aplanado.

Junto con estas arterias de transición que hemos presentado y que se modifican por el alargamiento del útero, aparecen otras arterias con variaciones más profundas.

Existen algunas (fig. 8) en las cuales aparecen múltiples protulsiones en toda su superficie, que son como yemitas que se extienden por

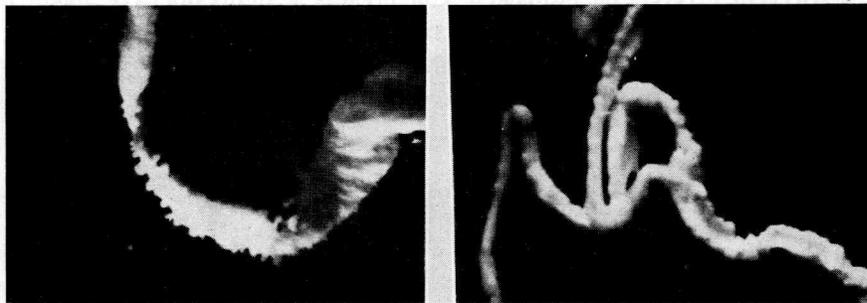


FIG. 9. — Contracciones hiperquínéticas de una arteria en la fase final del embarazo con muchas variantes.

FIG. 10. — Arteria con anillo y fase de bordes ondulantes.

todo el contorno del vaso. Junto a éstas hay otras arterias en cuyos modelos quedan muy grabadas las fases de contracción, fases que no obedecen a un solo formato, sino que, como se ve en la microfotografía, tienen muchas variantes (fig. 9).

Estos moldes que presentan estos entrantes y salientes tan exagerados son debidos a dos motivos. Uno, al engrosamiento parietal, principalmente la íntima, mientras que el otro se debe a fenómenos de contracción persistentes y abundantes en un determinado sector.

No sólo aparecen estas arterias con bordes ondulados, sino que también se da en ellas la formación de anillos arteriales, los cuales en su silueta tienen las mismas características que la arteria en general donde está formado (fig. 10).

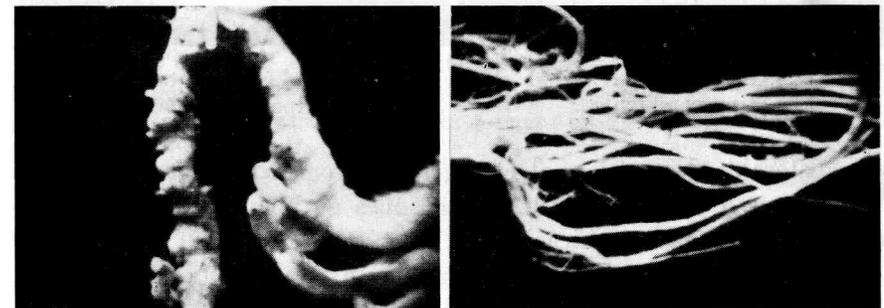


FIG. 11. — Arteria nodular con pedículos en la fase final del embarazo.

FIG. 12. — Arteria terminal de tipo flagelar.

Estas anomalías pueden adquirir un aspecto exagerado en esta nueva preparación (fig. 11), donde se aprecia en una parte de la arteria porciones muy extremadas de salientes y entrantes que dan lugar a mamelones, que superpuestos dan el aspecto de una columna de estalagmitas.

Es curioso que en este caso de un modo más intenso, como al igual que en los otros de una manera más liviana, todas estas protulsiones o salientes se dan con preferencia en un solo segmento o tramo de arteria, lo que pone de manifiesto la autonomía funcional de cada segmento o tramo arterial.

El resto de la arteria tiene una forma irregular, pero mucho más suave y pulida que en el anterior tramo que hemos descrito.

En contraste con todas estas series de variaciones morfológicas y de presentación, las porciones terminales de estas arterias en el último período del embarazo ofrecen formas sencillas y con escasas incidencias.

Así se da que puede existir entre ellas las terminaciones flagelares o en cola de caballo, como se ve en la microfotografía de la figura 12, que muestra cómo de un tronco salen ramas casi iguales tanto en forma y distribución como en longitud. También puede darse el caso de que este grupo de arterias terminales sea ocasionado por pequeños va-

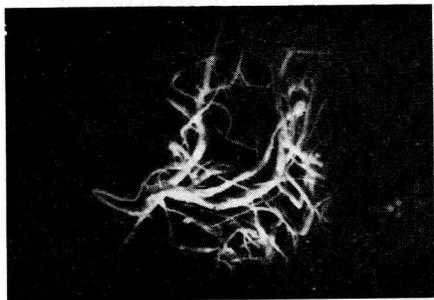


FIG. 13. — Arteria terminal de tipo confluyente.

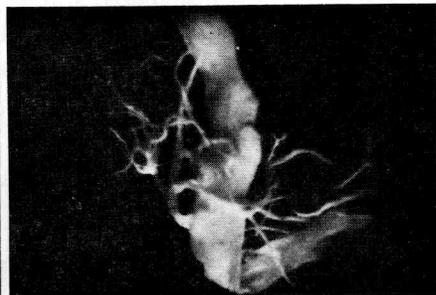


FIG. 14. — Arteria terminal de tipo expansivo.

sos colaterales, los cuales, al emerger del tronco de origen, confluyen sobre un vaso común (fig. 13), que después da nuevas ramas para terminar en pequeñas ramificaciones.

También hay el grupo de las arterias expansivas (fig. 14), que es aquel tipo de arterias que saliendo de un tronco único se ramifican por un amplio territorio, unas veces por dicotomías sucesivas y otras por medio de una arteria que se alarga y va dejando de trecho en trecho ramas que después se expansionan.

Resumen

Las arterias uterinas están apelonadas, formando asas, círculos y espiras que se reparten en diversos grupos.

Una arteria parietal recorre diversos campos, dando lugar a todas esas formas que hemos descrito.

El dispositivo de estas arterias, en los primeros tiempos del embarazo, no difiere mucho a como están en el útero en estado de reposo funcional.

Cuando crece el útero durante el embarazo, las arterias se extienden, se engruesan y por su función dan lugar a nódulos, cuyo número, forma y grosor es diferente.

Summary

There has been made a study of the arterial system of the uterus in the Guinea Pigs during the gestation.

On the first periods of pregnancy the arteries formed handles cicles, ring and spires in different groups.

When the uterus grows during the pregnancy, the arteries extend and forme nodules of different number, size, and variable density.

Zusammenfassung

Man studierte die Arterienanordnung in der Gebärmutter des Meerschweinchens während der Tragzeit mit dem Korrosionsverfahren und vorheriger Reflexion in Celloidin. Man beschreibt den Lauf der Arterien in verschiedenen Zeitpunkten der Tragzeit, hauptsächlich wenn sich die Arterien verbreitern und erweitern, wo sich mehre Knoten in verschiedener Form und Dicke bilden.

Résumé

Nous avons étudié le distribution arterielle dans l'utérus de le cobaye pendant la gestation.

Pendant la premiere partie les artères forment anses et spires de differents groupes.

Quand l'utérus se developpe pendant la gestation, les artères s'agrandissent et forment nodules d'une differente grandeur et forme.

BIBLIOGRAFÍA

- BERLADSKY, A. (1878): Etude histologique sur la structure des artères. *Thesi pour le doctoract en Medicine*. Paris.
- GILLMAN, J. (1941): Profound vascular change induced in the uterus of the con-traled rabbit by combinations of oestradiol benzoate and progesterone. «*Endocrinology*», **29**: 336-352.
- KNISELY, M. (1934): Microscopic observation en circulatory systems of living transilluminated mamalian spleens and parturient uteri. «*Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*», **32**: 212-223.
- MARKEE, J. E. (1926): Rhythmic variations in the vascularity of the uterus of the Guinea Pigs during the oestrous cycle. «*Anal. J. Obs. Gyns.*», **17**: 205-208.
- MARKEE, J. E. (1932): Rhythmic vascular uterine changes. «*Amer. J. Physiol.*», **100**: 32-37.
- MOFFAT, D. B. (1959): An intra-arterial regulating mechanism in the uterine artery of the rat. «*Anat. Rec.*», **134**: 107-123.
- PICARD, D. (1948): Valeur fonctionelle de structures observees dans certains arteres de la trompe uterine chez la femme. «*C. R. Ass. Anat.*», **35**: 420-426.
- REYNOLDS, S. R. M. (1949): *Physiology of uterus*. 2Ed. New York.
- WILLIAMS, H. (1948): The vascular architecture of the rat uterus as influenced by oestrogen and progesterone. «*Amer. J. Anat.*», **83**: 247-258.
- YOUNG, J. M. A. (1952): Vascular architecture of the rat uterus. «*Proc. Roy. Soc. Edimbur.*», **64**: 292-311.

MODIFICACIONES DEL SUBSTRATO ADRENAL, TIROIDEO Y GONADAL PRODUCIDAS POR ALTERACIONES METABÓLICAS *

POR
R. SARRAT

CON el presente trabajo pretendemos seguir estudiando las variaciones de los substratos endocrinos bajo la acción del hambre, la sed y los choques insulínicos.

En este campo nos han servido de referencia directa los trabajos de JACKSON (1916), ADLER (1920), EWERS (1936), ALLARA (1938), GIGHI (1938), KRACHT (1953), AMAT (1954-55a, b), TONUTTI (1953-54), LUDWIG (1954), ESCOLAR y cols. (1957), MÜLLER (1962), TICE y BARNETT (1963), HÄRKÖNEN (1963), ELFTMAN (1963), CHOWDHURY y STENBERGER (1964), EALES (1964), entre otros, los cuales aportan datos sobre la estructura y funcionalismo de las tres glándulas citadas en condiciones normales y experimentales.

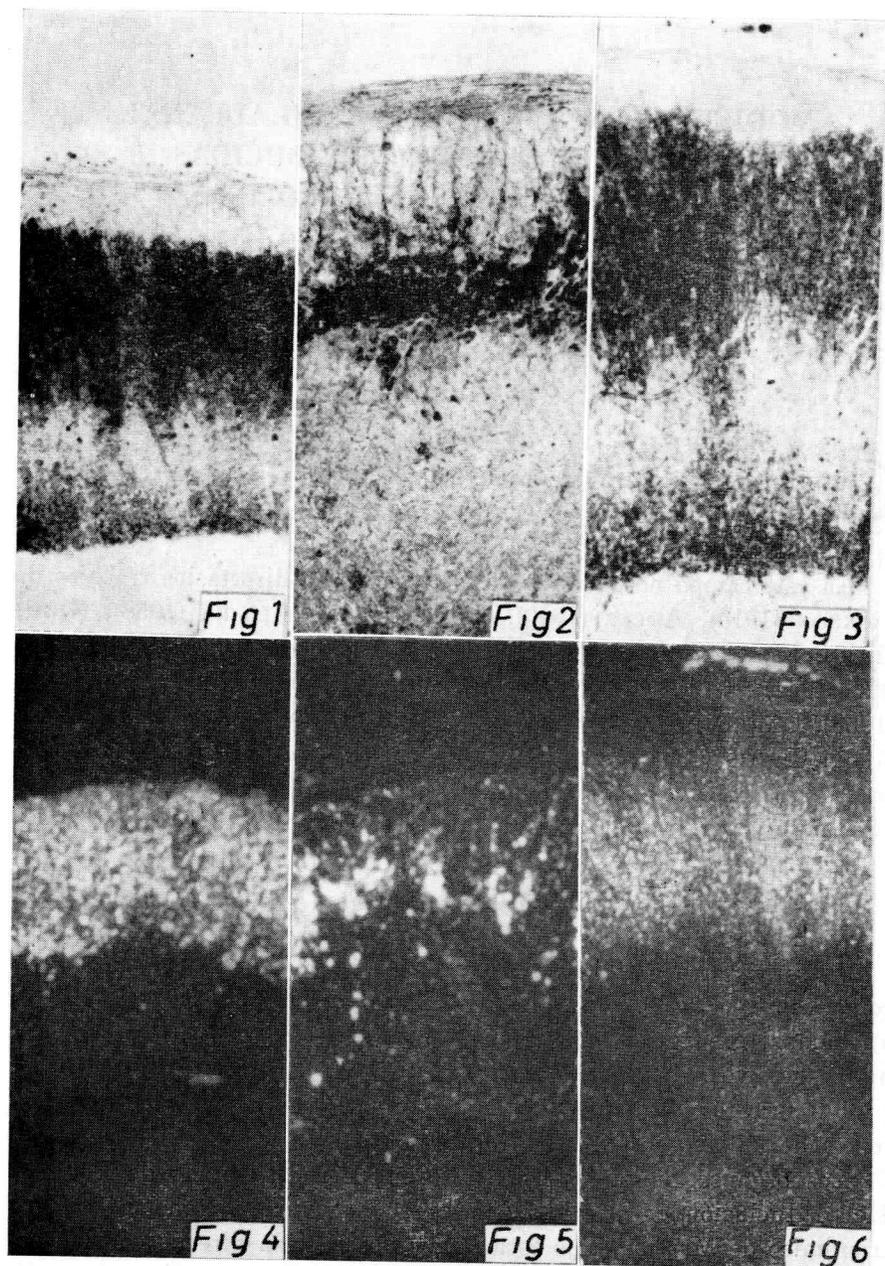
Material y métodos

Gatos y ratas albinas adultas forman el material, sirviendo unos como controles y siendo sometidos el resto, dividido en grupos, a: a) Hambre con agua «ad libitum», b) Hambre y sed, c) Comas insulínicos sucesivos.

Las pruebas experimentales se continuaron hasta el límite de resistencia de los animales.

Los órganos fueron fijados en formol neutro, líquido de Bouin y Helly. Inclusión en parafina. Series a 7 micras. Coloraciones: H-E, tricrómico de Martins, rojo escariata y observación directa a la luz polarizada en cortes obtenidos por congelación y montaje directo en glicerina.

* Trabajo entregado en mayo de 1966. Ayuda de Protección Escolar del Ministerio de Educación y Ciencia.



FIGS. 1, 2 y 3. — Suprarrenal de gato normal, de hambre y sed, y de insulina, respectivamente. Formol. Congelación. 20μ . Rojo escarlata. Aumento de lupa.
 FIGS. 4, 5 y 6. — Idem. Montaje en glicerina. Observación con luz polarizada.

Resultados obtenidos

Glándula adrenal

Se han observado en ambas especies animales las características normales de todas las zonas. Únicamente queremos resaltar los grandes protoplasmas de la fascicular externa, muy vacuolizados, que dan a esa zona un aspecto claro. La suprarrenal sometida a hambre se presenta mucho más desarrolladas a expensas de la capa fascicular, observándose a diferentes alturas la presencia de microhemorragias. Los animales sometidos a choques insulínicos destacan en la suprarrenal hipertrofiada un claro límite entre la fascicular externa e interna, produciéndose una desorganización en la dirección de los cordones, motivada por una proliferación conjuntiva que se añade al alargamiento de los fascículos.

En ambas circunstancias experimentales el tamaño de la glándula adrenal aumentó considerablemente (figs. 2 y 3).

El estudio histoquímico de los lípidos con el rojo escarlata da una disminución de ellos en la suprarrenal de hambre (fig. 2) y se muestran prácticamente inalterados en la de los animales de insulina (fig. 3), observando sin embargo un depósito lipídico en la zona más profunda de la fascicular, que el control no posee. La imagen de cristales birrefringentes de colesterol a la luz polarizada es superponible a la anterior, acusándose si cabe más en el hambre (fig. 5) la disminución de los cristales, cuyos restos quedan repartidos en el centro de la fascicular. Las suprarrenales de insulina, en esta técnica muestran una estructura más finamente granular (fig. 6), pero cuyo reparto no se diferencia del de los animales testigos.

Tiroides

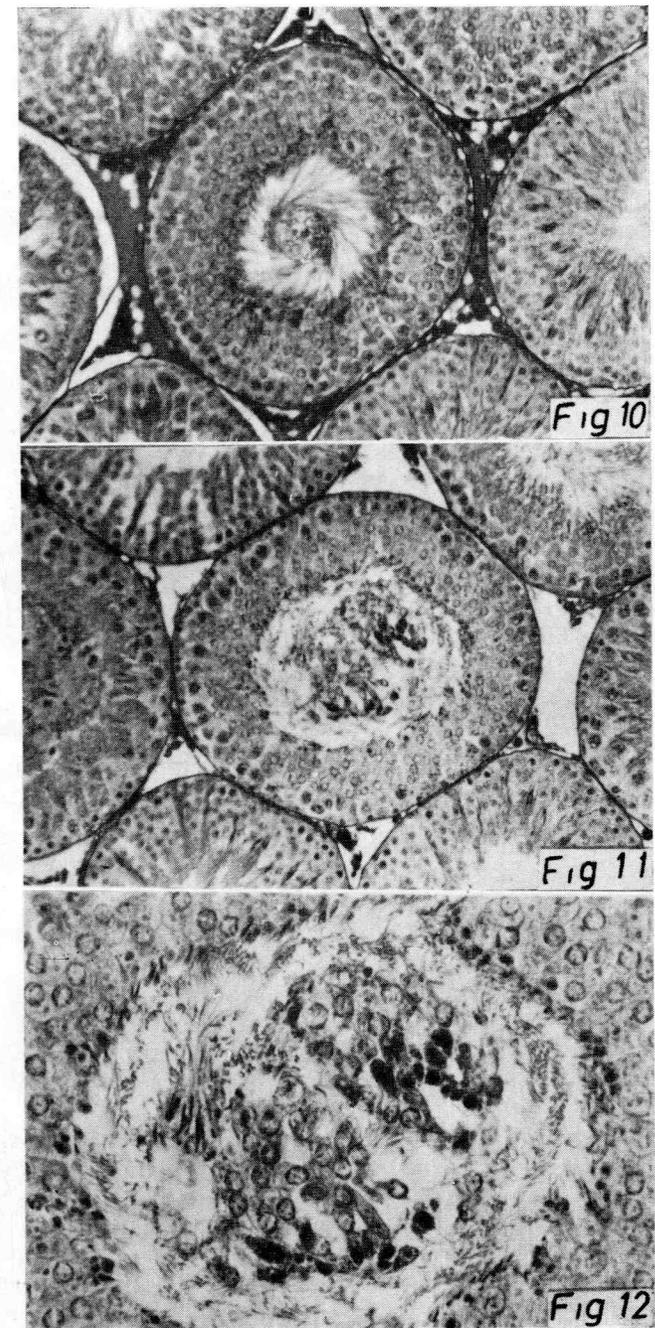
El hambre, además de darnos una expresión regresiva del tiroides, cuyas características (aumento del índice carioplasmático, disminución de las mitosis en las células foliculares, aumento y concentración del coloide, disminución de los vasos, etc.) hemos descrito (SARRAT, 1966b), nos da en el material de gato observado la presencia en el interior de los folículos de células (figs. 8 y 9), que queremos distinguir bien de una posible descamación, pues tanto su tamaño como sus características morfológicas sugieren tratarse de células en especial estado de actividad. La mayoría muestran un protoplasma amplio con abundancia de granulaciones basófilas, y un núcleo oval con destacado nucleolo. Su tamaño alcanza en ocasiones 3 y hasta 5 veces el de una célula folicular. En algunas ocasiones nos han recordado las células ganglio-



FIG. 7. — Tiroides normal. Gato. Bouin. Parafina. 7μ . Tricrómico de Martins. $320\times$.

FIG. 8. — Idem. Gato. Sometido 28 días a hambre y sed.

FIG. 9. — Idem. $1.250\times$. Obsérvense los caracteres de la célula intrafolicular y compárese con el tamaño de las células foliculares.



FIGS. 10 y 11. — Testículo de rata normal y de hambre y sed, respectivamente. Bouin. Parafina. 7μ . Tricrómico de Martins. $125\times$.

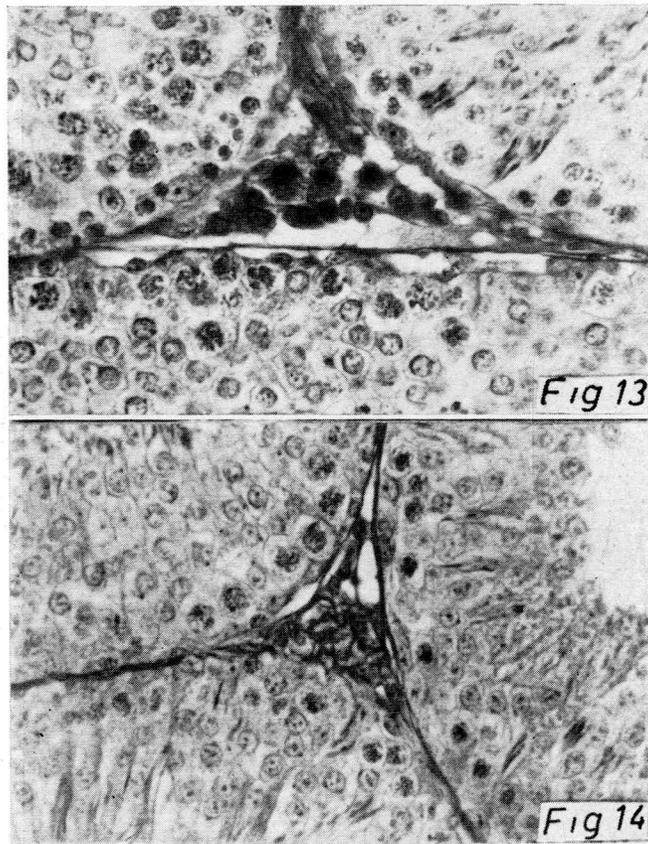
FIG. 12. — Idem. Hambre y sed. $320\times$.

nares, cuya presencia extrafolicular fue descrita por nosotros en la rata (SARRAT, 1966a).

La insulina no da en nuestro material modificaciones regresivas del tiroides, antes bien en algunos animales han aparecido signos de actividad de esta glándula, aunque nunca con carácter de constancia.

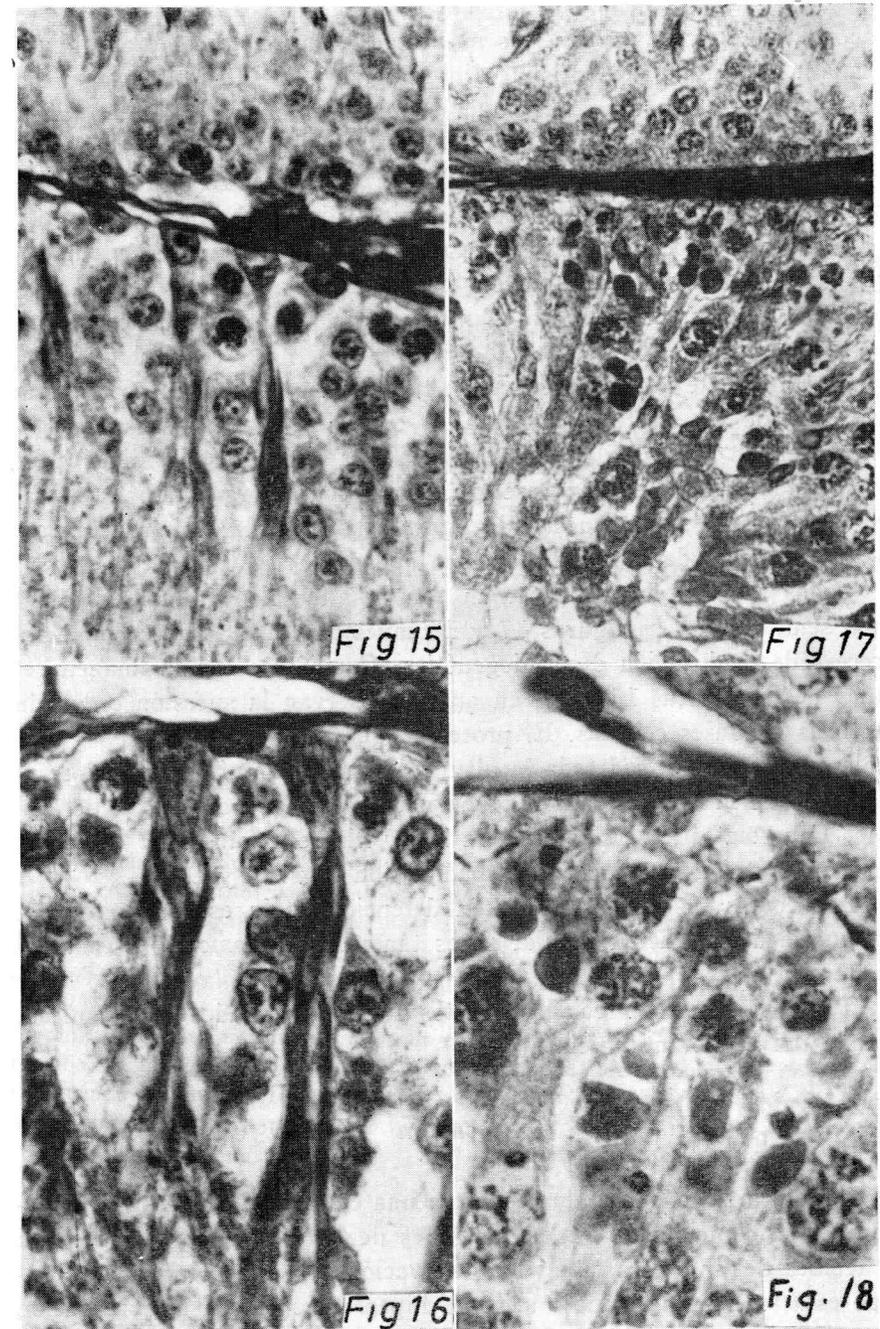
Testículo

El testículo de los animales hambrientos (figs. 11, 12, 17 y 18) nos muestra las siguientes características: a) Retardo de la espermatogé-



FIGS. 13 y 14. — Islole intersticial. Rata normal y de hambre y sed, respectivamente. Bouin. Parafina. 7 μ . Tricrómico de Martins. 320 \times . Obsérvese la conjuntivización del islole en el animal experimental.

nesis (se observa disminución del número de espermatozoos en el interior del tubo y faltan en algunos casos las filas de sucesivos espermatocitos). b) Atrofia de las células de Sertoli (se las observa rara-



FIGS. 15 y 16. — Testículo. Rata. Normal. Bouin. Parafina. 7 μ . Martins. 500 \times y 1.250 \times , respectivamente.

FIGS. 17 y 18. — Idem. Rata. Hambre y sed.

mente y su protoplasma no establece relación con los escasos espermatozoos existentes; en sus núcleos no destaca el nucleolo como en el caso normal). c) Atrofia de los islotes intersticiales. d) Desorganización del tubo seminífero, encontrándose una profusa descamación celular (figuras 11 y 12).

La luz tubular, ocupada en estado normal por el remolino de colas espermáticas (fig. 10), contiene en el animal de hambre y sed (figs. 11 y 12) diversas especies celulares en muy diferentes estados, pues mientras unas conservan su vitalidad y pueden referirse incluso a espermatoцитos de 1.º o 2.º orden, otras han degenerado, mostrándose como masas anhistas hiper cromáticas.

Paralelamente a esta descamación tubular, nos encontramos con una regresión de los islotes intersticiales, expresada en una desaparición de las células nobles (fig. 11), o bien en una sustitución conjuntiva de los mismos (fig. 14). Compárese su imagen con la organización normal del islote testigo, que muestra la figura 13, donde las células regularmente estructuradas ocupan el diedro que dejan los tubos.

Todos estos hechos concuerdan con la alteración fundamental del tubo seminífero. Las figuras 17 y 18 muestran la desorganización del proceso de maduración espermiogénica. Compárese con la imagen regular de las figuras 15 y 16, en que se observan la sucesión ordenada de todas las fases clásicas. El proceso degenerativo alcanza en los animales de hambre y sed toda la altura del tubo seminífero, viéndose el salpicado de masas goticulares, fuertemente teñidas por el azul de anilina. Espermatoцитos trastocados de la 3.ª fila se llegan a ver en la luz tubular, sin el menor indicio de maduración (figs. 17 y 18).

Los comas insulínicos producen detención de la espermatogénesis, aunque la degeneración tubular no es tan marcada como en el caso del hambre.

Tampoco hemos apreciado en estos animales tratados con insulina, atrofia del tejido intersticial.

Discusión

La suprarrenal de hambre muestra una clara fase progresiva, a juzgar por la coincidencia de las imágenes de los lipoides, obtenidas con la técnica del rojo escarlata y la observación a la luz polarizada. Coincide esta interpretación de un estado hiperfuncional con la observación de microhemorragias en la zona fascicular; sin embargo, la insulina no da en el contenido lipídico variaciones constantes. De todas maneras, las imágenes histológicas de los animales en coma insulínico nos

sugieren un estado progresivo, perdiendo los fascículos su dirección radiada al entrar en la zona X.

La imagen regresiva del tiroides de la rata en el hambre, se refuerza con la observación del material de gato.

Notamos sin embargo en estos animales la presencia de células intrafoliculares. Nos resistimos a pensar que estos elementos puedan representar productos de descamación, pues sus características morfológicas expresan signos de actividad. De otra parte, el tamaño de estas células supera en mucho al de las células foliculares y para foliculares.

Con relación al testículo, queremos notar la intensidad de la descamación tubular en el hambre, y en especial la existencia de una degeneración, cuyo material albuminoideo y lipóide, coagulado por los fijadores, representa, a nuestro entender, los grupos amorfos que salpican la estructura del tubo en los animales de hambre.

La regresión de los islotes intersticiales que hemos descrito parece realizarse en fases sucesivas. En un primer estadio, desaparecen los elementos nobles (fig. 11), para ser sustituidos en un segundo tiempo por una proliferación conjuntiva (fig. 14).

Resumen

Se han estudiado las modificaciones del substrato adrenal, tiroideo y gonadal, producidas por alteraciones metabólicas (hambre, sed, insulina).

La suprarrenal muestra en estas experiencias un estado progresivo, que se hace más acusado en los animales sometidos a hambre que en los que sufrieron comas insulínicos repetidos.

El tiroides, que adopta la forma regresiva, muestra sin embargo gran cantidad de células intrafoliculares en estado de hiperactividad. Algunas de ellas son verdaderas células gigantes.

El testículo se muestra regresivo en todos sus tramos. Señalamos la desorganización tubular, que llega a dar espermatoцитos a la luz del tubo; la detención de la espermatogénesis y la degeneración del parénquima noble, con producción de masas goticulares amorfas, como resultado de la coagulación albuminoidea por los medios de fijación.

Summary

The variation of the adrenal, thyroid and gonadal substrate have been studied when metabolic state was modified. Adrenal gland offers a progressive condition, which is more expressed in the starved animals. Thyroid gland, however, becomes a regressive state, showing abundant intrafollicular cells. Some of these, are as true giant cells. Testicle appears regressive on all its

parts. In the tubuli, it becomes apparent detention of spermiogenesis with immature spermatozoa and other variations resulting of albuminoid coagulation in their bindings.

Zusammenfassung

Man hat an der Nebenniere, Schilddrüse und Gonaden die Veränderungen der Substrate untersucht, die durch Stoffwechselstörungen erzeugt worden sind (Hunger, Durst, Insulin).

Die Nebenniere zeigt bei diesen Versuchen, einen regressiven Transformation, welcher bei den Tieren die der Hungerprobe ausgesetzt wurden stärker ist als bei denen, die mit Insulin behandelt wurden.

Die Schilddrüse, die regressive Form einnimmt, zeigt jedoch eine grosse Anzahl intrafolliculären riesigen Zellen in hyperaktiven Zustand.

Der Hoden zeigt sich in allen Tieren regressiv. Wir weisen auf die Desorganisation der Röhre, wo sogar Spermatozoiten im Licht der Röhre vorkommen; den Verzug der Spermatogenese, und die Degeneration des Parenchims mit Erzeugung, unförmliche Massen als Resultat der Einweiss-koagulation durch die Fixierungsmittel.

Résumé

On a étudié les transformations adrenal, thyroïdale et gonadale, produites par les altérations métaboliques (faim, soif, insuline).

Par ces expériences la suprarenale montre un état progressif que s'accuse davantage chez les animaux soumis à la faim que chez ceux qui ont souffert de comas insuliniques répétés.

Les glandes thyroïdales qui adoptent une forme régressive présente cependant une grande quantité de cellules intrafolliculaires en état de hyperactivité.

Le testicule devient régressif dans toutes ces trames. Nous signalons une désorganisation tubulaire qui arrive à donner des spermatozoïdes à la lumière du tube, la détention de la spermatogénèse et la dégénération du parenchyme tubulaire avec une production de masses en formes de goutte telle le résultat de la coagulation au moyen de fixation.

BIBLIOGRAFÍA

- ADLER, L. (1920): Schilddrüse und Wärmeregulation (Untersuchungen an Winterschläfern). «Arch. exper. Path.», **86**, 159.
- ALLARA, E. (1938): Contributo allo studio della struttura e del significato delle cellule interfollicolari della ghiandola tiroide. «Monit. zool. ital.», **48**, 115.
- AMAT, P. (1954): Fases experimentales de transformaciones progresivo-regresivas de las suprarenales en el gato. «Anal. Anat.», **5**, 297.
- AMAT, P. (1955): Aspectos cristalográficos y lipoideos en la corteza suprarenal del gato en distintos estados de funcionamiento (Un juicio crítico de la zona X referida al gato). «Anal. Anat.», **6**, 109.

- AMAT, P. (1955): Aspectos de actividad genital en relación con la suprarenal e hipófisis. «Anal. Anat.», **4**, 279.
- CHOWDHURY, A. K., and E. STENBERGER (1964): A quantitative study of the effect of heat on germinal epithelium of rat testes. «Amer. J. Anat.», **115**, 509.
- EALLES, J. G. (1964): The influence of temperature on thyroid histology and radioiodine metabolism of yearling steelhead trout, salmo gairdneri. «Canad. J. Zool.», **42**, 829.
- ELFTMAN, H. (1963): Sertoli cells and testis structure. «Amer. J. Anat.», **113**, 25.
- ESCOLAR, J., y cols. (1957): Aportaciones a la dinámica neuroendocrina expresada en transformaciones del substrato anatómico. «Anal. Anat.», **11**, 5.
- EWERS, K. H. (1936): Über die Epitheldesquamation in der Schilddrüse. «Beitr. path. Anat.», **97**, 350.
- GIGHI, C. (1938): Contributo allo studio della ghiandola tiroide in condizioni sperimentali. «Arch. ital. Anat.», **40**, 268.
- HÄRKÖNEN and cols. (1963): Effects of heavy muscular work on the morphology and histochemistry of the rat testis. «Acta Endocr.», **43**, 311.
- KRACHT, J. (1953): Über Wechselbeziehungen zwischen Nebennierenrinden und Schilddrüse im Tierexperiment. «Deutsch. Ges. Path. Freiburg.».
- LUDWIG, K. S. (1954): Beiträge zur Schilddrüsenstruktur. «Act. Anat.», **11**, 19.
- MÜLLER, G. (1962): Changes in the rat thyroid after exposure to cold (Demonstrated with the PAS and PAS-Hale reactions). «Acta Histochem.», **14**, 81.
- TONUTTI, E. (1953): Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. «Verhandlungen der Deutschen Gesellsch. f. Pathologie», **36**.
- TICE, L. W., and R. J. BARNETT (1963): The fine structural localization of some testicular phosphatases. «Anat. Rec.», **147**, 43.

MODULACIÓN RETICULAR DE LA ACTIVIDAD BIOELÉCTRICA DE NEURONAS SENSORIALES*

Por

J. M. FUSTER DE CARULLA**

Introducción

Los resultados de numerosos estudios electrofisiológicos han hecho suponer que la formación reticular del mesencéfalo y otras estructuras troncoencefálicas afines, que constituyen el llamado «sistema reticular de activación ascendente» (MORUZZI y MAGOUN, 1949; MAGOUN, 1952), regulan la transmisión y la recepción cortical de impulsos sensoriales. La mayoría de estos estudios se han basado en el análisis de potenciales bioeléctricos producidos por medio de breves estímulos periféricos y registrados por medio de electrodos relativamente gruesos en una vía sensorial del animal de experimentación, modificando a la vez por procedimientos diversos el grado de actividad reticular troncoencefálica. Los cambios causados por aumento o disminución de actividad reticular en la amplitud y en la latencia de estos potenciales de reacción («potenciales evocados») han sido presentados como prueba de la existencia de influjos moduladores de origen troncoencefálico sobre el sensorio (véase la revisión de LIVINGSTON, 1959).

El método de los potenciales de reacción ha sido ampliamente utilizado en trabajos que han tenido por objeto investigar las posibles relaciones funcionales entre el sistema reticular y el sistema sensorial visual en particular (HERNÁNDEZ-PEÓN, SCHERRER y VELASCO, 1956; HERNÁNDEZ-PEÓN, GUZMÁN-FLORES, ALCARAZ y FERNÁNDEZ-GUARDIOLA, 1957; BREMER y STOUPEL, 1959; DUMONT y DELL, 1960; HORN, 1960; STERIADE y DEMETRESCU, 1960; FUSTER y DOCTER, 1962; REINOSO-SUÁ-

* Trabajo de tesis doctoral dirigido por el Prof. F. Reinoso-Suárez (Cátedra de Anatomía, Facultad de Medicina de Navarra) y realizado en la Universidad de California, Los Angeles, con ayuda (MH-03756) del «National Institute of Mental Health».

** Departamentos de Anatomía y Psiquiatría, Universidad de California, Los Angeles, Estados Unidos.

REZ, 1962; REINOSO-SUÁREZ y FUSTER, 1963). Como en todos los estudios de potenciales de reacción que se han ocupado del problema, la aclaración del significado fisiológico de cambios producidos en las respuestas del sistema visual por alteraciones experimentales de la actividad reticular, está supeditada al conocimiento de los factores locales que determinan las características de los potenciales en cuestión. Tal conocimiento es actualmente incompleto, y las interpretaciones de los resultados de investigaciones de este género se basan por lo corriente en hipótesis no confirmadas acerca de la respuesta conjunta de poblaciones neuronales a estímulos simples periféricos. Entre otras cosas, el hecho de que la reacción normal de un grupo de neuronas centrales a un estímulo sensorial no es homogénea, sino que cada unidad en el conjunto responde según sus características funcionales, bien sea predominantemente en forma de excitación o de inhibición, hace difícil llegar a conclusiones de interés fisiológico aplicables a la reacción del conjunto, aun suponiendo que tal respuesta sea el resultado de la suma algebraica de los potenciales de acción de todas las unidades pertenecientes al grupo, lo cual es por lo demás muy improbable (BREMER, 1958). En el sistema visual, las diferencias individuales de respuesta entre distintas células a un estímulo óptico breve son patentes en la observación microfisiológica (BAUMGARTNER, 1955; GRÜSSER y RABELO, 1958).

Estudios sistemáticos de la actividad de unidades en la retina (células ganglionares), en el cuerpo geniculado lateral del tálamo y en área estriada de la corteza han puesto de manifiesto que las reacciones de todas las unidades visuales a estímulos ópticos simples pueden clasificarse en un número limitado de categorías (GRANT, 1950; JUNG, CREUTZFELDT y GRÜSSER, 1957; GRÜSSER y SAUR, 1960). Trabajos recientes han demostrado que las características funcionales específicas de cada neurona obedecen fundamentalmente a la naturaleza de su campo receptivo periférico (KUFFLER, 1953; HUBEL y WIESEL, 1962; ARDEN, 1963). El campo visual total está parcelado en múltiples campos receptivos, con superposiciones parciales de campos contiguos. Cada unidad central en el sistema visual tiene «su campo», que es una pequeña parte del campo visual total y responde con cambios en la frecuencia de emisión de sus impulsos a cambios de iluminación dentro de ella, con la particularidad de que unas unidades están especializadas en señalar así incrementos de luz en sus campos receptivos, mientras otras lo están en señalar decrementos de luz en los suyos. Es de suponer que esta organización tiene por objeto asegurar contraste y agudeza en la imagen central (GRANT, 1956).

En un estudio llevado a cabo en el mono se demostró que estímulos eléctricos suaves aplicados a la formación reticular mesencefálica con electrodos profundos producen un descenso del dintel de percepción taquistoscópica (FUSTER, 1958; FUSTER y UYEDA, 1962). El aumento de agudeza visual así conseguido indica que el sistema reticular es capaz de regular de modo sutil la actividad neuronal al servicio de la representación central de imágenes sensoriales.

En el animal agudo, preparado por la técnica llamada del «*encéphale isolé*», estímulos aplicados al sistema intralaminar talámico modifican la actividad espontánea de las unidades neuronales en la corteza estriada; en ciertas unidades un estímulo eléctrico talámico refuerza la respuesta a estímulos concomitantes luminosos (AKIMOTO y CREUTZFELDT, 1958; CREUTZFELDT y AKIMOTO, 1958). Estas observaciones tienen especial importancia en relación con el problema que nos ocupa, por cuanto el sistema intralaminar talámico y el sistema reticular mesencefálico tienen un parentesco ontogénico bien demostrado y están conectados mutuamente a través del subtálamo (REINOSO-SUÁREZ, 1961).

En el presente trabajo nos propusimos investigar los efectos de influjos reticulares mesencefálicos sobre la actividad de neuronas a varios niveles del sistema visual, teniendo en cuenta el carácter funcional de cada una. La conveniencia de llevar a cabo estudios de esta clase en preparaciones animales crónicas viene dictada por la extraordinaria labilidad de los mecanismos que se pretende investigar. Cambios en el estado general del organismo en preparación aguda pueden afectar de por sí el grado de actividad reticular, que es una de las variables experimentales a utilizar. Por otra parte, es de singular interés el estudio de la actividad de neuronas sensoriales en el organismo en condiciones normales, esto es, sin la influencia de estímulos dolorosos o de agentes farmacológicos. Por estos motivos, nosotros desarrollamos un sistema especial para introducción de microelectrodos y registro por medio de los mismos en el cerebro del animal despierto en preparación crónica. Este sistema, que se utilizó en este trabajo, se describe con detalle en la sección de «Métodos».

Dos cuestiones constituyeron los objetivos primordiales del trabajo:

- 1.^a Los efectos de la excitación reticular mesencefálica sobre la actividad neuronal espontánea del sistema visual en el organismo despierto y en condiciones generales relativamente normales.
- 2.^a Posibles relaciones entre los efectos de estimulación reticular sobre unidades visuales y las características funcionales de tales unidades, que revelan sus reacciones específicas a estímulos ópticos.

La segunda cuestión es singularmente importante por cuanto se relaciona directamente con el problema de la coordinación funcional entre los impulsos aferentes específicos de un sistema sensorial e influjos troncoencefálicos inespecíficos. La investigación microfisiológica de esta coordinación funcional es valiosa en la medida en que puede contribuir al esclarecimiento de los mecanismos subyacentes en la correlación que parece existir entre acuidad sensorial y actividad reticular. Tales mecanismos pueden representar, cuando menos en parte, la base neurofisiológica de la «atención perceptiva».

Métodos

Los experimentos se llevaron a cabo utilizando 29 conejos de ambos sexos de la especie Nueva Zelandia. Todos los animales fueron sometidos a una sencilla preparación quirúrgica de aproximadamente una hora y media de duración, la cual se describe más abajo. Después de la operación eran dejados en jaulas individuales durante un período mínimo de 20 horas antes de los experimentos propiamente dichos. Estos se llevaron a cabo al día siguiente de la operación o en alguno de los días sucesivos. Algunos animales sirvieron para experimentación en varias ocasiones a lo largo de varias semanas después de haber sido preparados.

Preparación quirúrgica

Todas las maniobras quirúrgicas se hacían con anestesia general del animal por medio de una dosis (20-35 mg por Kg de peso) de pentobarbital sódico (Nembutal) administrada por vía endovenosa. Previa fijación de la cabeza en un aparato estereotáxico, se descubría el cráneo y se practicaba con un trépano manual un agujero de 8 mm de diámetro en la porción de hueso limitada por las suturas sagital, lambdoidea y bregmática, encima de la corteza estriada (fig. 1, A). La porción de duramadre puesta así al descubierto se cortaba y extraía con sumo cuidado a fin de no lesionar la corteza, la cual seguidamente se bañaba con unas gotas de solución salina isotónica templada. A continuación se procedía a la implantación de la corona de acero que había de servir posteriormente de soporte, en el animal despierto, al aparato de guía de microelectrodos construido por nosotros (fig. 2). Se introducía estereotáxicamente en el agujero craneal el reborde inferior de la corona (a en la fig. 2), fijándose la pieza al hueso por medio de cemento dental. La cavidad de la corona (diámetro, 6 mm) se llenaba de aceite mineral

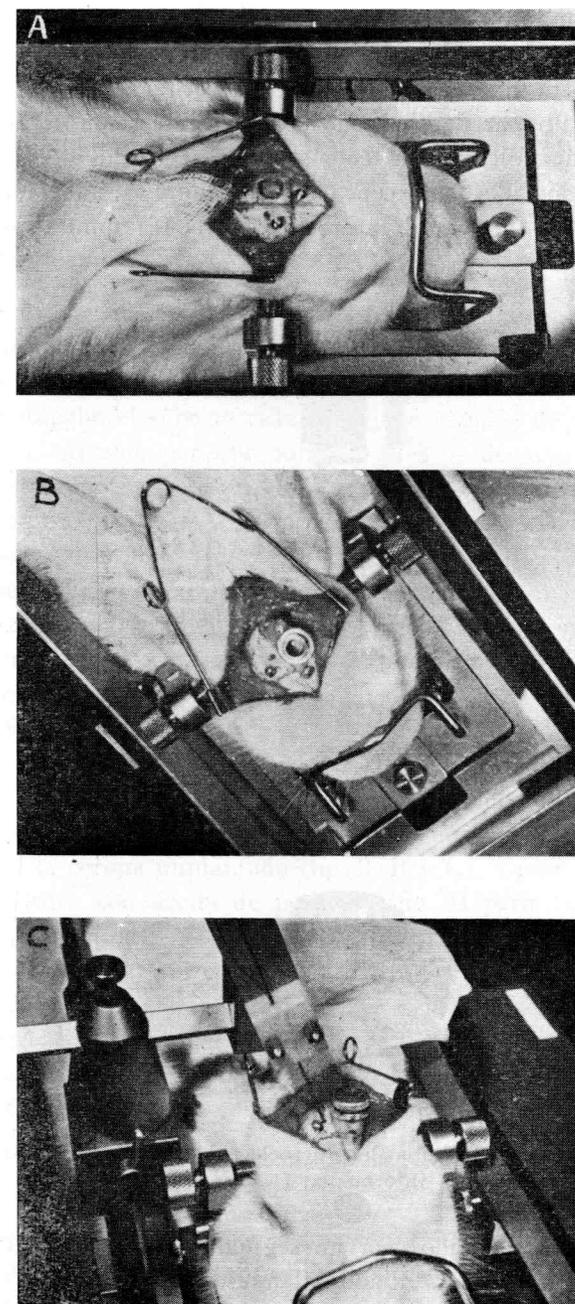


FIG. 1. — Tres fases de la intervención quirúrgica. A) Apertura de cráneo sobre la corteza estriada. B) Fijación al cráneo de la corona para soporte del porta-electrodo. C) Introducción de la guía estereotáxica con el par de electrodos para estimulación reticular.

templado y se cubría con un tapón metálico a rosca. Una vez implantada la corona, que había de servir ulteriormente de soporte al sistema de desplazamiento de un microelectrodo, se procedía a la implantación estereotáxica de un par de electrodos para estimulación de la formación reticular mesencefálica. Estos consistían en dos hilos de acero (diámetro, 0'15 mm) aislados, a excepción de la punta, y adheridos paralelamente a una guía también de acero (diámetro, 0'7 mm). Los electrodos

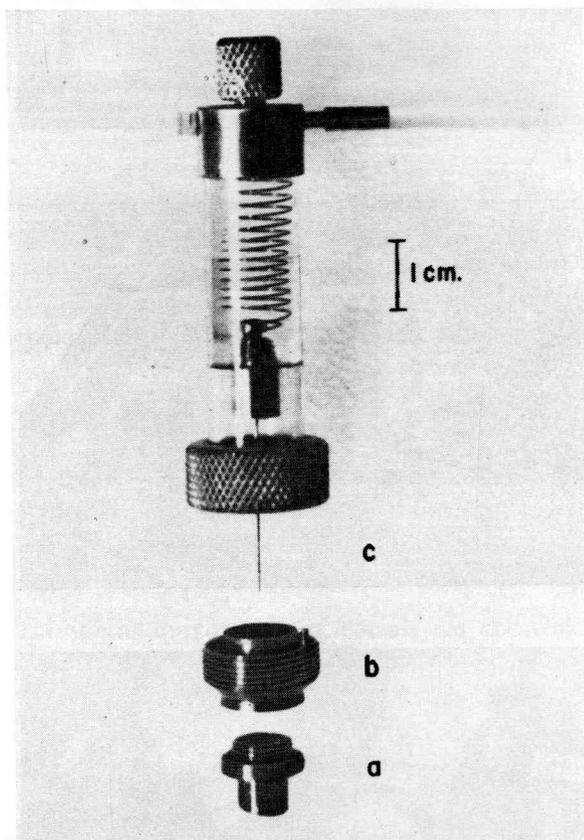


FIG. 2. — Sistema de guía del microelectrodo. *a*, corona de soporte; *b*, pieza intermedia; *c*, microelectrodo.

y la guía eran introducidos por un segundo agujero en el cráneo (diámetro, 2 mm) (fig. 1, C) y fijados al hueso con cemento dental, dejándose las puntas exentas de material aislante en el mesencéfalo, en posición estereotáxica 8 mm posterior, 2'5 lateral y 2'5 profunda (SAWYER, EVERETT y GREEN, 1954). Para terminar se suturaba la piel en derredor de la corona metálica de manera que ésta quedase al descu-

bierto por encima de su reborde anular medio. Entre los bordes de la sutura se hacían salir los hilos aislados para estimulación eléctrica reticular. Concluida la operación, se sacaba el animal del aparato estereotáxico y se ponía de nuevo en su jaula habitual. Se utilizaron ordinariamente penicilina intramuscular y aureomicina local en la profilaxis de posibles infecciones postoperatorias.

Método experimental

Para comenzar una sesión experimental se colocaba el animal, despierto y libre de los efectos de anestesia operatoria, en una hamaca de lona (fig. 3, A), con objeto de limitar en lo posible movimientos excesivos. Se destapaba el soporte cilíndrico y se vaciaba de aceite mineral, el cual era substituido por una solución al 4 % de agar-agar a 40° C. El agar a esta concentración y temperatura se solidifica al pasar a temperatura corporal; con ello se eliminaban las pulsaciones vasculares y respiratorias del cerebro. Luego se procedía a montar sobre la corona la pieza intermedia de aluminio (*b*) y el cilindro con su pistón de nylon para desplazamiento del microelectrodo (*c*) que se representan en la figura 2. El microelectrodo consistía en una aguja de acero (diámetro 0'3 mm) agudizada electrolíticamente en un baño de ácido clorhídrico según el método de GREEN (1958), hasta conseguir un diámetro de la punta de una micra o menor, y aislada con una laca especial (Insul-X), a excepción de la punta. Un microelectrodo así preparado se fijaba en el pistón móvil en el interior del cilindro de nylon y todo el montaje se fijaba al cráneo por medio de la corona implantada (fig. 3, B y C). Un sistema de transmisión hidráulica con aceite de parafina (fig. 4) permitía manipular a distancia, por medio de una jeringa micrométrica, el desplazamiento del microelectrodo a lo largo del eje del cilindro. De esta manera se hacía que la punta del microelectrodo atravesase todo el espesor de agar y penetrase el cerebro. Un agujerito lateral en la pieza intermedia (fig. 2, *b*) hacía que la cámara entre pistón y agar se mantuviese siempre a presión atmosférica.

Registro

El microelectrodo estaba conectado con la cubierta de aluminio del cilindro de nylon por medio de un hilo de acero en espiral que, a su vez, ejercía una acción retráctil continua sobre el pistón, opuesta a la presión del aceite. Un cable fijado a la extremidad metálica del cilindro permitía la conducción eléctrica entre el microelectrodo y el sistema de registro (fig. 3, C). Como electrodo indiferente de referencia se utiliza-

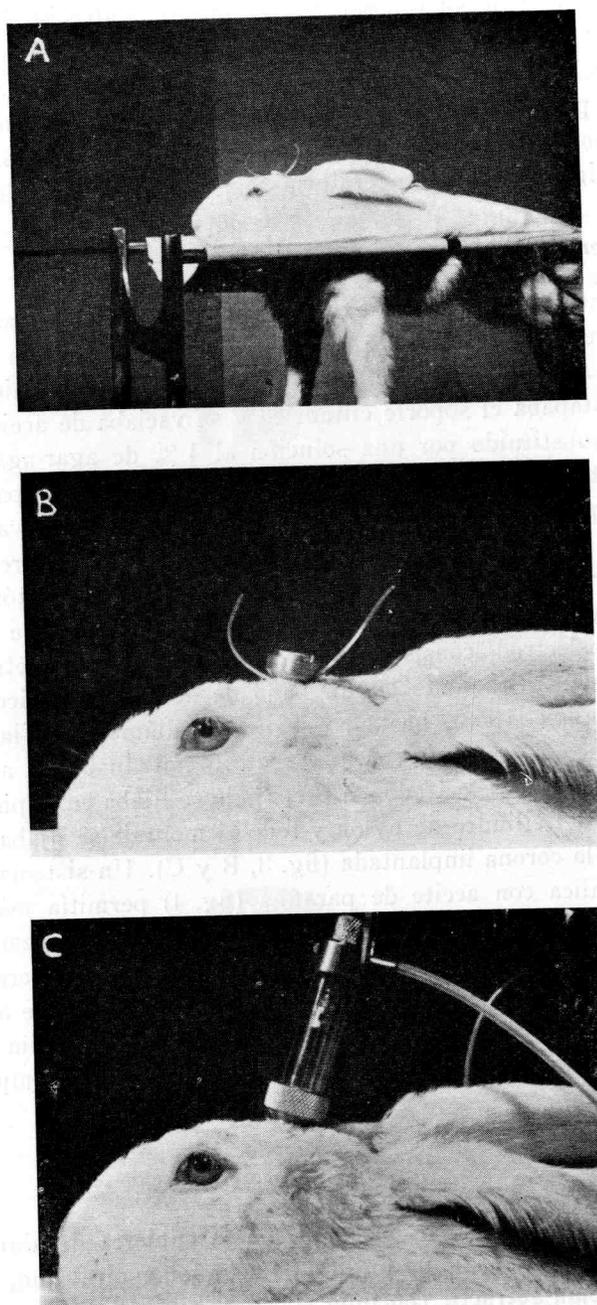


FIG. 3. — Animal en la situación experimental. A) Hamaca de sujeción. B) Pieza intermedia enroscada e hilos de acero aislados para estimulación reticular. C) Montaje completo del sistema de guía del microelectrodo y transmisión eléctrica de las corrientes de registro celular.

ba una aguja hipodérmica bajo la piel de la nuca. El sistema de registro consistía en un seguidor catódico, un preamplificador (Tektronix 125), un osciloscopio (Tektronix 502) y un aparato de cinta magnetofónica a dos canales (Viking, modelo B). Los potenciales en la vecindad de la punta del microelectrodo podían ser registrados en cinta magnetofónica y a la vez en película, en ésta por medio de una cámara Grass (mod. C-4) fotografiando la pantalla del osciloscopio.

La búsqueda de unidades neuronales dentro de una región del sistema visual se hacía mediante avance muy lento, de micra a micra, de la punta del microelectrodo. La proximidad de una unidad al electrodo

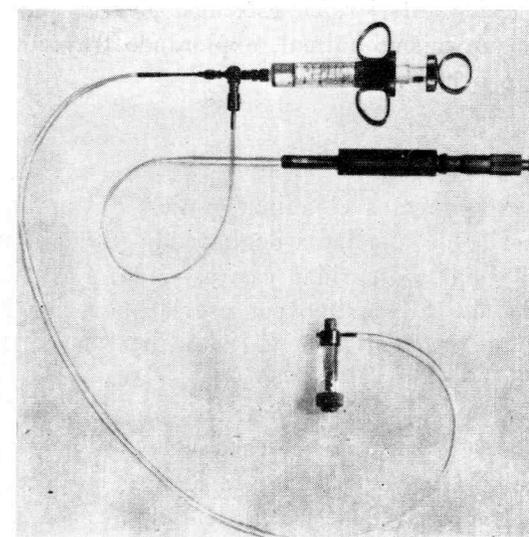


FIG. 4. — Sistema hidráulico para desplazamiento del microelectrodo. De arriba abajo: jeringa para desplazamiento grueso, microjeringa para desplazamiento fino y portaelectrodo. Una válvula accionada a mano comunica el depósito de una u otra jeringa con el cilindro del portaelectrodo por medio del tramo largo de tubo de polietileno.

era señalada por la aparición en el registro de una serie de característicos potenciales bifásicos positivo-negativos de acción celular, los cuales son por lo corriente de duración entre 0'5 y 1'5 milisegundos y amplitud entre 0'05 y 10 milivoltios, ambas constantes en una posición determinada del electrodo. Una vez obtenidas estas señales de descarga de una unidad, se suspendía el avance del microelectrodo, anotándose la profundidad de la punta indicada por el micrómetro. Se observaba durante aproximadamente 5 minutos el modo de descarga espontánea

de la unidad. A continuación se tomaban registros de las reacciones de la unidad a estímulos externos. Una vez registradas varias muestras de la actividad espontánea e inducida de la unidad, se procedía a nuevo avance del microelectrodo en busca de otra unidad, con la que se repetía la operación. De este modo se recogían registros sucesivos de unidades aisladas en una región determinada.

Terminada la experiencia, se extraía el microelectrodo, se desmontaba el portaelectrodo, se tapaba la corona y se sacaba de la hamaca el animal, el cual era devuelto a su jaula. En la sesión experimental siguiente se utilizaba ordinariamente un nuevo microelectrodo, doblado en bayoneta de modo que siguiese en el cerebro un trayecto próximo y paralelo al de la lesión anterior. De este modo, varias punciones podían llevarse a cabo en un mismo animal, explorando trayectos distintos en una sección de 4 o 5 mm².

Estímulos

Durante los experimentos el animal, sujeto en su hamaca, estaba situado en el interior de una jaula de Faraday (dimensiones: 2'10 por 2'10 por 1'50 m) y en la oscuridad casi absoluta. Las pupilas estaban paralizadas y dilatadas al máximo por previa aplicación local de unas gotas de sulfato de atropina al 2 %. Se utilizaron normalmente dos fuentes de energía lumínica. Una consistía en una lámpara de filamento incandescente activada por corriente continua y situada a una distancia aproximada de 2 m sobre la cabeza del animal, con lo que se conseguía una iluminación de 1050 lux a nivel de las córneas. La otra consistía en una lámpara de descarga de gas, situada a unos 50 cm sobre la cabeza. Esta lámpara era activada por un fotoestimulador Grass (mod. PS-3), produciendo breves destellos de alta energía lumínica (aprox. 1 julio) y breve duración (10 microsegundos). El animal podía ser así estimulado por medio de destellos aislados o sucesivos a varias frecuencias.

La estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica se practicaba por medio de un estimulador Grass (mod. S4E) conectado al par de electrodos implantados, utilizando series de pulsos rectangulares de 1'6 milisegundos de duración a una frecuencia de 300 por segundo. La intensidad del estímulo más apropiada era determinada en cada animal independientemente y era establecida de modo que fuese menor que la mínima necesaria para producir cualquier forma de reacción motriz observable. Ordinariamente la intensidad de estimulación utilizada estaba entre 50 y 300 microamperios.

Examen histológico

Con objeto de determinar la situación aproximada de cada una de las unidades estudiadas, al final de una de las experiencias se marcaba el tejido nervioso pasando una breve corriente continua por la punta del microelectrodo, con lo que se dejaba en la profundidad del cerebro un pequeño depósito de hierro. Después de sacrificar el animal se extraía el cerebro, se fijaba en formol y se trataba con una solución de ferrocianuro potásico.

Como tintura de contraste se usaba el rojo neutro o la hematoxilina férrica. Con estos procedimientos quedaba en el lugar de la marca electrolítica un punto azul de Prusia de aproximadamente 0'1 mm de diá-

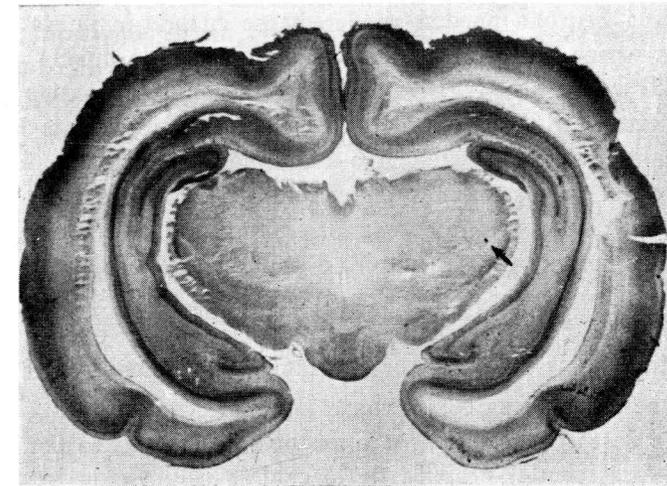


FIG. 5. — Microfotografía de sección de cerebro mostrando un pequeño depósito de hierro (flecha indicadora), logrado por destrucción electrolítica de la punta de un microelectrodo, en el interior del cuerpo geniculado lateral.

metro, visible en dos o tres secciones y contrastando con el tono rosado del tejido circundante (fig. 5). Este punto servía de referencia para averiguar la posición de las unidades estudiadas a lo largo del trayecto del microelectrodo.

Distribución topográfica de las unidades

Este trabajo se basa en el estudio de 272 unidades. Este conjunto está constituido por 22 fibras del nervio y cintilla ópticos, 96 células del cuerpo geniculado externo y 154 células de la corteza estriada. Tanto

en unidades de geniculado como en las de la corteza se tuvo en cuenta la posición aproximada de cada unidad dentro de la formación correspondiente.

Resultados

I. Actividad neuronal espontánea en el sistema visual

Los potenciales de acción de una unidad del sistema visual en el registro extracelular no se distinguen esencialmente de los de unidades en otras regiones del cerebro. Diferencias de amplitud de tales potenciales se deben a diversos factores, como son el tamaño de la célula y la posición del electrodo con respecto a ella. Frecuentemente, los impulsos de una neurona pueden ya detectarse cuando la punta del electrodo está a varias decenas de micras por encima de la misma, y la amplitud de los potenciales registrados aumenta con la aproximación a la célula. En caso de que el electrodo no lesione mecánicamente la célula, los potenciales de acción vuelven a disminuir paulatinamente pasado cierto punto del desplazamiento en el que alcanzan máxima amplitud. En la corteza, donde son numerosas las células relativamente grandes, estos cambios progresivos de amplitud son fáciles de observar. En el tálamo, el registro de las espigas de potencial de una célula suele aparecer y desaparecer más rápidamente al avanzarse el electrodo y la amplitud máxima de las espigas es ordinariamente menor que en la corteza.

Cuando se lesiona una célula con el microelectrodo ésta suele emitir una serie de descargas positivas a frecuencia de 100 o más por segundo y amplitud decreciente, después de lo cual la célula cesa irreversiblemente su actividad. No existen criterios inequívocos que permitan distinguir el impulso registrado en la proximidad del cuerpo de una neurona del registrado en la proximidad de un axón. Sin embargo, aparte de que la probabilidad de registrar potenciales de cuerpos neuronales es mucho mayor que la de registrar los de fibras nerviosas, hay dos hechos que permiten hacer la distinción en líneas generales y que pueden servir de criterio aproximativo. En primer lugar, la duración de las puntas registradas en la proximidad de células es mayor que la de las registradas en la proximidad de axones, la cual no suele sobrepasar 0.5 milisegundos. En segundo lugar, sólo las células dan lugar a la rápida descarga característica de «muerte neuronal» que apuntamos más arriba al ser destruidas por el microelectrodo. Estos dos hechos pueden constatarse al comparar las muestras de potenciales de acción corticales con los de la sustancia blanca subcortical o el nervio óptico.

Es bien sabido que las unidades del sistema visual emiten impulsos de descarga espontánea, esto es, en ausencia de estimulación óptica (GRANIT, 1956). Cuanto más periférico es el nivel de registro, la frecuencia de descarga espontánea suele ser mayor; así, las células ganglionares de la retina, a juzgar por el registro de actividad de fibras del nervio y cintilla ópticos, descargan en la oscuridad a una frecuencia media aproximada de 15 por segundo, las unidades del cuerpo geniculado lateral a 8, y las de la corteza visual a 5. Estas cifras tienen sólo valor aproximativo y de conjunto, pues la variación entre unidades de una misma región es considerable. Además, la descarga espontánea de una unidad determinada es por lo general poco regular. En la oscuridad, las fibras del nervio óptico muestran descargas espontáneas en una secuencia continua de carácter estadísticamente fortuito, como se ha demostrado recientemente en un estudio matemático de intervalos de descarga (FUSTER, HERZ y CREUTZFELDT, 1964). Las unidades del cuerpo geniculado externo, cuando el animal está tranquilo a oscuras, suelen descargar de modo característico, a saber, en grupos (3 a 6 por segundo) de dos o tres impulsos cada uno. Esta forma de actividad produce una distribución bimodal de la duración de intervalos entre descargas. En las unidades de la corteza visual es difícil distinguir un tipo característico de descarga espontánea, aunque el análisis de intervalos revela que tal descarga obedece a la interacción de dos o más ritmos de frecuencia diversa (FUSTER, HERZ y CREUTZFELDT, 1964).

II. Reacción de neuronas visuales a estímulos luminosos

a) Iluminación prolongada

Las unidades estudiadas pueden clasificarse según sus respuestas a estímulos luminosos difusos como se ha hecho con las unidades de la retina (GRANIT, 1950), el cuerpo geniculado lateral (GRÜSSER y SAUR, 1960) y la corteza visual del gato (JUNG, VON BAUMGARTEN y BAUMGARTNER, 1957). En general, todas las unidades visuales, cualquiera que sea su situación en el sistema, obedecen a simples normas de reacción a la luz que permiten su clasificación funcional. Ciertas unidades muestran un aumento de frecuencia de descarga, esto es, son activadas al inicio de la estimulación luminosa, siendo inhibidas por la terminación de la misma, a saber, por la oscuridad; son las llamadas unidades "on" o unidades de tipo B en la clasificación de neuronas corticales hecha por JUNG y colaboradores (fig. 6). Otras muestran reacciones inversas, o sea que son inhibidas por la luz y activadas por la oscuridad; son las uni-

dades "off" o de tipo D en la corteza. Un tercer tipo es el de las unidades "on-off" o E, las cuales son activadas por transición de oscuridad a luz y también de luz a oscuridad. En la corteza y en el cuerpo geniculado se encuentran además unidades que no muestran ninguna reacción a estímulos luminosos difusos de mediana o baja intensidad; las de la corteza que así se comportan son llamadas unidades de tipo A. Estas unidades, sin embargo, suelen mostrar respuestas más o menos claras a estímulos difusos intensos o circunscritos en un sector limitado

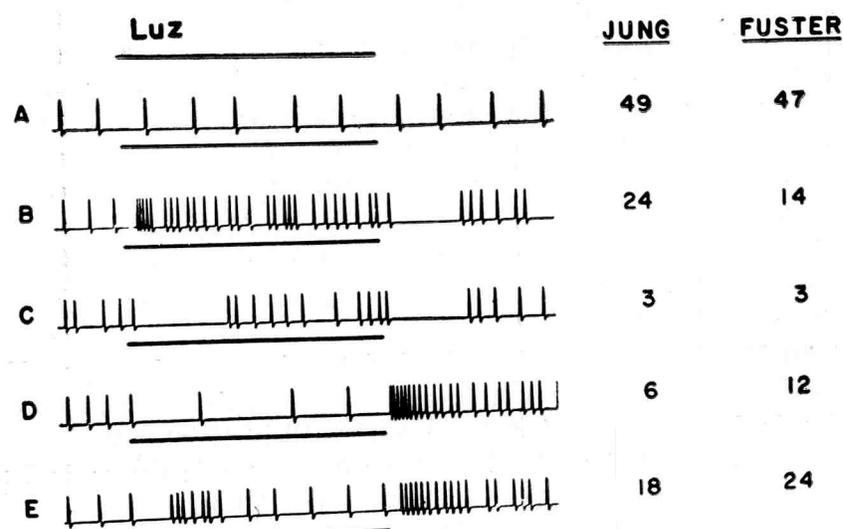


FIG. 6. — Los cinco tipos de neuronas del área estriada de la corteza según los efectos de iluminación difusa de la retina sobre la frecuencia de emisión de impulsos. Tipo A, sin reacción; Tipo B ("on"), excitación al encendido e inhibición a la extinción de la luz; Tipo C, inhibición al encendido y a la extinción de la luz; Tipo D ("off"), inhibición al encendido y excitación a la extinción de la luz; Tipo E ("on-off"), excitación al encendido y a la extinción de la luz (según JUNG y colab., 1957). A la derecha: porcentajes de unidades de cada tipo encontrados por JUNG y colab. en el gato en preparación aguda y por nosotros en el conejo en preparación crónica.

del campo visual. Finalmente, se encuentran ocasionalmente unidades que son inhibidas por la luz y por la oscuridad. Son las de tipo C de JUNG. Estudios recientes permiten considerar el tipo C como forma especial del tipo D (JUNG, 1961).

En la tabla I se presentan todas las unidades estudiadas en este trabajo, clasificadas de acuerdo con su situación en el cerebro y sus características funcionales.

TABLA I

Distribución anatómica de las unidades estudiadas y clasificación según sus reacciones a estimulación luminosa

Localización	Forma de reacción a estímulo luminoso				Total
	"ON" (B)	"OFF" (C y D)	"ON-OFF" (E)	Sin reacción (A)	
Nervio y cintilla ópticos	8	3	11	0	22
Cuerpo geniculado lateral	34	14	31	17	96
Corteza estriada ...	21	23	37	73	154
TOTAL	63	40	79	90	272

b) Iluminación breve e intensa

Cuando se estimula la retina masivamente por medio de un destello intenso las células ganglionares retinianas, así como las del cuerpo geniculado lateral y de la corteza estriada, muestran diversas formas de respuesta según el tipo funcional de cada una. Estas formas de respuesta han sido identificadas por otros autores en el gato en preparación aguda (BAUMGARTNER, 1955; GRÜSSEK y RABELO, 1958). Nuestro estudio no puso de manifiesto diferencias esenciales entre el comportamiento de unidades visuales en el conejo y el de las del gato en respuesta a estímulos de este género. Ciertas diferencias en la latencia de respuesta y en despliegue temporal de los impulsos neuronales son probablemente debidas a diferencias generales en duración del ciclo de excitabilidad celular, más lento en el conejo que en el gato, como deja entrever el predominio en el primero de ritmos lentos en el electroencefalograma de casi todas las estructuras cerebrales.

Debido al interés que tiene el estudio de las relaciones entre actividad celular y el registro electroencefalográfico, se utilizó un procedimiento especial, que a continuación se describe, por el que se puede colegir el curso de la descarga conjunta de unidades en una formación óptica en respuesta a un breve destello luminoso. Téngase en cuenta que este modo de estimulación ha sido ampliamente utilizado en el estudio

de potenciales de reacción visuales en el electroencefalograma («potenciales evocados»).

Se registraron las descargas de cada unidad durante 300 milisegundos antes y 700 milisegundos después de cada uno de diez destellos sucesivos presentados a intervalos de dos segundos aproximadamente. El registro correspondiente a cada destello se dividía en diez períodos de 100 milisegundos, tres precediendo el destello y siete sucediéndolo. Cada

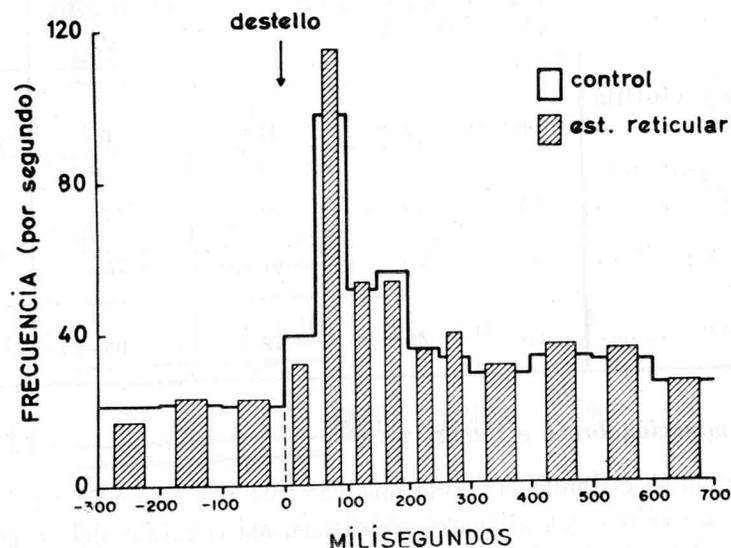


FIG. 7. — Histograma de frecuencia media de descarga de 5 unidades del nervio y cintilla ópticos, antes y después de un destello luminoso intenso. Ordenada: promedio de frecuencia de impulsos. Abscisa: tiempo (de izquierda a derecha) en miliseg. Las columnas blancas (fondo del histograma perfilado con línea gruesa) representan valores de control sin estimulación reticular. Las columnas rayadas representan valores obtenidos cuando cada destello era precedido por estimulación eléctrica reticular aplicada en el período entre 550 y 300 milisegundos antes del destello (esto es, durante los 250 milisegundos precediendo inmediatamente la primera columna de la izquierda).

uno de los tres períodos inmediatamente después del destello se subdividió, para mayor definición de la respuesta, en dos subperíodos de 50 milisegundos. Sumando las descargas acaecidas durante un período determinado en los diez registros, se obtuvo de cada unidad un histograma temporal representativo de la reacción de aquella unidad al destello luminoso. Con los valores así obtenidos se hizo un histograma de frecuencia media de descarga de unidades del nervio y cintilla ópticos, un segundo de unidades del cuerpo geniculado lateral y un tercero de

unidades de la corteza visual. Se supone que el curso de la descarga aditiva de varias unidades registradas por separado en una formación determinada es en cierto modo equiparable al de la descarga simultánea conjunta de la población celular de la formación en cuestión respondiendo al destello luminoso.

Los tres histogramas obtenidos por el procedimiento descrito se representan en las figuras 7, 8 y 9 (perfil de línea gruesa).

El histograma del nervio y cintilla ópticos se basa en las respuestas de un número muy limitado de unidades (5), y por lo tanto la muestra

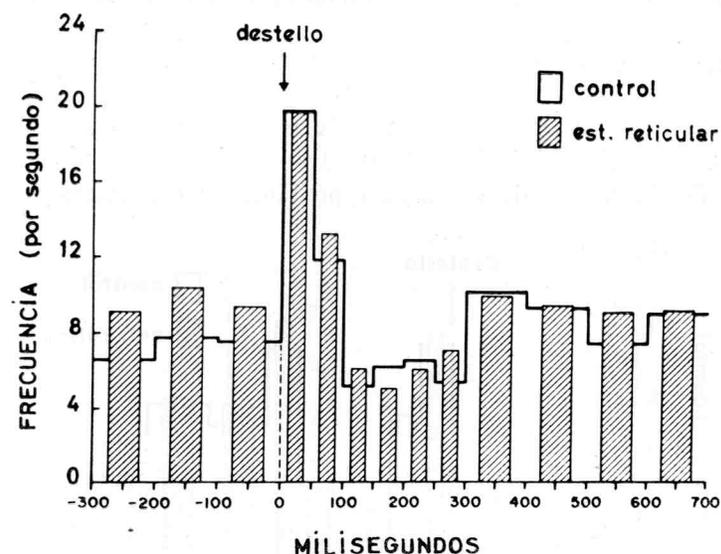


FIG. 8. — Histograma de frecuencia media de descarga de 47 unidades del cuerpo geniculado lateral, antes y después de un destello luminoso. Control y efectos de estimulación reticular. Procedimiento experimental y representación gráfica análogos a los descritos en la leyenda de la figura 7.

es poco representativa. Se puede observar, no obstante, que la densidad de descargas por unidad de tiempo, tanto en actividad espontánea como en respuesta al destello luminoso, es considerable. La respuesta toma la forma de un ascenso en la frecuencia de descarga hasta un máximo de 100/seg. aproximadamente, seguido de un descenso gradual a la frecuencia espontánea de base.

La respuesta de las unidades del cuerpo geniculado lateral consiste en una rápida reacción excitatoria seguida de un período inhibitorio de unos 200 milisegundos de duración y una elevación post-inhibitoria antes de regresar la frecuencia al nivel de base.

En la corteza estriada las células también reaccionan al destello luminoso con dos puntas de activación separadas por una fase inhibitoria. Es de notar que tanto en el geniculado como en la corteza las dos elevaciones de frecuencia de descarga tienen lugar en coincidencia temporal con los dos potenciales de reacción, primario y secundario, que se registran con electrodos gruesos en estas estructuras después de un destello luminoso (FUSTER y DOCTER, 1962).

III. Reacción de neuronas visuales a estímulos reticulares

a) Nervio y cintilla ópticos

Las 22 fibras de las que fue posible registrar potenciales de acción en el nervio y cintilla ópticos, no mostraron ninguna desviación significativa de frecuencia de descarga espontánea al estimularse eléctrica-

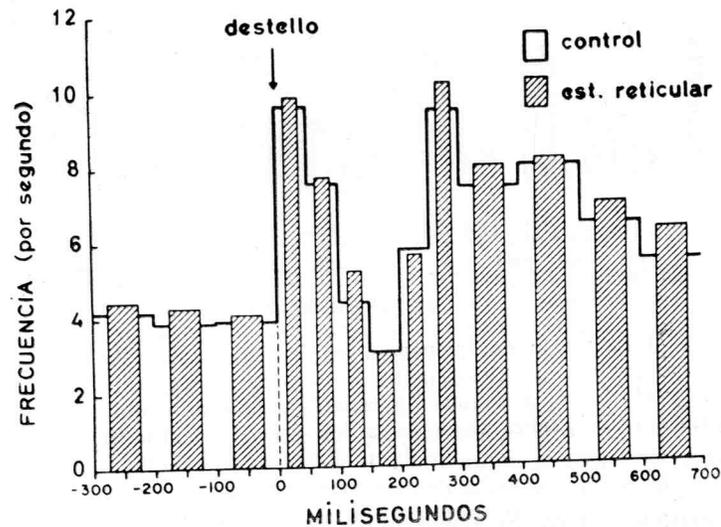


FIG. 9. — Histograma de frecuencia media de descarga de 104 unidades de la corteza estriada, antes y después de un destello luminoso. Control y efectos de estimulación reticular. Procedimiento experimental y representación gráfica análogos a los descritos en la leyenda de la figura 7.

mente la formación reticular mesencefálica. Además, la respuesta de estas fibras a estímulos luminosos, bien fueran éstos breves o prolongados, no sufrió en ningún caso modificaciones apreciables como consecuencia de electroestimulación reticular. El aumento de la punta de activación después de un destello luminoso, que se observa en la figu-

ra 7, al ser el destello precedido por estímulo reticular, no es estadísticamente significativo.

b) Cuerpo geniculado lateral

Cuando se estimula en la oscuridad la formación reticular mesencefálica, aproximadamente la mitad de las unidades del cuerpo geniculado lateral no muestran alteración de frecuencia de descarga espontánea. Entre las restantes, unas son activadas y otras inhibidas (tabla II). Ya

TABLA II

Clasificación de unidades de geniculado según reacciones a la luz y a estimulación reticular

Reacción a la luz	Reacción a estímulo reticular			Total
	Excitación	Inhibición	Sin reacción	
"ON"	17	1	16	34
"OFF"	2	3	9	14
"ON-OFF"	7	6	18	31
Sin reacción	5	2	10	17
TOTAL	31	12	53	96

en el núcleo talámico de transmisión se deja entrever cierta relación entre el efecto de estimulación reticular y el tipo funcional de las unidades, relación que se observa todavía con mayor claridad en la corteza: en el cuerpo geniculado, de 34 unidades de tipo "on", esto es, que son activadas por la luz, 17 mostraron un aumento de frecuencia tras estimulación reticular en la oscuridad, mientras sólo una era inhibida. Por lo demás, tres unidades de tipo "off" eran inhibidas y dos activadas por estímulo reticular. Como sea que el número total de unidades activadas predomina sobre el de las inhibidas, la descarga media de todas las neuronas aumenta como consecuencia de estimulación reticular. Esto puede comprobarse en la figura 8 si se consideran los promedios de descarga en los 300 milisegundos que preceden al destello luminoso. La gráfica indica, por otra parte, que la descarga conjunta en respuesta al destello no es apreciablemente alterada por el estímulo reticular.

En muchas unidades del cuerpo geniculado el efecto de estimulación reticular se manifiesta no tanto en alteración de frecuencia de impulsos como en un cambio en la forma de sucesión de tales impulsos. Bajo influencia reticular la actividad característica en grupos de impulsos que más arriba se ha mencionado tiende a desaparecer con disolución de los grupos, sin que esto vaya necesariamente acompañado de cambio en la frecuencia de descarga. Este fenómeno viene ilustrado en el ejemplo de la figura 10. Es de notar que a veces, cuando una relativa irregularidad de descarga ha sido obtenida en una unidad por estímulo reticular, la respuesta a la luz de esta unidad, bien sea de excitación o de inhibición, se hace más acusada que en condiciones de reposo. Sin embargo, este es un hecho que sólo se observa en casos aislados y, como se ha visto, no se traduce en modificación apreciable del histograma conjunto de unidades de geniculado después de un destello breve.

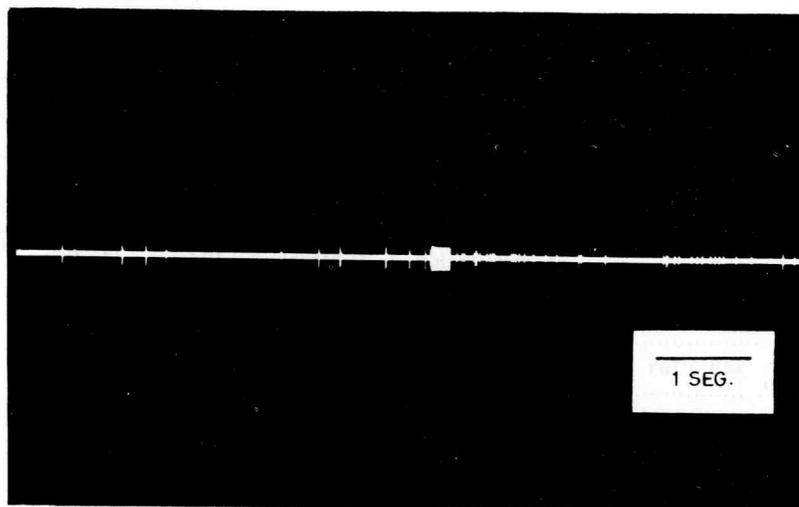


FIG. 10. — Unidad de geniculado lateral. Registro oscilográfico de impulsos (de izquierda a derecha). La descarga espontánea consiste en grupos de impulsos y algunos impulsos aislados. (En la figura se pueden contar siete grupos y cuatro impulsos aislados antes de la estimulación reticular, marcada en el registro por el artefacto cuadrangular blanco). La estimulación reticular produce la disolución de los grupos y un aumento de frecuencia de impulsos.

idad de descarga ha sido obtenida en una unidad por estímulo reticular, la respuesta a la luz de esta unidad, bien sea de excitación o de inhibición, se hace más acusada que en condiciones de reposo. Sin embargo, este es un hecho que sólo se observa en casos aislados y, como se ha visto, no se traduce en modificación apreciable del histograma conjunto de unidades de geniculado después de un destello breve.

c) Corteza estriada

En un número elevado de células de la corteza estriada (60 %), comparable al obtenido en el cuerpo geniculado lateral, no se modifica la

TABLA III

Clasificación de unidades de corteza estriada según reacciones a la luz y a estimulación reticular

Reacción a la luz	Reacción a estímulo reticular			Total
	Excitación	Inhibición	Sin reacción	
"ON" (B)	10	1	10	21
"OFF" (C y D)	1	17	5	23
"ON-OFF" (E)	6	11	20	37
Sin reacción (A)	10	5	58	73
TOTAL	27	34	93	154

TABLA IV

Clasificación de neuronas corticales influidas por la luz y por la estimulación reticular

Efecto de la luz	Efecto de estímulo reticular		Total
	Excitación	Inhibición	
Excitación	13	2	15
Inhibición	4	27	31
TOTAL	17	29	46

$$X^2 = 20,55$$

$$p < 0,001$$

frecuencia de descarga espontánea por estimulación de la formación reticular mesencefálica (tabla III). Es de notar que entre ellas se encuentran la mayoría de unidades de tipo A (JUNG), las cuales no reaccionan tampoco a estímulos luminosos de mediana intensidad. El 18 % de to-

das las células son activadas y el 22 % inhibidas por estimulación reticular. Células que son activadas por la luz (tipo B) suelen ser activadas también por estímulos reticulares, mientras que las que son inhibidas por la luz (tipos C y D) suelen ser inhibidas por estímulos reticulares. Esta relación entre efectos de la luz y de la estimulación reticular se extiende a unidades de tipo E ("on-off"), de tal modo que una unidad de este tipo es activada o inhibida por estímulo reticular

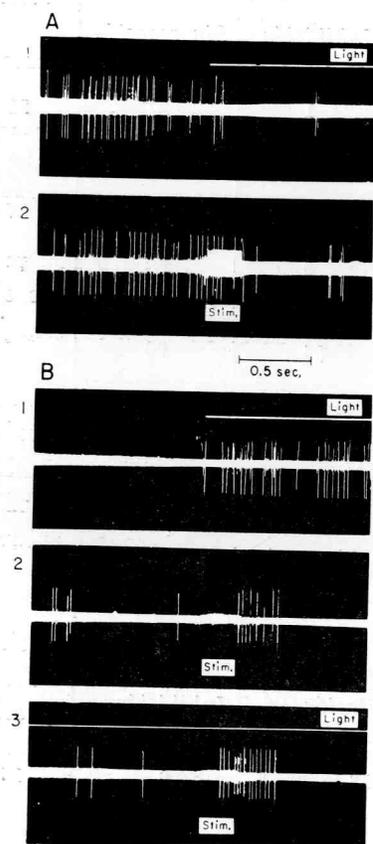


FIG. 11. — A) Neurona cortical (tipo D, "off") inhibida por la luz (1) y por estimulación reticular en la oscuridad (2). B) Neurona cortical (tipo B, "on") excitada por la luz (1) y por estimulación reticular en la oscuridad (2) y en la luz (3). Iluminación indicada por raya blanca horizontal (con designación "Light") encima del registro. Estímulo reticular indicado por artefacto (con abreviatura "Stim." debajo) en la línea base del registro.

según predomine la reacción de la célula a la luz o a la oscuridad. Clasificando las unidades que reaccionan de un modo o de otro a ambas formas de estimulación, óptica y reticular, se obtiene una distribución como la de la tabla IV, en la que se demuestra la relación señalada. Esta relación es muy significativa estadísticamente ($p < 0'001$). Véanse los ejemplos de las figuras 11 y 12.

La interacción entre influjos reticulares y estimulación luminosa puede estudiarse en la respuesta de las unidades a un destello intenso cuando éste es precedido por un tren de estímulos eléctricos reticular

res. Las variaciones de la respuesta media de 104 unidades corticales son ilustradas en la figura 9. Se representa en ella el histograma conjunto de frecuencias de impulsos, antes y después del destello, sin y con estimulación reticular. Lo más notable del efecto reticular es un aumento general de la descarga media antes y después del destello, a

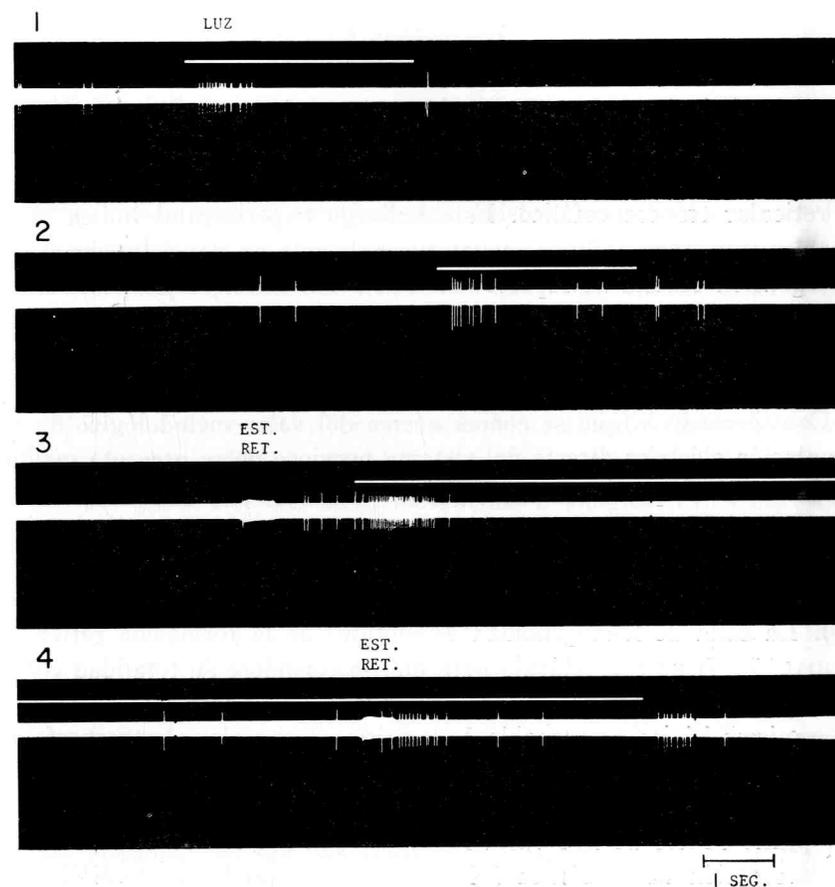


FIG. 12. — Neurona cortical de tipo E ("on"- "off") activada al inicio de la luz y también ligeramente a la extinción de la misma (1 y 2). La estimulación reticular produce activación en la oscuridad y refuerza la reacción de la neurona al inicio de la luz (3), también produce activación durante la luz y refuerza la reacción a la oscuridad (4).

excepción de un período en el «valle» de inhibición post-excitatoria característico de la respuesta unitaria cortical. Este aumento casi general del nivel de descarga por estimulación reticular es significativo estadísticamente ($p < 0'05$). La elevación que se observa por efecto de estimulación reticular en el período 250-300 milisegundos después del

destello, a diferencia de lo que ocurre en los dos períodos precedentes, es un hecho que conviene tener en cuenta por su interés en lo que se refiere a generación de potenciales de reacción («evocados») y sus variaciones en función de actividad reticular, tal como se indica en la sección siguiente.

Discusión

Este trabajo ha puesto de manifiesto que algunas neuronas en las regiones de representación cerebral de un sistema sensorial específico, como es el de la visión, son susceptibles a influjos inespecíficos de origen reticular troncoencefálico. Este hallazgo experimental indica que, probablemente, tales influjos juegan normalmente un papel funcional en la integración central de representaciones sensoriales. Implícito en esta afirmación está, naturalmente, el supuesto de que los efectos del estímulo eléctrico empleado en nuestros experimentos sean en cierto modo equiparables a los de la activación tónica fisiológica del sistema reticular. Considerando lo que se conoce acerca del valor metodológico de la estimulación eléctrica directa del sistema nervioso no se presenta mayor obstáculo a la aceptación de este supuesto.

En favor del concepto de unidad funcional del llamado «sistema reticular ascendente de activación» se han aducido principalmente razones derivadas de experimentación electrofisiológica (MORUZZI y MAGOUN, 1949). La falta de homogeneidad estructural de la formación reticular (BRODAL, 1957) no es obstáculo para que se considere su totalidad como constituyendo un sistema unitario, cuando menos en lo que se refiere al mecanismo básico responsable de los signos generales electroencefalográficos y de conducta que aparecen como consecuencia de activación reticular; como es bien sabido, la estimulación de alta frecuencia en cualquier punto dentro de una vasta región medial del tronco cerebral produce la reacción característica del despertar («arousal») en el EEG del animal dormido, con la consiguiente modificación de conducta (SEGUNDO, ARANA y FRENCH, 1955).

La falta de efectos demostrables de la estimulación reticular sobre la actividad de fibras del nervio y cintilla ópticos es un hecho que aparentemente contradice los resultados de experiencias de otros autores. GRANIT (1955) y DODT (1956) pusieron de manifiesto la acción de influjos centrífugos excitatorios e inhibitorios sobre células ganglionares retinianas en la preparación animal aguda. HERNÁNDEZ-PEÓN y colaboradores (1956 y 1957) observaron que la estimulación reticular produce una disminución de amplitud de potenciales de reacción («evocados»)

visuales registrados con electrodos gruesos en la vía óptica periférica, hecho que ellos interpretan como demostrativo de influjos inhibitorios reticulares centrífugos. GÁLVEZ, ASTRUC y REINOSO-SUÁREZ (1962) han demostrado cambios de la onda «b» del electroretinograma producidos por lesiones subtalámicas. En todos estos hechos experimentales los autores citados encuentran una explicación funcional a las terminaciones de fibras procedentes del cerebro cuya existencia ha sido señalada en la retina por algunos morfólogos (CAJAL, 1904). Sin embargo, la cuestión de los influjos centrífugos sobre la retina sigue siendo objeto de controversia y no ha sido definitivamente resuelta (BRINDLEY, 1960). Nuestros resultados no contradicen la hipótesis de tales influjos, pero parecen indicar que, si efectivamente existen, no son de origen reticular mesencefálico.

En el estudio presente se demuestra que la activación reticular afecta la descarga neuronal espontánea del núcleo de transmisión talámico del sistema visual, el cuerpo geniculado lateral. Conexiones retículo-geniculadas han sido demostradas histológicamente (SCHEIBEL y SCHEIBEL, 1958) y éstas constituyen probablemente el substrato anatómico de influjos de este orden.

No se conoce con certeza el mecanismo fisiológico responsable de la descarga en grupos o salvas de impulsos que es característica de las células talámicas y también, hasta cierto punto, de las corticales en reposo y durante el sueño. ANDERSEN y ECCLES (1962) han postulado que tal forma de descarga se origina en el tálamo por un mecanismo de inhibición a través de circuitos neuronales colaterales, resultando en la agrupación fásica de los impulsos celulares. Una reciente investigación nuestra de registros intracelulares de unidades visuales ha venido a confirmar la existencia de un proceso de este género en el cuerpo geniculado lateral (FUSTER y CREUTZFELDT, 1963).

La fidelidad con que las células del cuerpo geniculado lateral responden con cambios de frecuencia de descarga a los impulsos procedentes de la retina ha de determinar decisivamente la fidelidad de los mensajes que el núcleo talámico transmite a la corteza. Teóricamente, en todo sistema que transmite información por modulación de frecuencia, una actividad pulsátil espontánea al azar o casual («random») es más adecuada como base de transmisión de mensajes que una actividad rítmica y organizada en salvas (VIERNSTEIN y GROSSMAN, 1961). Esto ha de ser así con mayor razón en un sistema en el que tanto ascensos como descensos transitorios de la frecuencia base tienen valor informativo. De ahí que la actividad de base a que dan lugar la estimulación reticular y la vigilia en células del cuerpo geniculado lateral, con la disolución de



los grupos de descarga, parece cumplir el propósito de permitir una buena transmisión a la corteza de mensajes originados en la retina. Por otra parte, la actividad espontánea en grupos suele acentuarse, en el cuerpo geniculado como en los otros núcleos talámicos, en estados de depresión funcional cerebral (HUBEL, 1960; ARDEN y SODERBERG, 1961; HERZ y FUSTER, 1964). Tal actividad va acompañada de las lentas ondas rítmicas del electroencefalograma que caracterizan estos estados (LI y JASPER, 1953). El sueño es uno de estos estados, y durante el mismo la descarga celular en grupos es probablemente expresión de una barrera impuesta en el tálamo a impulsos periféricos, barrera que impide el tránsito de estos impulsos a la corteza.

Siendo al parecer correcta la hipótesis de ANDERSEN y ECCLES, es de suponer que la actividad en grupos de las células corticales, la cual también se observa en estados de desactivación reticular, es secundaria a la de las células talámicas. De modo semejante, es posible que los efectos de estimulación reticular que se observan en algunas células de la corteza sean secundarios a modificaciones de actividad en el cuerpo geniculado lateral. Sin embargo, el trabajo presente no permite excluir la posibilidad de influencias reticulares directas sobre la corteza.

Como se ha visto, la actividad espontánea de más de la mitad de las unidades corticales no sufre modificación por estímulo reticular. En un buen número de casos se trata de unidades de tipo A, las cuales tampoco responden a la iluminación difusa. JUNG y BAUMGARTNER (1955) suponen que estas neuronas ejercen una acción de «estabilización» inhibitoria sobre las demás células de la corteza estriada, sin la cual éstas entrarían en estado de hiperexcitación epiléptica al más mínimo estímulo aferente. Apenas existen argumentos experimentales que puedan aducirse para apoyar esta hipótesis. Por otra parte, los extensos estudios de HUBEL y WIESEL (1959 y 1962) ofrecen una explicación más satisfactoria. Estos autores utilizaron sistemáticamente estímulos luminosos pequeños en el campo visual del gato investigando las respuestas neuronales corticales a tales estímulos. Con este método llegaron a conclusiones semejantes a las de KUFFLER (1953), el cual investigó los campos receptivos de las células ganglionares de la retina. En definitiva, cada unidad responde con cambios de frecuencia de descarga a alteraciones de iluminación en una porción circunscrita del campo visual total, porción que constituye su campo receptivo. Toda unidad da respuestas antagónicas a iluminación del centro y de la periferia de su campo receptivo. Hay unidades de centro "on" (y periferia "off"), y unidades de centro "off" (y periferia "on"), según sean sus respuestas a estimulación con un punto luminoso en el interior de sus respectivos cam-

pos receptivos. Cuando se iluminan simultáneamente el centro y la periferia del campo receptivo de una unidad determinada, como ocurre con la iluminación difusa de la retina, la unidad responde con un cambio de actividad que corresponde aproximadamente a la suma algebraica de los dos efectos antagónicos (excitatorio e inhibitorio). La respuesta central suele predominar sobre la periférica, con lo que el resultado suele ser una respuesta semejante a la respuesta de iluminación del centro, pero muy atenuada. Las respuestas mixtas de tipo "on-off" son casi exclusivamente provocadas por iluminación difusa, y puede demostrarse que son en parte debidas a la estimulación simultánea de porciones antagónicas de campos receptivos.

Así ocurren las cosas en la retina, donde, como se ha dicho acertadamente (GRANIT, 1956), este modo de organización indudablemente ha de ser ventajoso para la demarcación de los límites y contrastes de la imagen visual. En sus características esenciales, la misma organización se encuentra en el cuerpo geniculado lateral y en la corteza estriada (HUBEL y WIESEL, 1959; HUBEL, 1960; BAUMGARTNER y HAKAS, 1962; HUBEL y WIESEL, 1962; ARDEN, 1963). La vía visual, pues, está formada por canales neuronales de dos categorías funcionales distintas: canales de campo receptivo con centro "on" y canales de campo receptivo con centro "off". Los primeros constituyen un sistema primordialmente encargado de señalar a la corteza zonas iluminadas del área visual, mientras los segundos forman un sistema para señalar zonas oscuras. Los dos sistemas, "on" y "off", son paralelos y de función recíproca, reforzada ésta para efectos de contraste por medio de conexiones mutuas colaterales a través de neuronas intercalares inhibitorias en cada estación de la vía visual (JUNG, 1961).

A pesar de los principios generales de organización que se han apuntado, las unidades de la corteza visual dan por lo común respuestas mucho más débiles que las de la retina y el cuerpo geniculado lateral a cambios de iluminación difusa. En muchos casos, según la experiencia de HUBEL y WIESEL, una célula cortical responde a estímulos espacialmente circunscritos, bien estacionarios o en movimiento, mientras es imposible distinguir una respuesta clara de la célula a un estímulo difuso. Unidades que así se comportan serían las de tipo A según la clasificación de JUNG, la cual fue llevada a cabo, como en nuestro trabajo, utilizando estímulos difusos. Sólo en una parte de las unidades corticales pueden observarse reacciones a estímulos difusos equiparables a las de unidades retinianas. Parece como si a lo largo de la vía visual el sistema perdiese gradualmente su capacidad de reaccionar a estímulos periféricos masivos e indiferenciados, conservando la capacidad de trans-

mitir y elaborar la información necesaria para la fina discriminación espacial de diferencias lumínicas.

El hecho de que la estimulación reticular afecte de modo diverso la actividad espontánea de una buena parte de las unidades corticales presenta algunas dificultades de interpretación: efectos opuestos sobre distintas unidades indican una acción selectiva de los influjos reticulares, excitando unas e inhibiendo otras; esto está en contradicción con el concepto comúnmente aceptado de una activación global de las células corticales por parte del sistema reticular. El «arousal» o reacción de despertar, con la concomitante desincronización del EEG, no va pues acompañado de la excitación masiva de todas las neuronas corticales, ni siquiera de la mayoría de ellas. En realidad, muchas son inhibidas. Estos hechos hacen suponer que los influjos tónicos reticulares no se ejercen siempre directamente sobre las células corticales de las que se registra, sino, a lo menos en algunos casos, sobre unidades que las anteceden sinápticamente, bien sea en el cuerpo geniculado o en la corteza misma. Cuando menos puede afirmarse que en el caso de cualquier unidad que resulta inhibida, el estímulo tetánico reticular se ejerce primariamente sobre otra unidad o unidades que están conectadas con aquella por medio de sinapsis inhibitorias.

Las conexiones retículo-geniculadas arriba mencionadas explicarían hasta cierto punto modificaciones de actividad celular cortical producidas por activación reticular. Ya se ha visto cómo ésta afecta las células del cuerpo geniculado. Las de tipo "on" son influidas en mayor número que las de tipo "off", y entre aquéllas la excitación o aumento de descarga por estímulo reticular se observa mucho más frecuentemente que la inhibición por el mismo estímulo.

De estas consideraciones pueden colegirse como probables los siguientes hechos:

1.º Unidades del sistema "on" son primariamente activadas por influjos reticulares, así en el cuerpo geniculado lateral como posiblemente también en la corteza estriada.

2.º Unidades del sistema "off" son inhibidas secundariamente por estímulos reticulares en ambas estructuras, o sea como consecuencia de la activación primaria de las unidades "on" y por el mecanismo de inhibición recíproca que forma parte de la organización sináptica tanto del tálamo como de la corteza.

3.º Los efectos reticulares corticales son secundarios, a lo menos en parte, a influencias directas sobre células del cuerpo geniculado lateral.

Por qué mecanismo sináptico se efectúa la activación reticular directa de ciertas neuronas del sistema visual es una cuestión sobre la que actualmente tan sólo se pueden hacer conjeturas. Posiblemente, los axones de neuronas reticulares establecen conexiones de tipo axodendrítico con algunas neuronas específicas visuales (BRODAL y ROSSI, 1955). Con ello los impulsos reticulares ocasionarían depolarizaciones duraderas de la membrana celular de estas neuronas. Como es bien sabido, la depolarización de una neurona determinada lleva consigo la facilitación de sus descargas (PI SUÑER y PI SUÑER, 1962).

Un predominio de aferencias reticulares sobre unidades del sistema "on" explicaría el hecho de que los efectos de estimulación reticular sobre la actividad espontánea de una buena parte de las neuronas de geniculado lateral y corteza visual en la oscuridad tiendan a remedar las reacciones de estas unidades a la luz. Sin embargo, no está claro el posible significado funcional de este hecho. Se puede conjeturar que durante la vigilia, y especialmente en estados de atención dirigida al sector perceptivo visual, las células del sistema "on" se encuentran bajo la influencia tónica de impulsos reticulares continuos. Esto las haría especialmente susceptibles a impulsos específicos originados por gradientes luminosos en el campo visual. Con ello el sistema encargado de la señalización de estos gradientes se encontraría mejor predispuesto que durante el sueño para la representación central de contraste.

De ser correctas estas suposiciones sería de esperar que, en determinadas circunstancias, estímulos reticulares intensos fuesen capaces de desencadenar reacciones celulares corticales conducentes a la percepción de luz en la oscuridad. Existen ciertos fenómenos «endópticos» que hacen pensar que esto es efectivamente así. Un sobresalto por un estímulo no visual inesperado en la oscuridad da lugar frecuentemente a la visión de un intenso destello, particularmente cuando el organismo se encuentra en estado de somnolencia. Este fenómeno ha sido llamado «Schreckblitz» o «Weckblitz» (AHLENSTIEL, 1949). La imagen percibida suele ser indiferenciada y aparece en el centro del campo visual. Es de notar que casi siempre ocurre cuando el nivel de actividad reticular es relativamente bajo, como lo es en el período de transición de vigilia a sueño. En este sentido el fenómeno tiene cierto parentesco con las alucinaciones hipnagógicas. Es posible que en éstas, como tal vez también en alucinaciones de carácter patológico, el mecanismo que hemos mencionado juegue un papel importante.

El estudio de interacciones entre estímulos luminosos y reticulares corrobora la hipótesis de facilitación reticular de respuestas neuronales centrales a impulsos de origen periférico, cuando menos en lo que se

refiere a ciertas neuronas corticales del sistema visual. Los histogramas de respuesta celular a un destello luminoso constituyen un método adecuado para investigar interacciones de este género. Por una parte, se ha de tener en cuenta que estos histogramas muestran dos gradientes principales de frecuencia de descarga celular en correlación temporal estrecha con las dos ondas principales de la respuesta bioeléctrica al mismo estímulo registrada con electrodos gruesos («potenciales evocados»). De ello puede colegirse que los potenciales de reacción en el EEG son expresión de las sucesivas variaciones de frecuencia de descarga celular a que da lugar el breve estímulo periférico en la población neuronal de la zona de registro, siendo el histograma conjunto de frecuencia un buen índice del proceso causal de potenciales de reacción. Por otra parte, se ha visto cómo la respuesta de las unidades corticales a un destello se acentúa en todos sus componentes temporales cuando el destello es precedido por suave tetanización del tegmento reticular mesencefálico. El componente tardío (punta del histograma 150-300 milisegundos después del destello) es especialmente aumentado. Este hecho es interesante porque en investigaciones anteriores (FUSTER y DOCTER, 1962) se vio que la amplitud del potencial visual secundario (registrado con electrodos gruesos en la corteza estriada 150-300 milisegundos después de un destello) está en estrecha relación directa con el nivel en que se encuentra el organismo en el continuo funcional sueño-vigilia. El estudio presente nos ofrece un indicio de tal correlación en el terreno de la actividad celular. Sin embargo, es todavía oscuro el motivo de esta selectividad relativa de influencias reticulares para con reacciones centrales tardías a un estímulo específico.

Que la respuesta conjunta de unidades corticales a estímulos específicos simples sea facilitada por activación reticular permite comprender la facilitación reticular de reacciones a estímulos complejos y estructurados espacialmente. Si el resultado neto de la activación reticular es la facilitación cortical de reacciones celulares representativas de contraste, tal como este trabajo deja entrever, la agudeza visual viene a depender del estado de función reticular. La facilitación de visión taquiscópica en el mono por estimulación reticular (FUSTER, 1958; FUSTER y UYEDA, 1962), constituye un argumento experimental a favor de la hipótesis.

Estas consideraciones nos llevan a discutir el problema de la atención perceptiva y el papel en la misma del sistema reticular ascendente. Como es bien sabido, éste se encuentra normalmente durante la vigilia bajo la influencia excitatoria continua de impulsos aferentes que afluyen a la formación reticular por medio de fibras colaterales de todas

las vías sensoriales y por medio de fibras corticofugales descendentes. En estas condiciones el sistema reticular se ha postulado que ejerce una activación sostenida de la corteza, activación que es responsable de la manutención del estado de vigilia. Esta activación se traduce en signos electroencefalográficos y de conducta bien conocidos. El sueño, por el contrario, se caracteriza por la falta de activación tónica reticular de la corteza. El restablecimiento de la misma en el organismo durmiente da lugar al despertar con la correspondiente reacción electroencefalográfica («arousal»). Estos son los principios generales de la teoría comúnmente aceptada sobre la función del sistema reticular ascendente de activación.

Prescindimos en esta discusión de hechos constatados en los últimos años que indican que las cosas son algo más complejas; nos referimos en particular a la identificación de una fase o tipo particular de sueño que se caracteriza por signos electroencefalográficos similares a los del estado de vigilia, sueño que por esto ha recibido el calificativo de «paradójico» (JOUVET, 1962). No obstante, este fenómeno, el cual es objeto actualmente de numerosas investigaciones para esclarecer los procesos fisiológicos subyacentes, no invalida la teoría referida, que, por lo demás, ha encontrado amplia confirmación experimental (ROSSI y ZANCHETTI, 1957).

Admitiendo que un mínimo de activación reticular es condición «sine qua non» para los procesos cerebrales del organismo vigil, queda por esclarecer la cuestión de la importancia funcional de diversos grados de actividad reticular por encima de aquel mínimo. Justifica el planteamiento de esta cuestión el hecho conocido de que existen «niveles de vigilia» como existen «niveles de profundidad del sueño». Por esto parece lógico atribuir teóricamente al sistema reticular el gobierno o regulación de la actividad cerebral superior en un continuo funcional entre el coma o sueño profundo y la alerta vigil extrema (LINDSLEY, 1952). Ahora bien, ciertos procesos psicológicos que ocurren en la vigilia se caracterizan no tanto por sus aspectos cuantitativos como por sus cualidades de «selectividad». Entre estos procesos se encuentra la atención. Fenomenológicamente, la atención puede ser mayor o menor, pero ante todo es «dirigida»: dirigida a un conjunto de sensaciones, a estímulos de una modalidad sensorial determinada, a una forma de actividad sensoriomotriz o a un orden determinado de asociaciones conceptuales, y siempre a exclusión de todo lo demás. En esta selectividad se apoya el concepto de «foco de la atención» con los correspondientes mecanismos centrales de facilitación y de inhibición que se le suponen. En

la actualidad estos mecanismos se desconocen, pero varias hipótesis han sido propuestas para caracterizarlos.

Según JASPER (1954), la focalización de la atención en un sector sensorial determinado se realizaría por mecanismos selectivos corticotálámicos en los que intervendrían los núcleos talámicos inespecíficos o de proyección difusa junto con los núcleos talámicos específicos. Como sea que el sistema reticular talámico que aquellos núcleos (inespecíficos) constituyen es una continuación anatómica rostral del sistema reticular mesencefálico, y como sea que éste está directa o indirectamente conectado con los núcleos específicos, sería lógico suponer que este sistema proporciona al substrato excitatorio o, por así decirlo, energético fundamental para los procesos selectivos de la atención sensorial. Así pues, los mecanismos corticotálámicos mencionados se encargarían de «encauzar» la activación reticular al área o áreas del sensorio que el foco de atención haya seleccionado en un momento dado. Con ello la finura y agudeza de percepción en el sector de sensorio en que la atención se focaliza dependería del grado de actividad reticular disponible. Nuestras investigaciones de percepción taquistoscópica en función del nivel de actividad reticular han prestado apoyo al postulado. El trabajo que ha sido objeto de la presente tesis ha servido para mostrar algunas propiedades de los mecanismos neuronales probablemente subyacentes en este proceso de «encauzamiento» de energía reticular en que se funda la atención perceptiva.

Resumen

En conejos preparados para experimentación crónica se registraron por medio de microelectrodos los impulsos del nervio y cintilla ópticos (axones de células ganglionares de la retina) y de neuronas en el cuerpo geniculado lateral y en el área estriada de la corteza cerebral. Utilizando un sistema especial diseñado por nosotros, se estudiaron en el animal despierto y exento de agentes farmacológicos los efectos de estimulación luminosa de la retina y de la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica sobre la actividad de unidades en estas regiones del sistema visual. Los hallazgos obtenidos se pueden resumir en las siguientes conclusiones:

1.^a El análisis de reacciones neuronales a la luz permite la clasificación de unidades visuales en varios tipos o categorías funcionales. Dos sistemas básicos de unidades con funciones recíprocas y antagónicas entre sí, el sistema "on" y el sistema "off", se encuentran en todas las estaciones de la vía visual. Al sistema "on" se le supone el cometido de transmitir y elaborar en el cerebro información principalmente acerca de zonas claras o iluminadas del campo visual; al sistema "off", el de las oscuras.

2.^a La respuesta conjunta de unidades centrales a un destello luminoso intenso muestra una serie de gradientes de frecuencia de descarga neuronal en

estrecha relación, probablemente de índole causal, con las ondas principales de los potenciales de reacción ("evocados") registrados con electrodos gruesos en formaciones cerebrales del sistema visual.

3.^a La estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica produce excitación de unas neuronas e inhibición de otras, así en el cuerpo geniculado lateral como en la corteza estriada, si bien no modifica la descarga espontánea de aproximadamente la mitad de las neuronas en estas dos formaciones ni la de las células ganglionares de la retina. El efecto de estimulación reticular sobre neuronas en los componentes centrales del sistema visual suele remedar el de la luz; así que unidades activadas por la luz lo son también por estimulación reticular, mientras las inhibidas por la luz son inhibidas por estimulación reticular. En neuronas de geniculado, estímulos reticulares suelen transformar la descarga espontánea, ordinariamente organizada en grupos rítmicos de impulsos, en descargas de impulsos aislados en sucesión irregular y aparentemente al azar.

4.^a Tanto en el tálamo como en la corteza la estimulación reticular suele reforzar las respuestas neuronales a estímulos luminosos; este efecto de refuerzo puede constatarse estadísticamente en reacciones celulares conjuntas de la corteza estriada a estímulos luminosos breves e intensos precedidos por un estímulo eléctrico reticular.

5.^a Relacionando estos resultados con los hechos conocidos acerca de las reacciones neuronales específicas del sistema visual y la función del sistema reticular ascendente de activación, se concluye que los efectos de estimulación eléctrica reticular sobre la descarga neuronal espontánea e inducida por la luz son expresión de la existencia de influjos reticulares moduladores de la actividad específica del sistema visual. Se postula que tales influjos se ejercen por medio de fibras de neuronas reticulares sobre neuronas del cuerpo geniculado lateral y probablemente también sobre neuronas del área cortical estriada. Se considera el posible papel fisiológico de tales influjos, atribuyéndoseles la facilitación de reacciones neuronales en las que se funda la representación central de contraste visual.

6.^a Los efectos de activación reticular observados por nosotros en neuronas del sistema visual pueden considerarse como muestra de influencias reticulares sobre cualquier sistema sensorial específico. Estas influencias reticulares pueden ser la base neurofisiológica de ciertos procesos del estado de vigilia, especialmente en lo que se refiere al control central de las sensaciones en la atención.

Summary

Neuronal impulses were recorded by means of microelectrodes in the optic tract, the lateral geniculate body and the striate cortex of the rabbit. Using a special method developed by the author the effects of light stimulation of the retina and electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation on the activity of units in the visual system were studied in awake and drug-free animals. The results obtained and the conclusions reached from them can be summarized as follows:

1. The analysis of reactions to light permits the classification of visual neurons in various types or functional categories. Two basic systems of units with reciprocal and antagonistic functions, —the "on" system and the "off" system—, can be identified at all levels of the visual pathway. The "on" system is presumably responsible for transmitting and integrating information on the lighted zones of the visual field, the "off" system on the dark ones.

2. The overall response of central units to a bright and short flash shows a characteristic succession of frequency gradients of neuronal discharge. These gradients are closely related, probably by a causal link, to the principal component waves of the evoked potentials which can be recorded in visual structures of the brain with gross electrodes.

3. Electrical stimulation of the mesencephalic reticular formation produces excitation of some neurons and inhibition of others in the lateral geniculate body as well as in the striate cortex; it does not modify, however, the spontaneous discharge rate of approximately one-half of the units in those two structures, nor does it modify the discharge of retinal ganglion cells. The effect of reticular stimulation upon neurons in central components of the visual system usually mimics that of light, that is to say, units activated by light are also activated by reticular stimulation, whereas those inhibited by light are likewise inhibited by reticular stimulation. Reticular stimuli transform the spontaneous activity of geniculate neurons, which is ordinarily organized in rhythmic groups of impulses, into one characterized by irregular and apparently random discharge.

4. In the thalamus as well as in the cortex, reticular stimulation usually potentiates the neuronal responses to light stimuli. This potentiation can be statistically verified in cellular reactions of the striate cortex after brief and bright flashes preceded by an electrical reticular stimulus.

5. These results are considered in relationship with known facts on specific neuronal reactions in the visual system and on the function of the ascending reticular activation system. It is concluded that the effects of artificial reticular stimulation on spontaneous and light induced discharge of visual neurons are the expression of reticular influences normally modulating the specific activity of the visual system. It is postulated that such influences are mediated by fibers from reticular neurons reaching lateral geniculate neurons and probably also neurons of the striate cortex. The possible physiological role of these influences is discussed; they are supposedly responsible for the facilitation of neuronal reactions on which the central representation of visual contrast is based.

6. The demonstrable effects of reticular activation on neurons of the visual system are probably paradigmatic of reticular influences upon any specific sensory system. These influences may be the neurophysiological basis of certain processes occurring in wakeful state, particularly in relation to the central control of sensations during attention.

Zusammenfassung

Neuronale Impulse wurden mit Mikroelektroden vom Tractus opticus, Corpus geniculatum laterale und visuellen Cortex des Kaninchens abgeleitet. Unter Anwendung einer speziellen vom Verfasser entwickelten Methode wurden die Effekte der Lichtreizung der Retina und der elektrischen Reizung der Formatio reticularis mesencephali auf die Aktivität von Einzelneuronen im visuellen System bei wachen Tieren untersucht. Die Befunde und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen können folgenderweise zusammengefasst werden:

1. Die Analyse der Lichtreaktionen ermöglicht die Einteilung der visuellen Neurone in verschiedene Typen oder funktionelle Kategorien. Zwei Grundsysteme mit reziproken und einander entgegengesetzten Funktionen —das "on"- und das "off"-System— können auf allen Stufen der Sehbahn erkannt werden. Das "on"-System ist vermutlich dafür verantwortlich, die Information von den beleuchteten Zonen des Sehfeldes weiterzuleiten und zu integrieren, während Information von den dunklen Zonen über das "off" System geleitet und integriert wird.

2. Die Gesamtreaktion der zentralen Einzelneuronen auf einen Lichtblitz zeigt eine charakteristische Reihenfolge von Frequenzabstufungen. Diese Abstufungen sind den Reaktionspotentialen, die von visuellen Strukturen des Gehirns mit Makroelektroden abgeleitet werden können, sehr nach verwandt und wahrscheinlich mit ihnen kausal verbunden.

3. Durch elektrische Reizung der Formatio reticularis mesencephali werden manche Neurone im Corpus geniculatum laterale und im visuellen Cortex aktiviert und andere gehemmt. Solche Reizung ändert aber nicht die Spontanentladungsfrequenz von ungefähr der Hälfte der Einzelneuronen dieser zwei Strukturen, noch die Entladung der retinalen Ganglienzellen. Die Wirkung von Reticularisreizung auf das visuelle System gleicht gewöhnlich der des Lichtes, d. h., solche Neurone, die bei Reizung der Formatio reticularis aktiviert werden, zeigen auch Aktivierung auf Licht, während die, die von Licht gehemmt werden, auch durch Reticularisreizung gehemmt werden. Reizung der Formatio reticularis verwandelt die sich gewöhnlich rhythmisch gruppierende Spontanaktivität der Genuculatumneuronen in eine unregelmässige und scheinbar statistisch zufällige Entladungsform.

4. Reizung der Formatio reticularis verstärkt meistens die Lichtreizreaktionen der Neurone im Thalamus und in der Hirnrinde. Diese Verstärkung kann statistisch bestätigt werden in den Zellenreaktionen der Area striata auf Lichtblitze mit vorhergehendem Reticularisreiz.

5. Diese Ergebnisse werden in Beziehung gebracht zu Kenntnissen über spezifische Reaktionen von visuellen Neuronen und über die Funktion des unspezifischen Reticularsystems. Es wird ausgeschlossen, dass die Effekte der experimentellen Reticularisreizung auf spontane und lichtinduzierte Entladung der visuellen Neuronen der Ausdruck von retikulären Einflüssen sind, die normalerweise die spezifische Aktivität des visuellen Systems modulieren. Es wird vorgeschlagen, dass solche Einflüsse durch Fasern vermittelt werden, die von retikulären Neuronen zu Neuronen des Genuculatum laterale, und

wahrscheinlich auch zu Korticalen Neuronen, ziehen. Diese Einflüsse sind vermutlich verantwortlich für die Fazilitation der neuronalen Reaktionen, auf denen die zentrale Darstellung des visuellen Kontrasts beruht.

6. Die Effekte der Reticularaktivierung auf Neurone des visuellen Systems können vielleicht als Modell für Reticulareinflüsse auf alle spezifische Sinnesysteme betrachtet werden. Diese Einflüsse dürften die neurophysiologische Grundlage bestimmter Prozesse sein, die im Wachzustand vorkommen, besonders während der zentralen Kontrolle von Wahrnehmungen im Zustande der Aufmerksamkeit.

Résumé

Des enregistrements unicellulaires ont été effectués par microélectrode dans la bandelette optique, le corps genouillé externe et l'aire corticale striée chez le lapin. Par une méthode spéciale développée par l'auteur, les effets d'une stimulation lumineuse de la rétine et d'une stimulation électrique de la formation réticulée mésencéphalique sur l'activité unitaire dans le système visuel ont été étudiés chez des animaux éveillés. Les résultats obtenus et les conclusions tirées peuvent être résumés comme suit:

1. L'analyse des réactions à la lumière permet de classer les neurones visuels en plusieurs types ou catégories fonctionnelles. Deux systèmes fondamentaux d'unités ayant des fonctions réciproques et antagonistes —le système "on" et le système "off"—, peuvent être identifiés à tous les niveaux des voies optiques. Le système "on" est probablement responsable de la transmission et de l'intégration de l'information sur les zones éclairées du champ visuel et le système "off" sur les zones sombres.

2. La réponse globale des unités centrales à un éclair brillant et bref montre une succession caractéristique de fréquences de décharge. Ces diverses fréquences sont étroitement liées, probablement de façon causale, aux ondes principales qui composent les potentiels évoqués, lesquels peuvent être enregistrés dans les structures visuelles du cerveau avec des électrodes ordinaires.

3. La stimulation électrique de la formation réticulée mésencéphalique provoque l'excitation de certains neurones et l'inhibition d'autres neurones dans l'aire corticale striée ainsi que dans le corps genouillé externe; elle ne modifie pas cependant l'activité spontanée d'à peu près la moitié des unités de ces deux structures, pas plus qu'elle ne change l'activité des cellules ganglionnaires de la rétine. L'effet de la stimulation de la formation réticulée sur les neurones des portions centrales du système visuel imite en général celui de la lumière, c'est à dire que les unités activées par la lumière le sont aussi par la stimulation réticulée, tandis que celles qui sont inhibées par la lumière sont pareillement inhibées par la stimulation réticulée. Les stimuli réticulés transforment l'activité spontanée des neurones du corps genouillé, ordinairement organisée en groupes rythmiques de décharges, en trains d'impulsions survenant irrégulièrement et apparemment de façon aléatoire.

4. Dans le thalamus aussi bien que dans le cortex, la stimulation réticulée augmente habituellement les réponses neuroniques à la lumière. Cette potentiation peut être vérifiée statistiquement par les histogrammes de fréquence

de décharge d'unités corticales de l'aire striée au cours de la réaction de ces unités à un éclair précédé par un stimulus électrique réticulé.

5. Ces résultats sont examinés à la lumière des faits connus sur les réactions neuroniques spécifiques dans le système visuel et sur la fonction du système réticulé activateur ascendant. Il est conclu que les effets d'une stimulation réticulée artificielle sur les décharges spontanées et provoquées des neurones visuels sont l'expression d'influences réticulées qui normalement modulent l'activité spécifique du système visuel. Il est postulé que de telles influences sont exercées par des fibres de neurones réticulées sur les neurones du corps genouillé externe et probablement aussi sur ceux de l'aire corticale striée. Le rôle physiologique possible de ces influences est discuté; elles sont peut-être responsables de la facilitation des réactions neuroniques dont dépend la représentation centrale du contraste visuel.

6. Les effets observés de l'activation d'origine réticulée sur les neurones du système visuel offrent probablement un modèle des influences réticulées sur n'importe quel système sensoriel spécifique. Ces influences peuvent être la base neurophysiologique de certains processus de l'état de vigilance, particulièrement en rapport avec le contrôle central des sensations au cours de l'attention.

BIBLIOGRAFÍA

- AHLENSTIEL, H. (1949): Der Weckblitz als hypnagoge Vision. «Nervenarzt», 20: 124-127.
- AKIMOTO, H., y O. CREUTZFELDT (1958): Reaktionen von Neuronen des optischen Cortex nach elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern. «Arch. Psychiat. Nervenkrank.», 196: 494-519.
- ANDERSEN, P., y J. C. ECCLES (1962): Inhibitory phasing of neuronal discharge. «Nature», 196: 645-647.
- ARDEN, G. B., y U. SODERBERG (1961): The transfer of optic information through the lateral geniculate body in the rabbit. En: «Sensory Communication», compilado por W. A. Rosenblith. Nueva York, M. I. T. Press and Wiley, pp. 521-544.
- ARDEN, G. B. (1963): Types of response and organization of simple receptive fields in cells of the rabbit's lateral geniculate body. «J. Physiol.», 166: 449-467.
- BAUMGARTNER, G. (1955): Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach Lichtblitzen. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 261: 457-469.
- BAUMGARTNER, G., y P. HAKAS (1962): Die Neurophysiologie des simultanen Helligkeitskontrastes. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 274: 489-510.
- BREMER, F. (1958): Cerebral and cerebellar potentials. «Physiol. Rev.», 38: 357-388.
- BREMER, F., y N. STOUPEL (1959): Facilitation et inhibition des potentiels évoqués corticaux dans l'éveil cérébrale. «Arch. int. Physiol.», 67: 240-275.
- BRINDLEY, G. S. (1960): Physiology of the Retina and the Visual Pathway. Londres, Arnold.
- BRODAL, A., y G. F. ROSSI (1955): Ascending fibers in brain stem reticular formation of cat. «A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.», 74: 68-87.

- BRODAL, A. (1957): The Reticular Formation of the Brain Stem. Edimburgo, Oliver & Boyd.
- CREUTZFELDT, O., y H. AKIMOTO (1958): Konvergenz und gegenseitige Beeinflussung von Impulsen aus der Retina und den unspezifischen Thalamuskernen an einzelnen Neuronen des optischen Cortex. «Arch. Psychiat. Nervenkrank.», 196: 520-538.
- DODT, E. (1956): Centrifugal impulses in rabbit's retina. «J. Neurophysiol.», 19: 301-307.
- DUMONT, S., y P. DELL (1960): Facilitation réticulaire des mécanismes visuels corticaux. «EEG. Clin. Neurophysiol.», 12: 769-796.
- FUSTER, J. M. (1958): Effects of stimulation of brain stem on tachistoscopic perception. «Science», 127: 150.
- FUSTER, J. M., y R. F. DOCTER (1962): Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits with chronically implanted electrodes. «J. Neurophysiol.», 25: 324-336.
- FUSTER, J. M., y A. A. UYEDA (1962): Facilitation of tachistoscopic performance by stimulation of midbrain tegmental points in the monkey. «Experimental Neurology», 6: 384-406.
- FUSTER, J. M., y O. CREUTZFELDT (1963): Intracelluläre Ableitungen von Neuronen des visuellen Cortex und des Corpus geniculatum laterale beim Kaninchen. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 278: 67-68.
- FUSTER, J. M., y A. HERZ y O. CREUTZFELDT (1965): Interval analysis of cell-discharge in spontaneous and optically modulated activity in the visual system. «Arch. ital. Biol.», 103: 159-177.
- GÁLVEZ, J., J. ASTRUC y F. REINOSO-SUÁREZ (1962): Influencia de la aplicación local de midriáticos y coagulaciones en subtálamo sobre la amplitud de la onda "b" del electroretinograma. «Bol. Inst. Estud. Méd. Biol., Méx.», 20: 13-19.
- GRANIT, R. (1950): The organization of the vertebrate retinal elements. «Ergebn. Physiol.», 46: 31-70.
- GRANIT, R. (1955): Centrifugal and antidromic effects on ganglion cells of the retina. «J. Neurophysiol.», 18: 388-411.
- GRANIT, R. (1956): Receptors and Sensory Perception. New Haven, Yale Univ. Press.
- GRÜSSER, O.-J., y C. RABELO (1958): Reaktionen retinaler Neurone nach Lichtblitzen. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 265: 501-525.
- GRÜSSER, O.-J., y G. SAUR (1960): Monoculare und binoculare Lichtreizung einzelner Neurone im Genuculatum laterale der Katze. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 271: 595-612.
- HERNÁNDEZ-PEÓN, R., H. SCHERRER y M. VELASCO (1956): Central influences on afferent conduction in the somatic and visual pathways. «Acta neurol. latinoamer.», 2: 8-22.
- HERNÁNDEZ-PEÓN, R., C. GUZMÁN-FLORES, M. ALCARAZ y A. FERNÁNDEZ-GUARDIOLA (1957): Sensory transmission in visual pathway during «attention» in unanesthetized cats. «Acta neurol. latinoamer.», 3: 1-8.
- HERZ, A., y J. M. FUSTER (1964): Über die Wirkung von Barbituraten und Amphetamin auf die Entladungstätigkeit corticaler Neurone. Naunyn Schmiedeberg's Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 249: 146-161.
- HORN, G. (1960): Electrical activity of the cerebral cortex of the unanesthetized cat during attentive behavior. «Brain», 83: 57-76.

- HUBEL, D. H., y T. N. WIESEL (1959): Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. «J. Physiol.», 148: 574-591.
- HUBEL, D. H. (1960): Single unit activity in lateral geniculate body and optic tract of unrestrained cats. «J. Physiol.», 150: 91-104.
- HUBEL, D. H., y T. N. WIESEL (1962): Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. «J. Physiol.», 160: 106-154.
- JASPER, H. H. (1954): Functional properties of the thalamic reticular system. En: «Brain Mechanisms and Consciousness», compilado por J. F. Delafresnaye. Oxford, Blackwell, pp. 374-395.
- JOUVET, M. (1962): Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. «Arch. ital. Biol.», 100: 125-206.
- JUNG, R., y G. BAUMGARTNER (1955): Hemmungsmechanismen und bremsende Stabilisierung an einzelnen Neuronen des optischen Cortex. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», 261: 434-456.
- JUNG, R., O. CREUTZFELDT y O.-J. GRÜSSER (1957): Die Mikrophysiologie kortikaler Neurone und ihre Bedeutung für die Sinnes- und Hirnfunktionen. «Dtsch. med. Wschr.», 82: 1050-1059.
- JUNG, R. (1961): Neuronal integration in the visual cortex and its significance for visual information. En «Sensory Communication», compilado por W. A. Rosenblith. Nueva York, M.I.T. Press and Wiley, pp. 627-674.
- KUFFLER, S. W. (1953): Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. «J. Neurophysiol.», 16: 37-68.
- LI, O. H., y H. JASPER (1953): Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. «J. Physiol.», 121: 117-140.
- LINDSLEY, D. B. (1952): Psychological phenomena and the electroencephalogram. «EEG Clin. Neurophysiol.», 4: 443-456.
- LIVINGSTON, R. B. (1959): Central control of receptors and sensory transmission systems. En: «Handbook of Physiology», Sec. 1, Vol. 1. Washington, Physiol. Soc., pp. 741-760.
- MAGOUN, H. W. (1952): An ascending reticular activating system in the brain stem. «A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.», 67: 145-154.
- MORUZZI, G., y H. W. MAGOUN (1949): Brain stem reticular formation and activation of the EEG. «EEG Clin. Neurophysiol.», 1: 455-473.
- PI SUÑER, A., y S. PI SUÑER (1962): Fisiología Humana. Madrid. Paz Montalvo, vol. II, 1048-1059.
- RAMÓN Y CAJAL, S. (1904): Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados. Madrid. Moya.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1961): El sistema reticular ascendente de activación. Desarrollo de su escalón diencefálico en el hombre y estudio experimental en el gato. Madrid. C.S.I.C.
- REINOSO-SUÁREZ, F., y J. M. FUSTER (1961): Effects of subcortical lesions on the potentials evoked in the visual pathway by light stimuli and geniculate shock. «Fifth internat. cong. of electroenceph. clin. neurophysiol.». Amsterdam, Excerpt. Med. Found. pp. 215-216.
- REINOSO-SUÁREZ, F. (1962): Consideraciones sobre las bases anatomofisiológicas del control de las sensaciones a la luz de las modificaciones que sufren los potenciales evocados en las vías visual y auditiva tras lesiones subcorticales. «Rev. Med. Univ. Navarra», 6: 203-216.

- REINOSO-SUÁREZ, F., y J. M. FUSTER (1963): Respuestas repetitivas en vías visuales tras lesiones en formación reticular subtalámica y mesencefálica. «Rev. Med. Univ. Navarra», 12: 1-11.
- ROSSI, G. F., y A. ZANCHETTI (1957): The brain stem reticular formation. «Arch. ital. Biol.», 95: 199-435.
- SAWYER, C. H., J. M. EVERETT y J. D. GREEN (1954): The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. «J. Comp. Neurol.», 101: 801-824.
- SCHEIBEL, M. E., y A. B. SCHEIBEL (1958): Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core. En: «Reticular Formation of the Brain», compilado por H. H. Jasper y colab. Boston, Little, Brown. pp. 31-55.
- SEGUNDO, J. P., R. ARANA, J. D. FRENCH (1955): Behavioral arousal by stimulation of the brain stem in the monkey. «J. Neurosurg.», 12: 601-613.
- STERIADE, M., y M. DEMETRESCU (1960): Unspecific systems of inhibition and facilitation of potentials evoked by intermittent light. «J. Neurophysiol.», 23: 602-617.
- VIERNSTEIN, L. J., y R. G. GROSSMAN (1961): Neural discharge patterns in the transmission of sensory information. En «Information Theory», compilado por Butterworths (edit.). Belfast, University Press, pp. 252-269.

ESTUDIO DE CONTACTOS ESPECIALES ENTRE MITOCONDRIAS OBSERVADOS EN LA GLÁNDULA SUPRARRENAL DE UN PACIENTE CON SÍNDROME DE CUSHING*

POR

F. GARCÍA-ALVAREZ

Introducción

EN la presente comunicación tratamos de describir contactos especiales entre mitocondrias que hemos observado en las células de una corteza suprarrenal hiperplasiada, que fue extirpada a un enfermo adulto que padecía Síndrome de Cushing. Más adelante haremos una descripción completa de los hallazgos obtenidos en el estudio total de esta glándula, ya que aquí nos vamos a limitar al exclusivo de las formaciones intermitocondriales.

ROBERTSON (1958 y 1961) ha descrito la formación de la por él llamada «External compound membrane», que se realiza mediante la reunión de dos membranas sencillas a lo largo de sus superficies extracelulares. Se trata de un principio general de constricción biológica, que se observa, sobre todo, en las células de Schwamm, pero que también ha sido observado en otras células de distintos tejidos y órganos (PETERS, 1962).

La reunión de membranas sencillas a lo largo de su superficie citoplasmática se realiza en las vainas de mielina del Sistema Nervioso Periférico (ROBERTSON, 1959) y en el Sistema Nervioso Central (PETERS, 1960 y 1961).

La membrana de los distintos organoides celulares muestra también el mismo principio de formación: por la conjunción de dos líneas os-

* Trabajo efectuado con la ayuda de una beca de la Fundación Juan March. Instituto Anatómico de la Universidad de Bonn (Prof. Tonutti).

curas de aproximadamente 20 Å de anchura, separadas por un espacio intermedio de aproximadamente 35 Å.

A pesar de ello, todavía no ha sido descrita sistemáticamente la formación de membranas compuestas mediante la formación de las membranas sencillas de dos orgánoides celulares vecinos y en ningún caso la formación de una línea de condensación entre los mismos, como sucede en el caso que nos ocupa.

Material y métodos

El material procede, como ya hemos dicho, de una glándula suprarrenal hiperplasiada, que fue extirpada a un enfermo adulto que padecía síndrome de Cushing. Inmediatamente de su extracción fue fijado con una solución de ácido ósmico al 1 %. La deshidratación se realizó en acetonas al 30, 50, 70, 90 y 100 %, por inmersión de 45 minutos en cada uno. Con el fin de aumentar el contraste electroenmicroscópico, habíamos agregado a la solución acetónica al 70 % un 1 % de ácido fosfowolfrámico y un 0'5 % de acetato de uranio. Previamente a la inclusión tratamos el material por soluciones de vestopal al 25, 50, 75 y 100 % en acetona, durante dos horas por cada solución. A continuación se introdujo cada uno de los pequeños bloques en una cápsula de gelatina con vestopal, iniciador y activador, y se los llevó a una estufa de temperatura constante a 60 grados, donde permanecieron 48 horas. Los cortes se hicieron de 200 Å de espesor con el ultramicrotomo sueco «LKW» y fueron electronmicrografiados con el microscopio electrónico «Elmiscop I» de la casa Siemens.

Descripción de los hallazgos

La gran mayoría de las mitocondrias son de tipo tubular. En algunas células hay predominio de los segmentos alargados sobre los segmentos redondeados de los tubuli. Una parte de las estructuras interiores está constituida por crestas. Los tubuli se encuentran, la mayoría de las veces, en apretados paquetes que forman figuras circulares (fig. 4).

Estas mitocondrias con estructuras interiores circulares, suelen tener una longitud de varias micras y un espesor de una a dos micras. Precisamente son estas grandes mitocondrias las que con frecuencia se ponen en contacto por uno de sus lados, dando lugar a la formación

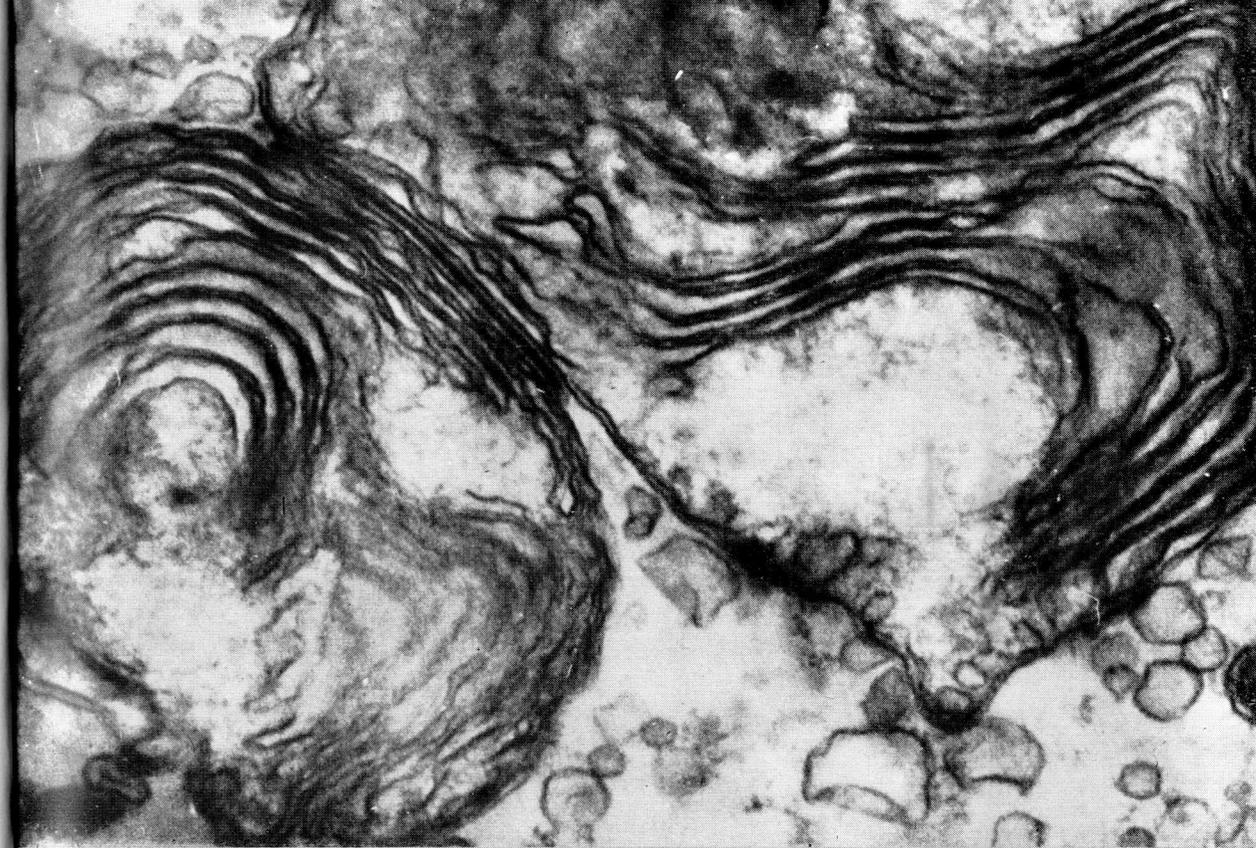


FIG. 1 ($\times 70.000$)

de estas zonas especiales de contacto, cuyo estudio nos ocupa (figs. 1, 2 y 3).

Existe una «línea de condensación» a lo largo de toda la membrana externa que se pone en contacto con la membrana vecina, cuyo espesor, de unos 175 Å, es doble que el de las membranas sencillas del condriolema. Se puede observar cómo la línea de condensación y la membrana externa del condriolema están separadas por una superficie clara intermedia de unos 75 Å de anchura (figs. 1, 2 y 3).

La línea oscura de condensación termina en un segmento final libre, que se introduce en la matriz citoplasmática por el ángulo formado entre las dos mitocondrias vecinas (figs. 1, 2 y 3).

Ocasionalmente se encuentra en las inmediaciones de este segmento final libre una vesícula, perteneciente al sistema vesiculotubular, de las muchas que existen en el protoplasma (fig. 2). No pudimos encontrar, de manera totalmente segura, a grandes aumentos, continuidad alguna entre las membranas de la vesícula citoplasmática y la «línea de condensación».

En algunas zonas de contacto se encuentra dentro del ángulo de separación citado, una formación pequeña, fuertemente osmíofila, del

mismo espesor que la línea de condensación intermitocondrial (figs. 1 y 3). La situación de la formación podría indicar una posible continuación de la «línea de condensación».

Discusión

No hemos podido encontrar descritas en la literatura zonas de contacto entre mitocondrias vecinas con formación de una «línea de condensación», como es el caso de nuestros hallazgos. Inclusive en algunos casos en que las mitocondrias están colocadas muy juntas unas a

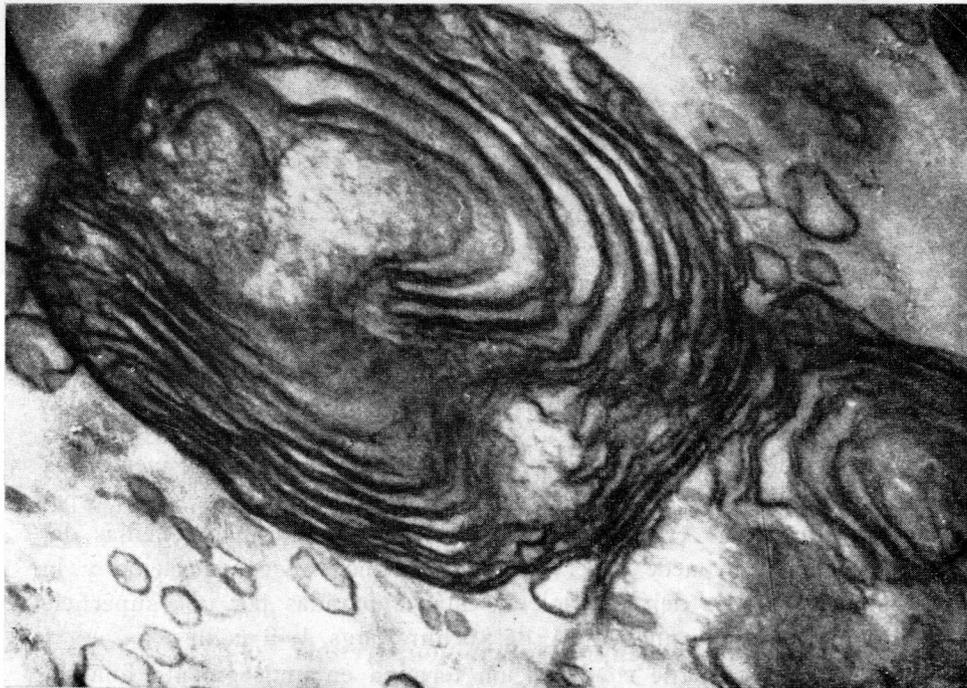


FIG. 2 ($\times 70.000$)

otras, debido a un gran número, como ocurre en la grasa parda, o debido a su especial disposición, como ocurre en el tejido muscular estriado, faltan las descripciones de «líneas de condensación». Tampoco nosotros las habíamos observado en nuestro trabajo anterior sobre «Suprarrenales en el Síndrome de Conn» (CERVÓS, GARCÍA ALVAREZ y otros, 1965).

Debido a esta falta de referencias en la literatura hemos de circunscribirnos a la discusión de nuestros propios hallazgos. Después haremos

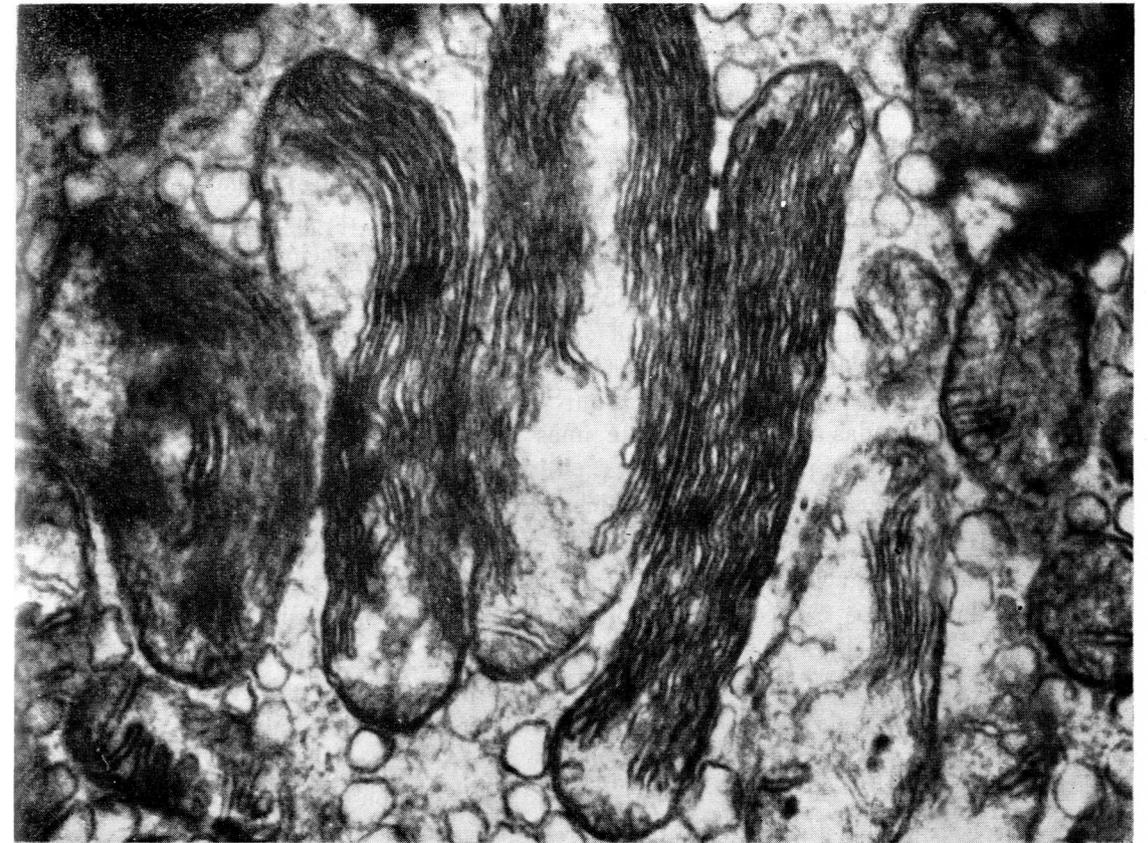


FIG. 3 ($\times 62.000$)

un ligero análisis de aquellas observaciones que pueden guardar alguna semejanza con las nuestras.

Las «líneas de condensación» no son formadas por los condriolemas, como puede verse claramente en nuestras electronenmicrografías (figs. 1, 2 y 3).

Como teoría de formación probable de estas «líneas de condensación», podría aceptarse la participación de estructuras situadas entre las mitocondrias que toman parte en la constitución de la zona de contacto. Ya que no existen formaciones similares en las células estudiadas, se debe de tratar de estructuras transformadas.

La comprobación de que las «líneas de condensación» existen siempre entre grandes, y a veces como hinchadas, mitocondrias, hace pensar en un posible apastamiento de estructuras citoplásmicas. No es de suponer que sea la consecuencia de un artefacto, ya que no todas las mitocondrias que toman parte en la formación de estas especiales zonas de contacto dan signos de alteraciones estructurales. Algunas veces, las estructuras mitocondriales interiores están situadas muy juntas unas a otras, lo que hablaría igualmente en contra de una simple tumefac-

ción (fig. 3). También aquellas mitocondrias en las que pudiera suponerse una inflamación, muestran tal ordenación y conservación internas que, en caso de existir una inflamación, habría de ser en pequeño grado. Tampoco hemos encontrado «líneas de condensación» entre mitocondrias en las que se pudiera diagnosticar con toda seguridad una inflamación.

Todo habla en favor de que se trate de un proceso realizado «intra vitam». En la figura 4 se observan Sacculi y Vesiculae entre mitocondrias colocadas muy densamente unas junto a otras. Estos elementos podrían ser comprimidos en un rapidísimo crecimiento de las mitocondrias, con gran aumento de volumen de las mismas.

En las fracciones mitocondriales obtenidas por homogeneización y ultracentrifugación de las mismas, se encuentran numerosas zonas de contacto entre mitocondrias vecinas, pero en ellas se puede comprobar siempre, sin lugar a duda alguna, la independencia de las membranas de cada elemento simple y nunca se dan «líneas de condensación».

WODENBERGER y SCHULZE (1961) han descrito mitocondrias gigantes, de hasta diez micras de largo, en el músculo cardíaco de perros que padecían estenosis de aorta. Según la opinión de estos autores, proceden de la fusión de mitocondrias más pequeñas. Tampoco forman «líneas de condensación».

En diversos trabajos sobre las células de revestimiento de la mucosa gástrica (MERRIAN y KOCH, 1960; VIAL y ORREGO, 1960; GUSEK, 1961; SEDAR, 1961; ITO y WINCHESTER, 1963), se encuentran frecuentes zonas de contacto entre mitocondrias. En las figuras de estos trabajos no siempre se pueden reconocer netamente los detalles de estas zonas de contacto; a pesar de ello, tenemos la impresión de que tampoco aquí existen líneas de condensación y en todo caso los autores no las describen.

PEASE (1962) muestra con toda claridad zonas de contacto intermitocondriales producidas mediante la acumulación de mitocondrias de los bastones de la retina de gato. La membrana exterior del condriolema se parece a un cordón con prominencias redondeadas colocadas simétricamente a ambos lados del mismo. Pero entre las membranas de las mitocondrias vecinas existe siempre un espacio intermedio de unos 125 Å.

La división transversal de una mitocondria en las células hepáticas de salamandra mostradas por DAVID (1962), no permite reconocer, a pesar de sus semejanzas con nuestros hallazgos, una línea de condensación. Además, el que nuestras «líneas de condensación» se hallen

siempre situadas entre mitocondrias grandes, habla en contra de la posibilidad de estar formadas en procesos de división.

DAVID y KETTLER (1961) describen en el hígado de ratas envenenadas con amonio, una forma de degeneración mitocondrial con láminas largas paralelas, muy parecidas a algunas mitocondrias observadas por nosotros, cuyas láminas interiores se han ordenado paralelas con relación a su eje mayor (fig. 3). Los abundantes puntos de contacto entre mitocondrias degeneradas vecinas muestran una especie de «líneas de



FIG. 4 ($\times 40,000$)

condensación», no descritas por los autores y de las cuales no muestran imágenes a grandes aumentos. A pesar de ello, se puede ver que estas «líneas de condensación» están formadas por el retículo endoplasmático, lo que las diferencia de las halladas por nosotros.

Es de tener en cuenta también la observación de LEVER (1956), que describe mitocondrias con condriolema polilaminar en la corteza suprarrenal de cobayas tratados con ACTH. Las laminillas ocupan con fre-

cuencia solamente una parte del perímetro mitocondrial y dan con ello imágenes parecidas a las observadas por nosotros.

En nuestro material existen también mitocondrias con condriolema polilaminar, por lo tanto las «líneas de condensación» se podrían atribuir a contactos entre esta clase de mitocondrias.

Summary

Special contacts of mitochondria have been observed in the adrenal gland of a patient with Cushing syndrome. It is referred to the «condensating lines», which are formed by structures itself in state of transformation. Electronmicrography 1, 2 and 3.

Zusammenfassung

Man studiert die besonderer Kontakte der Mythokondrien in der Nebennierenrinde eines Patienten mit Cushing-Syndrome. Das bezieht sich auf die genannten Kondensationslinien, die sich nicht vom Kondriom bilden, sondern von eigenen Strukturen im Transformationszustand. Elektromicrografie, 1, 2 u. 3.

Résumé

On étudie les contacts spéciaux des mitochondries observés dans la glande suprarenale chez un patient ayant les syndromes de Cushing. Ceci se rapporte à ce qu'on appelle lignes de condensation qui ne sont pas formées par le condrioleme, mais par des structures propres en état de transformation. Electronmicrographie 1, 2 et 3.

BIBLIOGRAFÍA

- CERVÓS-NAVARRO, TONUTTI, GARCÍA ALVAREZ, BAYER und FRITZ (1965): Elektronenmikroskopische Befunde an zwei Adenomen d. Nebennierenrinde. «Endokrinologie», Bd. 49, Heft. 1-2, 35.
- DAVID, H., und L. H. KETTLER (1961): Degeneration von Lebermitochondrien nach Amonium-Intoxikation. «Ztschr. Zellforsch.», 53, 857.
- DAVID, H. (1962): Zur Mitochondrienneubildung in den Leberzellen des Feuersalamanders. «Ztschr. Zellforsch. Mikr. Anat.», 57, 567.
- GUSEK, W. (1961): Zur Ultramikroskopischen Cytologie der Belegzellen in der Magenschleimhaut des Menschen. «Ztschr. Zellforsch.», 55, 790.
- ITO, S., and WINCHESTER (1963): The fine structure of the gastric mucosa in the bat. «Journal of Cell Biology», 16, 541.
- LEVER, J. D. (1956): Physiologically induced changes in adrenocortical mitochondria. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», Vol. 2, Suppl. 4, 313.

- MERRIAN, R. W., and W. E. KOCH (1960): The relative concentration of solids in the nucleolus. Nucleus and Cytoplasm of the Developing Nerv Cell of the Chick. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 7, 151.
- PEASE, D. C. (1962): Demonstration of a highly ordered pattern upon a mitochondrial surface. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 15, 385.
- PETERS, A. (1960): The formation and structure of myelin sheaths in the Central Nervous System. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 3, 431.
- PETERS, A. (1962): Plasma membrane contacts in the central Nervous System. «Journal of Anatomy», 96, 237.
- ROBERTSON, J. D. (1958): Structural alterations in the nerve fibres produced by hypotonic solutions. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytol.», 4, 356.
- ROBERTSON, J. D. (1961): The unit Membrane. Electron Microscopy in Anatomy. Edward Arnold Ltd. London.
- ROBERTSON, J. D. (1959): The ultrastructure of Cell Membranes and their Derivatives in the Structure and Function of subcellular Components. «Cambridge University Press». London-New York.
- SEDAR, A. W. (1961): Electron Microscopy of the oxintic Cell in the gastric glands of the bullfrog (Rana Catesbiana). 1. The non-acid-secreting gastric mucosa. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 9, 1.
- VIAL, J. D., and H. ORREGO (1960): Electronmicroscope observations on the fine structure of parietal cells. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 7, 367.
- WODENBERGER, A., and W. SCHULZE (1961): Mitochondrial alterations in the myocardium of dogs with aortic stenosis. «Journal of Biophys. and Biochem. Cytology», 10, 285.

**APORTACIONES A LAS TRANSFORMACIONES
DEL SUBSTRATO HIPOFISARIO**

**(LA VASCULARIZACIÓN, LA REACCIÓN TISULAR Y LA CAPACIDAD
REGENERATIVA EN EL GATO FRENTE A LAS COAGULACIONES
ESCALONADAS A LO LARGO DEL PEDÍCULO GLANDULAR)**

POR

A. BARCELONA

TOMANDO como base el concepto de «Capacidad de adaptación» de SELYE (1948), fundado en las transformaciones progresivo-regresivas del substrato suprarrenal, encontradas experimentalmente bajo la acción de stress, TONUTTI (1951, 1953 y 1954) perfiló el concepto de «Transformaciones progresivo-regresivas del substrato endocrino», desarrollado a lo largo de sus trabajos de investigación antes citados. Posteriormente sus discípulos ampliaron a otras glándulas este concepto de «transformaciones»; así: MUSCHKE (1953) estudió las transformaciones progresivo-regresivas en el substrato testicular, y KRÁCHT (1953) las transformaciones del substrato tiroideo, sometido a stress psíquicos y a frígore.

A partir de 1954 son numerosos los trabajos publicados en nuestro país sobre estos problemas (ESCOLAR, 1955, 1956 y 1959; SMITH, J. M., 1958; GONZÁLEZ CARRASCOSA, 1958; AMAT, P., 1962; etc.), poniendo de manifiesto el papel primordial de la hipófisis en la aparición de estas transformaciones del substrato endocrino.

En la hipófisis la intensidad de las modificaciones puede variar: desde manifestaciones apenas perceptibles, como son los cambios de la distribución de la neurosecreción, debidos a la influencia del stress (LÓPEZ ALANIS, 1958; AMAT, P., 1962), hasta profundísimas manifestaciones producidas por la estereotaxis infundibular, tanto de carácter degenerativo-regenerativo o cicatricial.

Tal es el estado actual del concepto de «Transformaciones del substrato endocrino», orientado hacia la hipófisis, que nos sirvió de incen-

tivo. Sobre ello fuimos precisando bases bibliográficas más concretas, a propósito de la vascularización, reacción tisular y capacidad de regeneración, siempre dentro del criterio de «Transformaciones del substrato».

Vascularización

Por su especial importancia limitaremos su estudio, más que a los vasos aferentes y eferentes, al dispositivo vascular en forma de «sistemas portas». Fueron POPA y FIELDING (1930) y POPA (1937-1938) los primeros que demostraron los «portas superficiales». Después NOWAKOWSKY (1951) y SPATZ (1951) ponen de manifiesto portas en forma de horquilla, en la zona de contacto de la hipófisis proximal. Finalmente, ENGELHARDT (1956) demostró comunicaciones capilares, en la región de la hipófisis distal. Quedando de esta forma establecidos tres sistemas portas, confirmados por investigaciones posteriores (DIEPEN, 1962, y SMITH, V., 1962 y 1963), cuyo resumen lo exponemos así:

Los sistemas portas

En el seno de la adenohipófisis, y especialmente en las zonas de contacto sin barreras neurohipofisarias (principalmente «pars infundibular»), las ramificaciones arteriales y venosas están unidas por un sistema de capilares de características peculiares, que en atención a sus posibles funciones se les conoce con el nombre de «sistemas portas». Según la morfología en su punto de partida, los distinguimos en:

Directos. — Lanzados desde la red del «pars infundibular» y sin grandes curvaturas, comunicando con el lóbulo anterior de la adenohipófisis. A éstos pertenecen los clásicos «sistemas porta superficiales» de POPA y FIELDING (1930), que ocupan la parte más superficial del «pars infundibular», desde la eminencia media («median eminence» de los anglosajones), hasta el tallo hipofisario, reapareciendo de nuevo en la parte más anterior y superficial del lóbulo anterior de la adenohipófisis. En las preparaciones inyectadas con tinta china es posible apreciar este sistema, mirando con la ayuda de una lupa.

Indirectos. — Desde la misma red del «pars infundibular» pero formando horquillas pequeñas que llegan hasta la zona «externa del infundibulum», y después se lanzan a la parte central del lóbulo anterior. También están las horquillas grandes, que llegan hasta la «zona interna» del infundibulum y después se lanzan a la parte profunda de la adenohipófisis.

Estas tres formaciones vasculares se encuentran superpuestas en el gato, desde el pars infundibular adenohipofisario y su zona de contacto neuroadenal. Esta zona de contacto está constituida, por un lado, por las formaciones adenales del «pars infundibular», y por otro lado, por la zona más externa de la porción ventral del infundibulum hipofisario, o sea la «zona externa de Spatz». Esta zona, debido a los citados vasos, es conocida en la literatura anatómica como «área de los vasos especiales de Nowakowsky» (1951). A este nivel y sobre los vasos se organizan unos quimiorreceptores que captan el estado hormonal de la sangre circulante, según demuestran los trabajos de SPATZ (1951). De estos receptores parten dendritas que conducen la corriente nerviosa hacia sus cuerpos neuronales, situados en los núcleos infundibulares parvocelulares (núcleos tuberolaterales, principal de Cajal y dorsomedial de Legros-Clarke; ver DIEPEN, 1962). Por dentro de la «zona externa» está la «zona interna» de Spatz, constituida por los axones de las neuronas de los núcleos supraópticos y paraventriculares, que integran el tracto supraóptico hipofisario, cuyas terminaciones llegan al lóbulo posterior y liberan la neurosecreción. Con estos eslabones puede cerrarse un círculo de regulación neuroendocrina.

Vasos de circulación reversible

Comunican los sistemas vasculares de ambos lóbulos, permitiendo el paso de la sangre de uno a otro lóbulo en uno u otro sentido. Un sistema porta de este tipo se halla en la zona de «envolvimientos» (Umschlagszone de ROMEIS, 1940).

La dirección de la sangre en los vasos indicados es todavía asunto no resuelto. Mientras unos consideran definitivos los trabajos de WISLOCKI y KING (1936), comprobado después por GREEN y HARRYS (1949), que conceden un sentido descendente de la circulación portal, análogo al de los sistemas venosos, otros le conceden carácter de comunicaciones arteriovenosas, pudiendo la sangre circular en ambos sentidos, siendo determinado éste por las condiciones funcionales de los territorios hipofisarios que comunica.

Dichos tipos de portas fueron agrupados topográficamente en los siguientes sistemas:

- 1.º Sistema porta superficial (portas superficiales directos de Popa).
- 2.º Sistema porta medio (horquillas pequeñas y grandes de Nowakowsky).
- 3.º Sistema porta profundo (portas reversibles de la región de Romeis).

Estos tres sistemas portos parecen conservar individualidad funcional, hecho que a nuestro juicio explica en la mecánica regenerativa muchos fenómenos, lo cual nos sirve de incentivo en nuestro plan de trabajo, máxime no habiendo encontrado referencias concretas respecto a las neoformaciones vasculares en regenerados hipofisarios, tras estereotaxis infundibular.

Capacidad de regeneración hipofisaria

Desde las primeras coagulaciones del infundibulum hipofisario, realizadas por BUSTAMANTE y SPATZ (1942 y 1945) en gatos, es extraordinario hasta la fecha el número de comunicaciones sobre las transformaciones de la regeneración hipofisaria. Papel importante llenan los trabajos realizados en el Departamento de Anatomía de esta Facultad sobre algunos puntos concretos, como son: el substrato anatómico de la regeneración hipofisaria (ESCOLAR, SOLER, REINOSO, V. SMITH-AGREDA y AMAT, 1957; ESCOLAR, 1960); la vascularización hipofisaria (V. SMITH-AGREDA, 1962 y 1963); la neuronosecreción y sus zonas de localización (V. SMITH-AGREDA, 1955); la influencia de la castración en la capacidad de regeneración hipofisaria (ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA, 1957); los efectos de diversas hormonas en la tendencia a la regeneración (GONZÁLEZ CARRASCOSA, 1958); los aspectos de la tendencia regenerativa en el caso de la gestación (P. AMAT, 1962); etc.

Con ellos es posible realizar un esquema completo de la marcha de la regeneración hipofisaria tras la estereotaxis infundibular.

Proceso de regeneración hipofisaria

Cuando se seccionan los componentes del tallo hipofisario (con las técnicas apropiadas al caso), queda el cuerpo glandular aislado de sus conexiones nerviosas hipotalámicas, pero la desconexión vascular es más relativa. Entonces se producen una serie de manifestaciones reaccionales en los substratos anatómicos y funcionales, que para muchos ofrecen matices de regeneración hipofisaria.

Estas manifestaciones tienen un aspecto y evolución peculiar para cada uno de los fundamentales componentes de la hipófisis, la neurohipófisis y la adenohipófisis, conservando todo una cierta relación.

a) Regeneración del tracto supraóptico-hipofisario (neurohipófisis)

Tratándose de la sección de un axón neuronal, acontecen los clásicos fenómenos «Wallerianos», o sea, degeneración del cabo distal y regeneración del proximal (CAJAL, 1914).

El cabo distal a la sección (lóbulo posterior) muestra disminución progresiva de las granulaciones Gomori-positivas, lo que se relaciona con la disminución de la neurosecreción. Desaparece también la estructura fibrilar del lóbulo posterior, por atrofia de las terminaciones nerviosas y manifiesta proliferación de los pituicitos, que como células gliales que son, engloban los restos celulares, terminando por reabsorción y desaparición del lóbulo (ESCOLAR, 1956; DIEPEN, 1962).

En el cabo proximal, después de una ligera y pasajera degeneración comienzan los fenómenos de regeneración, incrementándose la aparición de la sustancia Gomori-positiva en torno al cabo lesionado e inmediaciones, mostrando proliferación las neurofibrillas, que en su crecimiento progresivo toman contacto con elementos adenales (especialmente derivados del «pars infundibular», ricamente vascularizado), a los cuales primeramente infiltra; después forma redes entre cuyas lagunas se encuentran islotes de tejido adenal, siempre acompañados de cuerpos de Herring. En fase mucho más tardía, estas proliferaciones nerviosas llegan a ser compactas, formando verdaderos «órganos de sustitución» (DIEPEN, 1962), que, en definitiva, tienen semejanza con un nuevo lóbulo posterior. Algunos lugares de estas zonas muestran infiltración adenal, expresión de la citada interrelación neuroadenal.

b) Regeneración de la parte adenohipofisaria (lóbulo anterior)

Los trabajos de regeneración hipofisaria han puesto de manifiesto que las células más diferenciadas en sentido secretorio de la parte adenal, carecen por completo de capacidad de regeneración, y que ésta se efectúa con la invasión de células más jóvenes e indiferenciadas, que proceden de zonas especiales, llamadas «matrices de regeneración» (ESCOLAR, 1960). Representadas en el lóbulo intermedio y en el «pars infundibular» de la adenohipófisis. La proliferación celular de estas zonas infiltra el lóbulo anterior, a tiempo que va madurando funcionalmente, como lo demuestra su diferenciación tisular (ROMEIS, 1940). Así pues, el lóbulo intermedio y el «pars infundibular» adenohipofisario adquieren la categoría de germen embrionario, que del estado latente produce una proliferación abundante, cuando las necesidades de reposición son desencadenadas, en las destrucciones de la estereotaxis. Esta invasión celular infiltra pues la adenohipófisis por su parte más superior, en las inmediaciones de su pars infundibular, siendo este un rasgo muy característico (ESCOLAR, 1960).

En los regenerados hipofisarios es muy frecuente encontrar infartos vasculares, primeramente señalados por DANIEL y PRICHARD (1956) y confirmados por J. M. SMITH-AGREDA (1956). Pueden estar locali-

zados en las cercanías del foco de coagulación, producidos por la acción directa del calor, o en regiones alejadas de él (generalmente, la parte posterior y profunda de la adenohipófisis), siendo su mecanismo el de la trombosis a distancia. Unos y otros producen la necrosis del área correspondiente a su trastorno circulatorio, y su ulterior reorganización termina dando una cicatriz conjuntiva, que se suele llamar en estos trabajos «cicatriz de infarto».

Finalmente mencionaremos las conclusiones de los trabajos de ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA (1957), que ponen de manifiesto el efecto acelerador de la castración previa a la estereotaxis, produciendo una exacerbación de los signos regenerativos adenohipofisarios. Algunos tratamientos hormonales, como la progesterona, tienen un efecto similar (GONZÁLEZ CARRASCOSA, 1958).

Reacción tisular

Las células de la adenohipófisis muestran distinta apetencia frente a los colorantes acidobásicos, permitiendo a BENDA (1932) separar las células adenohipofisarias en dos grandes grupos: cromófogas y cromófilas. Después ROMEIS (1940) hace la separación de las células cromófilas en acidófilas, basófilas y neutrófilas, clasificación completada posteriormente en los trabajos de TONUTTI (1951, 1953 y 1954).

Así queda el siguiente resumen esquemático:

a) Células cromófogas

Se tiñen débilmente y no ostentan granulaciones; su situación es más bien ventral, no ofrecen actividad secretoria definida y son las más abundantes. Su misión parece ser el sufrir ulterior transformación que las convierta en células cromófilas (BENDA, 1932). Modernamente se les llama células gamma.

b) Células cromófilas

Según sus apetencias tintoriales se les clasifica en:

Células acidófilas. — Se tiñen por los colorantes ácidos (eosina), son las más numerosas, se consideran responsables de la secreción del S. T. H. Son también llamadas células alfa.

Células basófilas. — Son las más escasas (solamente representan el 10 %) y están en relación con la producción de hormonas gonadotróficas. También se les llama células beta.

Células neutrófilas. — Toman las dos clases de colorantes ácidos y básicos.

Con las tinciones corrientes, no se ponen de manifiesto las fases de mitosis en las células hipofisarias, pero han sido notadas con procedimientos especiales por COLLIN (1924) y MORATO (1939).

El concepto bibliográfico de los apartados anteriores debe concretarse así: tras la sección o coagulación de tallo hipofisario, se pueden producir manifestaciones de carácter regenerativo, que tienen su origen en la proliferación de dos matrices distintas. Una, en el cabo axónico proximal del tracto supraóptico hipofisario; la otra está en el lóbulo intermedio y pars infundibular adenohipofisario. Sobre este concreto esquema podemos intercalar más datos que nos sirven de referencia en el siguiente capítulo.

El problema y su planteamiento

Con todo lo expuesto en el capítulo anterior, nos damos cuenta de algunas transformaciones conocidas del substrato anatómico, como manifestaciones de regeneración hipofisaria tras estereotaxis. Queda también concretamente perfilado lo conocido referente a vascularización «portal hipofisaria» en condiciones fisiológicas; igualmente lo concerniente a las matrices de regeneración neural y adenal, así como las reacciones tisulares.

Entre los puntos fundamentales que esquematizan el planteo del problema de la regeneración hipofisaria, quedan diferentes lagunas y algunas de ellas podrían ser clave para dar lugar a un mejor conocimiento de la integración anatomofuncional del substrato hipofisario. Algunas de estas lagunas son presentadas en forma de interrogante, que correctamente razonadas van a centrar el problema directriz del presente trabajo experimental, para lograr las posibles respuestas en los tres grupos siguientes: a) capacidad de regeneración hipofisaria; b) la reacción tisular hipofisaria tras estereotaxis, y c) neoformación vascular portal, como reacción funcional a la estereotaxis.

A) Sobre la capacidad regenerativa hipofisaria

¿Puede haber «restitutio ad integrum» y en qué condiciones? Hay muchas bibliografías sobre el problema de la regeneración hipofisaria; en algunas de ellas se manifiesta haber obtenido regeneraciones completas, pero esto sólo se ha podido demostrar en animales inferiores (peces y anfibios), aun en casos de resección completa de la hipófisis (CHRIST, J. F., 1961; HERLANT-MEEWIS, 1961).

En cuanto a animales superiores y al caso concreto del hombre, la bibliografía existente desde las primeras comunicaciones de GAUP y SPATZ (1955), hasta los más recientes trabajos de ESCOLAR y col. (1960) en el gato, no se ha podido hablar nunca de «restitutio ad integrum», sino de un proceso proliferativo de las primeras semanas, para algunas zonas hipofisarias aisladamente. Sobre lo que ocurre después, nada dicen los autores citados; únicamente MARCO ANGULO (1964), en ratas, demuestra una fase avanzada donde los intentos regenerativos, expresados como proliferación de las matrices hipofisarias durante las primeras fases, acaban regresando finalmente (cuando la sección del tallo hipofisario ha sido completa y definitiva). Por lo tanto, la «restitutio ad integrum», en este caso por ejemplo, no es posible, pero, ¿hasta qué punto puede llegar cuando la sección no es completa? Esta pregunta podría quedar pendiente por lo tanto.

Concretando lagunas dentro de la pregunta anterior, podríamos formular: ¿Qué ocurre si destruimos el lóbulo posterior conservando el anterior? ¿Puede coagularse el lóbulo anterior dejando íntegro el posterior? ¿Puede destruirse estereotáxicamente el lóbulo posterior sin infartar al anterior? ¿Qué posibilidades de regeneración definitiva hay en la sección total del tallo hipofisario?

A ninguna de estas preguntas hemos encontrado contestación en la bibliografía consultada, a pesar de considerarlas elementales para todo el que investigue en estereotaxis hipofisaria, pretendiendo actuar en el tallo hipofisario. Mucho menos podemos decir todavía de las estereotaxis clínicas hipofisarias en el hombre, de las que no conocemos datos de autopsia, a pesar de las numerosas citas de indicaciones terapéuticas en el cáncer de mama y similares.

B) *Sobre la reacción tisular hipofisaria ante la estereotaxis*

Los antecedentes hasta la fecha proceden de los trabajos de ROMEIS (1940) y de los hallazgos de la patología clínica hipofisaria: adenoma acidófilo hipofisario que produce el gigantismo y la acromegalia. El adenoma basófilo, acompañado de hiperplasia suprarrenal, productor de la enfermedad de Cushing. La destrucción progresiva y total de la adenohipófisis que conduce a la caquexia de Simmonds. La hipofunción del lóbulo posterior con conservación del anterior que produce la diabetes insípida. El síndrome de Froelich o disfunción adenohipofisaria (SELYE, 1952). No se conoce propiamente reacción tisular en la estereotaxis, salvo algunas referencias de ESCOLAR (1960) que indican su existencia simplemente. Necesitamos, por lo tanto, proceder a un estu-

dio sistemático relacionando con aspectos degenerativos-regenerativos acontecidos en la hipófisis.

C) *Sobre la neoformación vascular "portal" como reacción hipofisaria*

¿Existe algún conocimiento de estas neoformaciones vasculares? No conocemos ningún trabajo sobre el particular, la bibliografía consultada sólo hace referencias a los «vasos portales» en estado normal. El «infarto» de los sistemas portales en la estereotaxis del tallo hipofisario, es indicado primeramente por PRICHART (1956), siendo confirmadas después por ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA (1957) en el gato, durante las primeras semanas que siguen a la estereotaxis. Las redes vasculares portales neoformadas compensando infartos, son pues uno de los principales supuestos a estudiar en este trabajo. Además, ¿podría conocerse qué diferencia hay en la reacción vascular cicatricial y la regeneración vascular hipofisaria de los sistemas portales? Tal es un matiz más a las consideraciones de la pregunta anterior.

Integración de los nuevos datos aportados hacia un mejor conocimiento de la organización y significado de los componentes hipofisarios

A este propósito la organización hipofisaria que regula la constelación endocrina fue expresada en el terreno anatómico, según el concepto de muchos autores (SELYE, 1946, y TONUTTI, 1951, 1953 y 1954, principalmente), aunque no se conocen transformaciones ocurridas en las matrices hipofisarias, cambios de la reacción tisular y portal vascular, bien en situaciones normales, crecimiento somatotrófico, luteinización, como en circunstancias de stress. Todo ello nos encamina a integrar en unidad el mayor número posible de estos conceptos.

Plan de trabajo experimental para conseguir los datos concretos deseados, y para integrarlos hacia un mejor conocimiento de la organización hipofisaria

El gato ofrece claras transformaciones hipofisarias a la coagulación estereotáxica, con relación a otros animales, ratas por ejemplo, que las muestran menos expresivas.

Con el equipo estereotáxico, así como con mapas topográficos para la coagulación estereotáxica del tallo hipofisario, nos hemos familiarizado y sistematizado. En este trabajo hemos introducido una pequeña variante en la técnica clásica de estereotaxis (ESCOLAR, 1951), para obtener «coagulaciones escalonadas» a lo largo del pedículo hipofisario, lo que se expone en el siguiente capítulo.

Los bloques hipotalámicos-hipofisarios son incluidos en celoidina, para conseguir integridad topográfica de todos los cortes seriados, los cuales son fácilmente teñidos por el método de Gomori, específico para la neuronosecreción, y el «Azán», para la reacción tisular. Algunos casos de experimentación son inyectados con tinta china, para poner de manifiesto el estado de los distintos sistemas portales, terminando con la reconstrucción estereométrica de las neoformaciones vasculares hipofisarias.

Otras zonas endocrinas, como genitales, suprarrenales y tiroides, nos sirven simplemente de control, siendo cortadas por congelación y coloreadas con hemalumbre.

Material y técnicas

Animal de experimentación

Se eligió el gato por las siguientes razones:

1.º El poder relacionar directamente los hallazgos de otros investigadores y, en especial, recoger la experiencia que sobre este animal se tiene en este Departamento, tanto en técnicas de estereotaxis como sobre las respuestas del substrato neuroendocrino.

2.º La posibilidad de ser transportables los resultados obtenidos en este animal, al hombre, por lo que se refiere a la superficie de contacto neurohipofisaria, en especial a nivel de los vasos especiales del «pars infundibular», ya que en ambas especies existe un extraordinario desarrollo y una posibilidad comparativa grande en dicha zona (V. SMITH-AGREDA, 1962),

3.º Reducido número de tipos constitucionales cefálicos en el gato, que hace más homogéneo genéticamente el material empleado. A este propósito, el perro ofrece bastantes razas, que repercuten en manifiestas variaciones en la superficie de contacto adenoneurohipofisaria. Igual que acontece en muchos prosimios, como se ha demostrado en el Instituto Max-Planck —para investigaciones cerebrales—, de Giessen, todo lo cual nos hace sobreestimar el caso del gato para nuestro estudio.

Además hay una relativa facilidad para su adquisición y alimentación.

A partir de un número elevado de gatos empleados, nos referimos solamente aquí al grupo de 22 gatos encuadrados concretamente en la casuística, sometidos a una sistemática de observación y técnicas, con arreglo a los siguientes tiempos:

Preoperatorio

En él efectuamos:

a) *Estudio general del animal.* — Se refiere a sus manifestaciones psicósomáticas expresadas en peso, sexo, estado de nutrición, raza, color, apetito, reacción pupilar, actitud, atención, conducta frente a la comida, defensa, etc. Detalles todos que varían mucho tras las distintas estereotaxis. Respecto a la cantidad de orina eliminada, necesitábamos jaulas especiales con trasfondo en embudo para la recolección de este producto en cada animal de observación. Por eso este dato no se ha podido tomar sistemáticamente.

b) *Tratamientos previos a la estereotaxis.* — Comprende las manipulaciones experimentales a que son sometidos algunos animales antes de la estereotaxis, capaces de influir en la marcha del proceso regenerativo hipofisario. En el presente trabajo se reducen a la castración del animal, dejando pasar un período de tiempo (entre 9 y 14 días) necesario para que se produzcan las reacciones orgánicas «postcastración» (ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA, 1957). Esta prueba, sin embargo, hemos preferido suspenderla, para procurar concretar el tema de nuestro trabajo.

Operatorio

En él tratamos de producir una serie de lesiones por electrocoagulación, localizadas unas en el vértice del infundibulum hipofisario y otras en regiones muy próximas por delante y detrás de él, consiguiendo de esta forma una serie de casos de coagulaciones escalonadas, por delante y detrás del vértice infundibular a lo largo del pedículo glandular. Estas coagulaciones interesan todos los elementos integrantes del tallo hipofisario, esto es, producir una sección completa. Por ello los casos de sección parcial se apartan de la casuística presentada.

Para producir las coagulaciones empleamos los métodos clásicos de estereotaxis hipofisaria (ESCOLAR, 1955), con ayuda de las cuadrículas topográficas de referencia, que se usan para la localización. Las medidas empleadas corresponden al proceder de «unidades relativas», deducidas de una misma magnitud para cada animal, siendo por ello aplicables a todos los casos aunque ofrezcan distintos tamaños. Sabido es que esa unidad se define como una dieciseisava parte de la distancia que hay, a lo largo de la sutura sagital sobre la bóveda craneana, entre los puntos de referencia «inion» y «nasion». El infundibulum hipofisario queda proyectado sobre la bóveda en la división $8\frac{1}{2}$. A fin de

obtener el escalonamiento anteriormente citado, hemos empleado tres tipos de estereotaxis:

Estereotaxis infundibular (en la localización topográfica citada, $8\frac{1}{2}$ unidades relativas).

Estereotaxis preinfundibular ($\frac{1}{4}$ de unidad relativa delante del anterior).

Estereotaxis postinfundibular ($\frac{1}{4}$ de unidad detrás de la primera).

Postoperatorio

Los animales, después de la intervención, son alojados en jaulas individuales con la conveniente calefacción. Cuando se han repuesto de la anestesia (puede durar hasta 24 horas), son trasladados a la jaula general, donde pueden hacer vida normal. Durante estos períodos son observados cuidadosamente y anotados los signos que presenten.

Tratamientos postoperatorios

Durante este período y hasta su muerte, algunos animales fueron sometidos a tratamientos hormonales, que pueden influir en el proceso de regeneración hipofisaria. Las dosis son proporcionales al peso, pero superiores a las empleadas en la especie humana. Ya hemos hablado de las razones que nos indujeron a suprimirlos.

Muerte y sacrificio

Hemos empleado en la confección de este trabajo todos los animales que han vivido hasta su sacrificio (efectuado a los 40 días de la estereotaxis). También aprovechamos los que murieron después de los 4 días de la estereotaxis. Hay que advertir que los animales de menos supervivencia fueron los de lesiones masivas de localización muy rostral (de los que hablaremos oportunamente).

El sacrificio se realiza por inyección intraperitoneal de hidrato de cloral al 20 %, siendo suficiente la cantidad de 10 c. c. En el Instituto Max-Planck es utilizado, por tener la ventaja de no variar el diámetro de los vasos, lo que es de gran importancia para nuestro estudio.

Necropsia

Muertos los animales, se les practica la autopsia, empezando por separar la cabeza, de la que se extrae el encéfalo con la hipófisis. En algunos casos se procedió entonces a la inyección, por vía carotídea, de una suspensión de tinta china en gelatina, para el estudio de los «vasos portales».

Después se anota el estado de engrasamiento general (distribución de las grasas, estado del sistema muscular, etc.) y se extraen supra-renales y genitales (de no estar previamente castrado el animal).

Técnicas

Unas son operatorias, destinadas a producir la coagulación estereotáxica, debiendo a su vez de puntualizar.

a) *Aparatos y material.* — Empleamos para ello la gotiera estereotáxica existente en este departamento (ESCOLAR, 1954 y 1955). Consiste de una pieza en forma de herradura, colocada sobre el tablero de operaciones; en los dos extremos libres tiene unas vías por las que se deslizan sendos vástagos metálicos, para introducir en los conductos auditivos externos. En la parte central de la herradura tienen asiento dos láminas deslizables, para apoyarlas en los rebordes inferiores de la órbita, a los que quedan sujetos por un sistema de pinza que hace presión sobre el velo del paladar. Estos cuatro apoyos definen un plano horizontal, quedando la cabeza del animal colocada así horizontalmente por el plano biaurículo-suborbital, también llamado plano de Horsley-Clarke (1908).

El electrodo es un trozo de alambre de cobre recubierto de barniz aislante, de 0'3 mm de diámetro; su longitud tiene que ser superior a la altura del cráneo. Por el extremo superior está soldado a un pequeño vástago de cobre, que se coloca en el portaelectrodo y se conecta al polo activo del aparato de diatermia, ya que el polo indiferente se conecta ampliamente al abdomen del animal. Por el otro extremo se raspa el barniz para dejar al descubierto el cobre del electrodo, en una longitud de 1 mm, siendo la punta la que produce la coagulación.

Antes del empleo de cualquier electrodo es necesario comprobar la integridad del aislante, a la vez que se calcula el tiempo de coagulación necesario para alcanzar un tamaño determinado. Para ello se introduce en una solución de albúmina de huevo, haciendo pasar la corriente hasta que en la punta se forme una esferita blanca de albúmina coagulada de 1 mm de diámetro.

b) *Proceder estereotáxico.* — Requiere los tiempos siguientes:

1.º Anestesia del animal, que facilita la colocación en el aparato y el acto operatorio. Empleamos un barbitúrico comercial, en dosis de 0'5 cm³ por Kg de peso en inyección intraperitoneal (Narcovenol).

2.º Colocación de la cabeza en la gotiera, sujetándola con los dos

vástagos laterales, uno en cada conducto auricular, colocando después las laminillas delanteras en los rebordes suborbitales, las cuales quedarán fijas cuando se tenga la pinza del paladar.

3.º Incisión sagital media en la piel del cráneo. Legrar a continuación el periostio, para dejar al descubierto la sutura sagital en toda su longitud.

4.º Señalar los puntos de referencia «nasion» e «inion» y dividir este espacio en mitades sucesivas, hasta tener 16 partes. La numeración se empieza por el «nasion».

La proyección del vértice infundibular hipofisario es, según las cuadrículas topográficas de referencia (antes citadas), el 8 1/2. Por este punto o por otros situados un cuarto de unidad delante y detrás, hacemos las coagulaciones. A pesar de las desviaciones accidentales, podemos obtener una abundante serie de lesiones escalonadas.

5.º Coagulación. — Sobre el punto elegido, practicamos una perforación de la calota, con un taladro eléctrico de 0'5 mm de diámetro. Por ello y perpendicularmente al plano de sujeción biauriculo-suborbital, introducimos el electrodo hasta tocar interiormente la base del cráneo (fondo de la silla turca en este caso). Después retiramos ascendiendo el electrodo media unidad relativa, para situarnos encima del cuerpo hipofisario. A continuación dejamos pasar la corriente el tiempo previamente calculado y retiramos el electrodo.

6.º Sutura de la piel.

Técnicas de carácter histológico

Se aplican a las muestras recogidas de la necropsia, como se indicó anteriormente. Se refieren a la fijación, inclusión en celoidina, sección micrométrica, seriación, tinciones, etc., terminando por la reconstrucción estereométrica de la zona de coagulación hipofisaria.

Fijación. — El encéfalo es introducido en formol al 10 % durante 7 días; después se talla el bloque hipotálamo-hipofisario, siendo guardado en formol al 10 % hasta el momento de su inclusión en celoidina.

Inclusión en celoidina. — El bloque hipotálamo-hipofisario es lavado durante 24 horas en agua corriente, pasando a continuación a:

a) Deshidratación en alcoholes sucesivos, con la siguiente pauta:

Alcohol de 70°	durante	24	horas.
»	80°	»	24 »
»	90°	»	24 »
»	96°	»	24 »
»	absoluto	»	24 »
»	y éter	a partes iguales	durante 2 horas.

b) Inclusión propiamente dicha. — Sumergir los bloques en soluciones de celoidina en alcohol éter, de concentraciones crecientes; así:

Solución de celoidina	al 2 %	durante	48	horas.
»	»	4 %	»	48 »
»	»	8 %	»	48 »

c) Formación del bloque. — Las piezas siempre sumergidas en la celoidina al 8 %, se colocan en un recipiente de evaporación regulable (atmósfera de ácido sulfúrico en campana), de tal forma que por evaporación del disolvente, su volumen se va reduciendo a la mitad. Entonces se ha solidificado la solución, y se corta el bloque de celoidina sumergiéndolo en alcohol de 80°, donde adquiere la suficiente consistencia para ser tallado rectangularmente, conteniendo interiormente la pieza anatómica convenientemente orientada. Después, el bloque se pega, con solución de celoidina, por una de sus caras a un taco de madera, quedando listo para hacer el seccionado al micrótopo. Hasta este momento se conserva en alcohol de 70°, donde la consistencia se conserva constante.

Sección micrométrica. — Los bloques de celoidina conteniendo las piezas son cortados (en micrótopo de Reichert) seriadamente a 25 micras de espesor, siendo montados a continuación en portas.

Tinción. — Como casi siempre se trata de la hipófisis (salvo cuando se estudian órganos control), se hacen dos series; una de ellas es teñida por el hemalumbre y la otra por el método de Gomori. En los casos de inyección de tinta china, algunos cortes de la segunda serie se destinan al estudio sin tinción de las redes vasculares portales, previa diafanización y montaje.

Técnica del hemalumbre-eosina de Meyer

Los cortes montados sobre portas se pasan:

1.º Por solución de hemalumbre hasta que tome color morado.

Fórmula: Hematoxilina	1	g
Alumbre de potasio	50	g
Yodato potásico	0'1	g
Agua destilada	1000	cm ³

(No hace falta maduración).

2.º Lavado en abundante agua corriente hasta que no destiña (a veces se deja 24 horas).

3.º Diferenciación en alcohol clorhídrico al 3 %.

4.º Coloración de contraste con eosina.

5.º Deshidratación y montaje.

Técnica del método de Gomori

1.º Introducir los cortes por espacio de 12 a 24 horas en la solución siguiente (en estufa a 35º):

Solución de Bouin	100 cm ³
Alumbre de cromo	4 g

2.º Lavado con agua hasta que pierdan su color amarillo, no más tiempo.

3.º Lavado rápido con agua destilada.

4.º Oxidación de los cortes con las siguientes soluciones.

Solución de permanganato potásico al 5 %	1 parte
Acido sulfúrico al 5 %	1 »
Agua destilada	5 »

Durante 3 o 4 minutos.

5.º Discreto lavado con agua destilada.

6.º Decoloración en una solución de ácido oxálico al 2 %, hasta que los cortes adquieran un color blanco.

7.º Lavado con agua corriente, unos 10 minutos.

8.º Coloración de 10 a 40 minutos con la siguiente fórmula de cromohematoxilina:

Hematoxilina al 1 %	50 cm ³
Solución de alumbre del cromo al 4 %	50 »
Solución de bicromato potásico al 5 %	2 »
Acido sulfúrico al 5 %	1 »

Dejar madurar durante 24 horas.

9.º Diferenciar con:

Acido clorhídrico concentrado	5 cm ³
Etanol	100 »

durante 15 segundos.

10. Coloración de contraste con phloxina al 0'5 % durante 2-3 minutos.

11. Introducir los cortes en solución de ácido fosfowolfrámico al 5 % durante 1-2 minutos.

12. Lavado con agua durante un tiempo superior a 5 minutos.

13. Diferenciar con alcohol de 90º hasta que no desprenda más color rojo.

14. Diferenciación y montaje.

Método de Azán

1.º Lavar los cortes con agua destilada.

2.º Tinción de azocarmín durante 20 minutos.

Fórmula: 1 g de azocarmín se disuelve en un litro de agua, hervir, enfriar y finalmente filtrar. Añadir en el momento del uso a cada 100 c. c. del colorante, 1 c. c. de ácido acético.

3.º Diferenciar en anilina-alcohol a partes iguales, durante un minuto.

4.º Pase por ácido fosfowolfrámico al 5 % durante un minuto.

5.º Segunda tinción con azul de anilina más Orange G. durante 2 minutos.

Fórmula: disolver en 100 c. c. de agua 0'5 g de azul de anilina, 2 g de Orange G y 8 c. c. de ácido acético, hervir ligeramente, enfriar y filtrar. En el momento del uso se añade a ésta solución el mismo volumen de agua destilada.

6.º Diferenciar en alcohol acético al 1 %.

7.º Diferenciar en alcohol de 96º.

8.º Deshidratación, aclaramiento y montaje.

Reconstrucción estereométrica

La realizamos siguiendo el proceder de las agrupaciones desmontables, por medio del método clásico de BORN (1900), modificado por ESCOLAR (1962). El material base de la reconstrucción es un plástico espumoso (Schaumstoff), propuesto por uno de los ingenieros del Max-Planck, Instituto de Investigaciones Cerebrales.

El bloque de estereotaxis hipofisario objeto de esta reconstrucción corresponde al caso núm. 13, el cual ha sido inyectado con tinta china en su sistema vascular. Como la pieza originaria tiene un diámetro anteroposterior de 2 mm, y queremos darle un aumento lineal de 150 veces, la reconstrucción tendrá un tamaño aproximado de 30 cm.

Para efectuarla se ha seguido la siguiente técnica:

1.º Selección de los cortes. — Una serie de los cortes histológicos seriados correspondientes al caso núm. 13 son montados y diafanizados sin ninguna coloración, apreciándose únicamente en ellos la inyección vascular. A continuación son microfotografiados.

2.º Proyección de los negativos en cámara oscura, sobre láminas de plástico (Schaumstoff), con un aumento de 150 veces. En estas láminas marcamos con un lápiz grueso los contornos hipofisarios y las formaciones vasculares llenas de tinta china.

3.º Recorte de los contornos, con un hilo tenso de resistencia eléctrica al rojo sombra; igualmente se procede de la misma forma a eliminar en el interior todo el plástico que no corresponda a los vasos marcados.

4.º Superposición de las láminas recortadas en su orden correlativo, formando así dos mitades, derecha e izquierda, que quedarán articuladas por unas charnelas. Al mismo tiempo que se colocan las láminas son pegadas.

5.º Pulimento del modelo y embadurnamiento con una ligera capa de litopón, sobre la que se extiende la pintura adecuada a cada formación representada.

Repleción vascular a la tinta china

Esta técnica la efectuamos inmediatamente muerto el animal, pues encontramos superiores resultados a la técnica realizada con la perfu-

sión en vivo. Estos resultados superiores para nosotros consisten en que la replección llega hasta los «sistemas portas», no pasando al sistema venoso, lo cual permite precisar la distribución portal sobre el resto de la vascularización.

La inyección se realiza por una carótida, previamente separada la cabeza del animal. La solución es gelatina y tinta china diluidas de la siguiente manera: obtenida gelatina al 5'5 %, todavía en caliente, se diluye a partes iguales con tinta china comercial. Se sigue calentando la mezcla (al baño maría), inyectándose entonces a una ligera presión, debiendo salir el producto por la otra carótida, la cual acabará por ser ligada. El tronco arterial admite, naturalmente, muy poco volumen de inyección. Finalmente se liga la carótida por donde se inyecta, retirando la cánula, debiendo entonces dejar la cabeza en la nevera. Al día siguiente se realiza la extracción del encéfalo y para asegurar su integridad la hemos ido realizando por etapas, previa resección parcelaria del hueso, según la fijación de formol iba penetrando.

Notemos que la orientación de los cortes microtómicos de la hipófisis se ha realizado con arreglo al plano sagital, lo que permite disponer de muchos puntos de referencia para su estudio unitario y reconstrucción ulterior.

Casuística

Los principales datos referentes a los 22 gatos útiles del presente trabajo se hallan resumidos en el cuadro al final de este capítulo, estando enumerados por orden cronológico conforme fueron intervenidos.

A continuación hacemos resumen de nuestros protocolos sobre el curso evolutivo de estos animales.

Curso postoperatorio

Todos tuvieron una evolución muy parecida, hecho que nos permitió establecer una norma común, dividida en tres períodos.

a) *Período de trauma operatorio.* — Comienza inmediatamente después de efectuada la coagulación y se prolonga durante 1 o 2 días. En él se produce el mayor porcentaje de muertes.

b) *Período de adaptación.* — En él el animal comienza su vida normal, apreciándose tendencia a la disminución de peso (especialmente los primeros días).

Su duración viene a ser de unos 10 días; el número de muertes es más reducido que en el período anterior.

c) *Período de estado.* — Poco a poco se estabiliza la pérdida ponderal e incluso puede remontarla (como se ve al observar los pesos iniciales y finales de los gatos), mostrando una actividad aparentemente fisiológica. Se prolonga hasta el sacrificio del animal, que hemos fijado entre 30 y 45 días.

Las principales alteraciones presentadas por los animales durante estos períodos las agrupamos así:

Diuresis

Todos los animales de lesión muy rostral presentan, durante los primeros días de supervivencia, una extraordinaria diuresis, en comparación con los demás animales. Lamentamos no poder referir cantidades concretas, por faltar jaulas de control de diuresis.

Trastornos oculares

Son muy frecuentes durante el postoperatorio las alteraciones oculares, debido a la proximidad del quiasma y cintillas ópticas al foco de lesión. Las podemos clasificar en:

Permanentes:

Pérdida total de la visión (caso núm. 11)	1 caso
Anisocoria por midriasis de un ojo hasta la muerte del animal (casos núms. 1, 5 y 9)	3 casos

Temporales:

Anisocoria por midriasis de un ojo, que desaparece por el tiempo (caso núm. 13)	1 caso
---	--------

Muerte y supervivencia

Los fallecidos espontáneamente en el curso de este trabajo son 13, de un total de 19 sometidos a estereotaxis y 3 testigos, habiendo logrado 6 supervivencias de más de 30 días, que fueron sacrificados al final.

Datos necróticos

En todos los casos de sacrificio (supervivencia superior al mes, casos núms. 1, 2, 5, 13, 15 y 18), hemos encontrado notable atrofia muscular (menos evidente en el caso núm. 13) acompañada de abundantes acúmulos adiposos localizados en los meses intestinales.

Otras casuísticas

Hemos podido estudiar además un material de estereotaxis infundibular de gato, que poseía este Departamento de Anatomía, habiendo seleccionado ocho casos, de los cuales cinco pertenecen a GONZÁLEZ CARRASCOSA (1958) y tres a ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA (1957). Todos ellos, menos uno, tienen tres semanas de supervivencia, habiendo sido sacrificados; el restante tenía 5 semanas cuando se le sacrificó. Aparte de los signos histológicos, que no precisamos ahora y que indicaremos en el momento oportuno, hemos leído en sus protocolos su peculiar adiposis y enorme diuresis, datos que coinciden con los encontrados en nuestros casos personales.

Casuística personal

Caso núm.	Sexo	Peso inicial (gr)	Peso final (gr)	Tipo de estereotaxis	Castración previa	Tratamiento postoperatorio	Super- vivencias (días)	Terminación
1	Macho, prepúber	1.750	1.250	infundibular	no	no	35	sacrificio
2	Hembra, prepúber	1.250	750	infundibular	no	no	32	sacrificio
3	Hembra, púber	2.000	—	preinfundibular	no	no	1	muerte
4	Macho, púber	1.750	—	postinfundibular	no	no	1	muerte
5	Hembra, púber	2.500	1.800	postinfundibular	no	no	40	muerte
6	Macho, púber	3.000	—	preinfundibular	no	no	8	muerte
7	Macho, púber	3.500	—	infundibular	sí, 12 días	no	1	muerte
8	Macho, púber	2.000	—	infundibular	sí, 12 días	no	3	muerte
9	Macho, púber	2.500	1.800	preinfundibular	sí, 14 días	estrógenos	6	muerte
10	Macho, púber	3.000	2.500	preinfundibular	sí, 13 días	estrógenos	4	muerte
11	Macho, púber	3.500	—	postinfundibular	sí, 13 días	estrógenos	3	muerte
12	Macho, púber	4.750	—	preinfundibular	sí, 12 días	no	2	muerte
13	Macho, púber	2.000	2.100	postinfundibular	sí, 9 días	progesterona	42	sacrificio
14	Macho, púber	2.200	—	infundibular	sí, 10 días	no	2	muerte
15	Macho, púber	2.250	2.000	postinfundibular	sí, 9 días	no	44	sacrificio
16	Macho, púber	2.500	—	infundibular	sí, 10 días	no	1	muerte
17	Macho, púber	3.500	—	preinfundibular	sí, 12 días	no	2	muerte
18	Macho, púber	3.500	3.400	preinfundibular	sí, 9 días	gonadotropina	30	sacrificio
19	Macho, púber	3.100	—	preinfundibular	sí, 10 días	no	1	muerte
20	Macho, púber	3.200	—	Empleado como testigo	—	Inyectado con tinta china	—	sacrificio
21	Macho, púber	3.000	—	Empleado como testigo	—	Inyectado con tinta china	—	sacrificio
22	Hembra, púber	2.800	—	Empleado como testigo	—	Inyectado con tinta china	—	sacrificio

Clasificación

Interesa una agrupación de todo el material estudiado en este trabajo (tanto el personal como el sacado de otros autores), que realizamos según la topografía de la lesión estereotáxica.

Tipo de lesión	Material personal		Material sacado de otros autores	
	Caso núm.	Terminación	Caso núm.	Terminación
MUY DISTAL	15 4	sacrificio muerte		
DISTAL	5 13 11 16	sacrificio sacrificio muerte muerte	5 6 7 8	Escolar Carrascosa Carrascosa Carrascosa
PROXIMAL	1 2 7 8	sacrificio sacrificio muerte muerte	1 2	Escolar Escolar
ROSTRAL	18 3 19	sacrificio muerte muerte	3 4	Carrascosa Carrascosa
MUY ROSTRAL	9 10 6 12 17	muerte muerte muerte muerte muerte		

Resultados

Del estudio de los casos de nuestro material surgen automáticamente diversas clasificaciones, para agrupar los resultados obtenidos. La clasificación que preferimos tiene fundamentalmente un criterio topográfico, según el lugar del infundibulum hipofisario donde se ha realizado la coagulación estereotáxica; así, tomando como referencia el mismo vértice del infundibulum, consideramos casos muy distales, distales, proximales, rostrales y muy rostrales.

Todos los casos estudiados han podido ser incluidos en una de estas divisiones, efectuando dentro de cada división la exposición detallada

de uno o varios casos, que consideramos más típicos. Resultado es el siguiente esquema:

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Casos incluidos en ella</i>
MUY DISTAL	Caso núm. 4 y caso tipo núm. 15 (la lesión comprende únicamente el lóbulo posterior e intermedio, estando intacto el pars infundibular adenohipofisario).
DISTAL	Casos núms. 11 y 16 y caso tipo núm. 5 (interesa el lóbulo posterior pero conserva restos del intermedio). Caso núm. 13 (secciona la totalidad del tallo distal al infundíbulo). De otros autores: caso núm. 5 (Escolar) y casos núms. 6, 7 y 8 (Carrascosa).
PROXIMAL	Casos núms. 1, 7 y 8 y caso tipo núm. 2 (sección completa del tallo por el vértice infundibular). De otros autores: casos núms. 1 y 2 (Escolar).
ROSTRAL	Casos núms. 3 y 19 y caso tipo núm. 18 (interesa completamente el infundibulum hipofisario y el pars infundibular adenohipofisario, en su parte más posterior). De otros autores: casos núms. 3 y 4 (Carrascosa).
MUY ROSTRAL	Caso núm. 6 (engloba gran parte del infundibulum hipotalámico y pars adenohipofisario, así como parte del quiasma óptico). Caso núm. 9 (destruye la parte más elevada del infundibulum, el pars infundibular hipofisario y además el quiasma óptico). Caso núm. 10 (interesa completamente el infundibulum, el pars infundibular hipofisario, pero se detiene en el quiasma óptico).

Nomenclatura

Usamos en este trabajo la clasificación empleada en el Instituto Max-Planck para investigaciones cerebrales, resultado de la agrupación de los dos criterios siguientes:

- Según sus orígenes embriológicos y su estructura, es clásico dividirla en adenohipófisis y neurohipófisis (BACIO y KRISAN, 1954).
- Macroscópicamente y tomando como puntos de referencia el vértice infundibular, podemos considerarla en dos porciones: la proximal o suprasellar, situada por encima del vértice infundibular, y la distal o intrasellar, situada por debajo del referido vértice (SPATZ, 1958, y DIEPEN, 1963), y por lo tanto en la silla turca.

La nomenclatura usada se resume en el siguiente cuadro:

<i>Hipófisis</i>	<i>Neurohipófisis</i>	<i>Adenohipófisis</i>
Proximal	Infundibular	Pars infundibular
Distal	Lóbulo posterior	Distal o lóbulo anterior. Lóbulo intermedio y su continuación o «pars envolvente»

Descripción de los casos de estereotaxis considerados como tipo, en cada grupo de la clasificación empleada

Caso núm. 15 (Estereotaxis muy distal al infundibulum)

Descripción. — La hipófisis y el hipotálamo, fuera de la silla turca pero en mutua continuidad, no acusan exteriormente los signos de estereotaxis indicados, pues una gran formación cicatricial vascular ha reemplazado volumétricamente la zona destruida, con lo cual la hipófisis toma un aspecto aparentemente normal. En estas condiciones se talla el bloque, para su inclusión en celoidina, dando cortes sagitales (orientados como en la fig. 1).

Entonces podemos apreciar la zona de estereotaxis por una cicatriz del infundibulum (1) (fig. 1) y una zona de reblandecimiento con desaparición del lóbulo posterior (2). Del lóbulo posterior ha desaparecido la parte distal de la neurohipófisis, conservándose en cambio la parte de la adenohipófisis envolvente (3); por este motivo queda una fosa vacía aquí. La parte proximal de la neurohipófisis (4) que ha quedado por delante de la lesión, es maciza y conserva una gran cantidad de axones del tracto supraóptico hipofisario, que forman un bloque, rechazando hacia delante el receso infundibular del tercer ventrículo (5),, que, aunque un poco reducido, por lo demás muestra aspecto normal, manifestando claramente en la parte tuberal sus «zonas externa e interna de Spatz», como clásicamente se admite.

La adenohipófisis muestra claramente el lóbulo anterior un tanto hipertrófico; en cambio, no existe el lóbulo intermedio, pues ha desaparecido a la vez que la neurohipófisis distal; por el contrario, se nota muy bien su «pars envolvente adenohipofisario» (3), como hemos indicado para la neurohipófisis, que ha desaparecido (2). Igualmente se aprecia muy bien el «pars infundibular o tuberal» de la adenohipófisis, el cual muestra aspecto normal (6).

La vascularización infundíbulo-hipofisaria, con la inyección de tin-

ta china (fig. 3), se muestra a nivel del pars infundibular de la adenohipófisis (7), partiendo de aquí las redes «porta superficiales» de Popa (8), que descienden bordeando el lóbulo anterior. Las redes «portas profundas» han disminuido considerablemente, apreciándose sólo en la superficie de contacto adenohipofisario (9), sin extenderse en continuidad en el interior de la adenohipófisis.

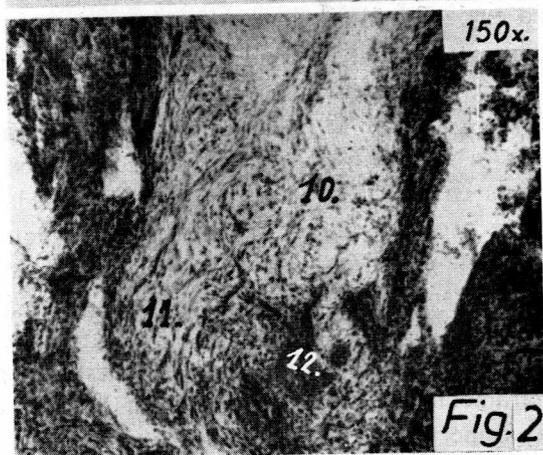
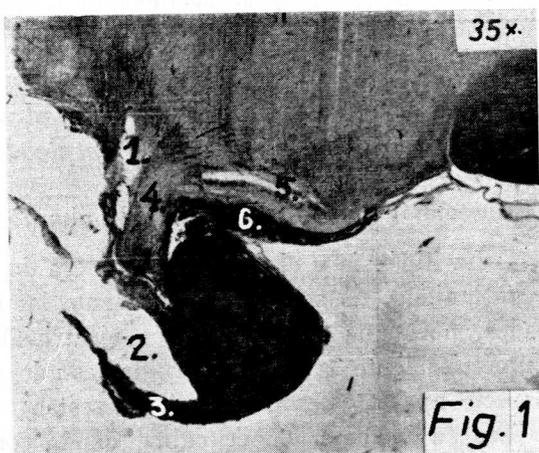


FIG. 1. — Estereotaxis muy distal al infundíbulo (caso núm. 15).
FIG. 2. — Ampliación del muñón neurohipofisario de la figura 1.

Las transformaciones acontecidas pueden analizarse en su fundamento a partir de la huella de la lesión estereotáxica, y por lo tanto al nivel de muñón de la neurohipófisis proximal (4) (fig. 1), que a mayores aumentos muestra una zona de confluencia de los siguientes elementos: por un lado, axones (10) que masivamente descienden; éstos,

cerca de la superficie libre del muñón, se infiltran de glía (11), que los invade en sentido ascendente; igualmente se infiltran de emigraciones de tejido adenohipofisario en forma de islotes (12) correspondientes al pars infundibular. Es de notar que en la infiltración de los axones del muñón de la neurohipófisis (10) dominan los islotes adenohipofisarios (12) por delante, y la glía (11) por detrás.

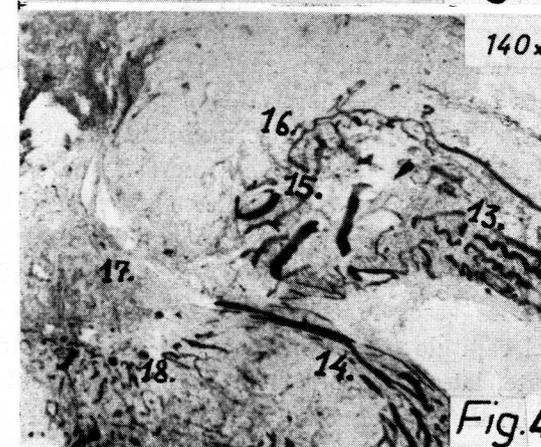
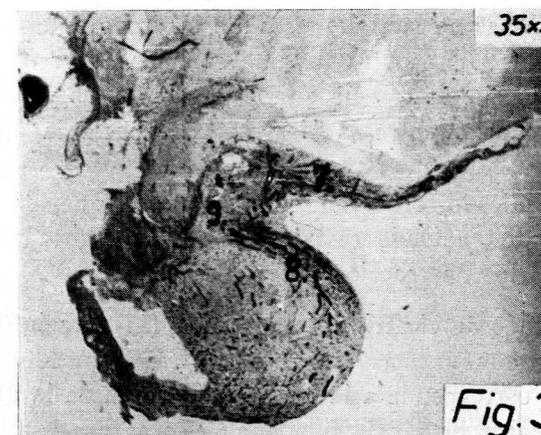


FIG. 3. — Demostración de los vasos del caso anterior inyectados con tinta china.

FIG. 4. — Ampliación de un corte próximo al de la figura anterior.

Las transformaciones acontecidas en el muñón neurohipofisario van seguidas paralelamente por modificaciones de la red vascular (fig. 3), que como ya se mencionaron en el planteamiento del problema resultan dispuestas en las tres agrupaciones siguientes: formando una red en el pars infundibular (7), originando las redes superficiales de Popa

(8) y constituyendo las redes profundas en la «superficie de contacto» adenoneurohipofisario (9).

A mayores aumentos (fig. 4) esta distribución observada, destacan más claramente todavía los tres grupos vasculares indicados. Siendo de apreciar que la red del pars infundibular (13) invade masivamente la superficie de contacto (15), notando que las asas vasculares de las mismas (16) invaden el muñón axónico más profundamente, lo que hacen normalmente las asas de Nowakowsky (en la «zona externa» de la neurohipófisis proximal). Encontramos una carencia de vasos en la neurohipófisis a nivel de la cicatriz de glía (17), por detrás y debajo del muñón. Por el contrario, entre la cicatriz glial hacia la adenohipófisis, existe una red vascular muy manifiesta (18).

De todo lo indicado, observamos una reacción que, en parte, es de tipo cicatricial, pretendiendo restaurar el muñón cortado por la estereotaxis. A este tipo de reacciones pertenece:

El conglomerado de cicatriz glial vascular (17). La infiltración glial (11) del mismo muñón, más allá del conglomerado referido. El otro tipo de reacción corresponde a la parte no afectada de la glándula, pretendiendo compensar el déficit funcional; ello se expresa por la proliferación del tejido adenohipofisario, conservando las características vasculares e intentando infiltrar el muñón, para compensar la función que corresponde a la superficie de contacto, que por la estereotaxis ha quedado reducida. A este propósito hacemos notar cómo los vasos invaden en forma de horquillas, perforando el muñón que contiene axones; en cambio, estas horquillas se quedan detenidas ante la cicatriz glial que no contiene axón alguno.

En este caso concreto se ha observado un modelo de reconstrucción estereométrica de los vasos hipofisarios inyectados, siguiendo la técnica indicada en el capítulo correspondiente. El modelo obtenido se presenta ventralmente, lateralmente y medialmente en el texto original de este trabajo. Es de lamentar haberlo tenido que suprimir en la presente publicación.

Las arterias (en color rojo) abordan la hipófisis por el pars infundibular de la adenohipófisis, formando en este pars una profunda red arterial. Esta red desciende lateralmente por la adenohipófisis, llegando hasta el mismo muñón cicatricial. Las venas (en color azul) forman redes posteriores que confluyen en troncos eferentes.

Señalemos cómo de las arterias a las venas existe un paso directo de la sangre, y también indirecto por medio de los sistemas «porta». Estos portas se disponen así:

a) Sistema «porta superficial» de Popa (color rosa). Formado en el pars

infundibular de la adenohipófisis y descendiendo a continuación, formando un casquete al lóbulo anterior de la hipófisis.

b) Sistemas «portas profundos» (color marrón). Que nacen de la red arterial del pars infundibular, donde están las asas de Nowakowsky y descendiendo preferentemente por la parte profunda del lóbulo posterior. Lateralmente, esta red se ve a través de los intersticios que dejan los otros sistemas vasculares.

Podemos apreciar en este modelo la falta de vasos en la zona del primitivo lóbulo posterior, que se encuentra vacío por reabsorción del tejido. Notemos, en compensación, que el lóbulo anterior está muy prominente, acusando una profunda cisura que le limita del pars infundibular.

El significado de toda esta vascularización sólo se puede comprender comparándolo con un modelo de reconstrucción de un caso normal, cosa que hacemos en el último capítulo de este trabajo.

Caso núm. 5 (Estereotaxis distal)

Descripción. — El hipotálamo-hipófisis, conservando su continuidad y extraído de la silla turca, ofrece un aspecto que, en cuanto al cuerpo glandular, es aparentemente normal. El tallo, sin embargo, aparece interesado en la estereotaxis, mostrando una desviación hacia su lado izquierdo. En la zona de desviación notaremos que el tallo está constituido por el pars adenohipofisario, que asciende, y el infundibulum, que desciende, pero que queda cortado, existiendo aquí una gran fosa por ausencia total de la neurohipófisis distal. De aquí que las estructuras de la neurohipófisis proximal y el pars infundibular de la adenohipófisis, sean los puntos fundamentales de nuestro estudio, y por lo tanto los verdaderamente representantes del tallo hipofisario. Por otra parte, la huella de la lesión hipofisaria corresponde a aquella fosa central (3) indicada entre el infundibulum y la adenohipófisis, por lo cual ésta no ha quedado suelta gracias a las transformaciones ulteriores, que han permitido una continuidad del tallo hipofisario por su parte izquierda.

En estas condiciones se talla el bloque, que se incluye en celoidina para ser cortado sagitalmente.

El análisis de los cortes sagitales lo empezamos por la referencia de la cicatriz de estereotaxis (4), que en la figura 5 aparece muy ligera, limitada por el tubérculo mamilar (5), y que en la figura 6 aparece mucho más manifiesta (4), pero bastante circunscrita en sus paredes, que limitan un espacio cónico, relleno de un contenido vascular que no infiltra más allá de las paredes citadas. La neurohipófisis ha desaparecido en su porción distal, quedando un espacio libre (6). En esta misma zona quedan vestigios del lóbulo intermedio (7 y 8, fig. 5; 9 y 10, fig. 6), que son restos de adenohipófisis que han quedado colgando y

corresponden a la parte refleja adenohipofisaria, que revisten la caverna de este nombre y que se debía de haber continuado con el lóbulo intermedio, cuya desaparición se ha efectuado a la par por la neurohipófisis distal, a la que siempre está normalmente adherida. Notemos la neurohipófisis proximal formando un cabo por delante de la lesión, siendo en unas zonas muy precisa (fig. 5), o en forma más difusa por

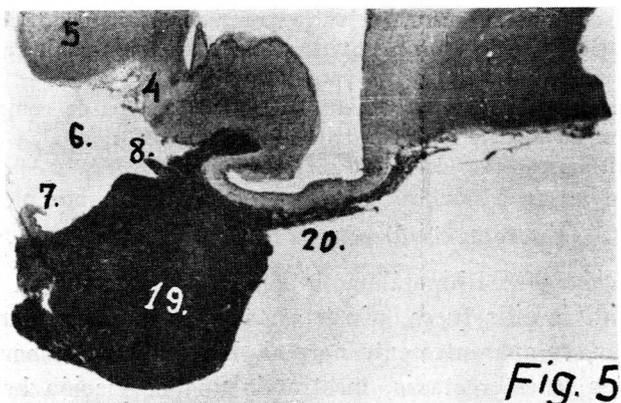


Fig. 5

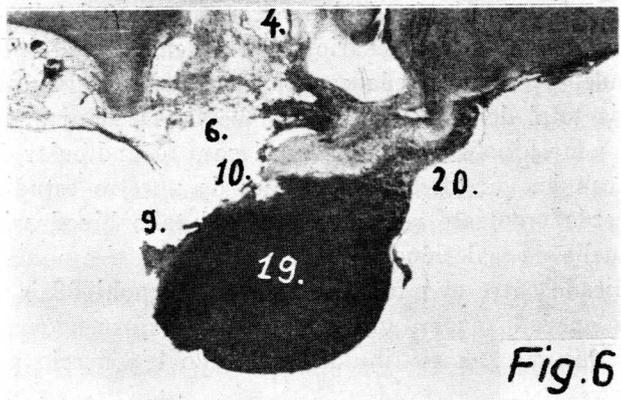


Fig. 6

FIG. 5. — Estereotaxis distal al infundíbulo (caso núm. 5).

FIG. 6. — La misma representación de la figura anterior, pero en un corte sagital próximo.

estar más cerca de la lesión (fig. 6). La parte de neurohipófisis proximal lejos de la lesión, ofrece las «zonas externa e interna» clásicas, estando completamente rodeada por el pars infundibular de la adenohipófisis, que aparenta aspecto normal.

La parte del infundibulum incluido en la lesión, muestra transformaciones que debemos estudiar más detenidamente. Así (fig. 7), el mencionado cabo del infundibulum, junto a la lesión (10), ofrece un con-

glomerado axónico denso, que quizá haya estado recubierto o protegido por algún manto vascular formando barrera, manto que ha podido desaparecer fácilmente durante las maniobras de inclusión en celoidina, por lo cual el cabo ha quedado desnudo (10). La infiltración glial (11) se hace más efectiva por detrás y por encima del muñón; también se manifiesta por debajo y por delante (12), pero aquí domina la red vascular del «pars infundibular» adenohipofisario, encontrándose numerosas horquillas de Nowakowsky hipertrofiadas. Más proximalmente aún, encontramos infiltración de la zona interna glial del infundibulum (13), que hipertrofiándose reduce el receso infundibular (14) y va achicando poco a poco la «zona externa» (15). Esta última imagen a ma-

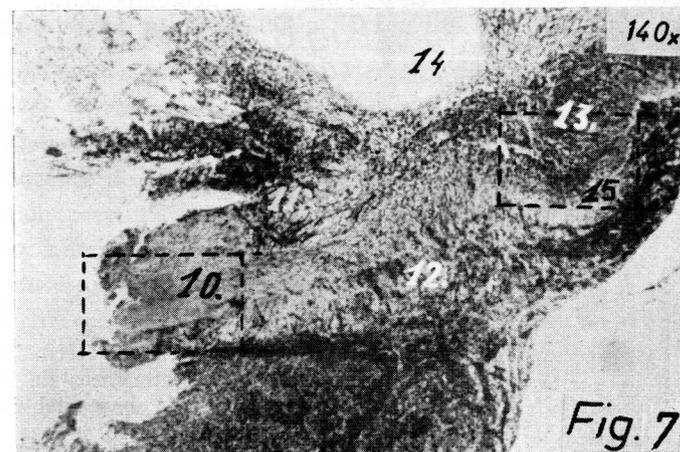


Fig. 7

FIG. 7. — Mayores aumentos del muñón neurohipofisario de la figura 6. Nótese aquí dos recuadros, a estudiar en las figuras 8 y 9.

yores aumentos (fig. 9) ofrece: la «zona interna» de infiltración (13); también está la «zona externa» (15) y algunos grumos Gomori positivos (16), así como un cuerpo de Herring (17). Contrastando con esta zona de infiltración, que puede expresar un tanto el aspecto hipertrofiado de organización normal, encontramos en el cabo infiltraciones junto a la lesión (10, fig. 7), que convenientemente aumentadas (fig. 8) muestran los axones en bloque (10), contrastando con la invasión glial visible, que en algunas zonas forma ostensible barrera (18).

La adenohipófisis en sí (19, fig. 6) aparenta estar un tanto hipertrofica, destacando en ella el «pars infundibular» (20), cuya apariencia normal en casi toda su extensión ya fue indicada, incluso con algunas zonas de infiltración del pars infundibular de la adenohipófisis.

Interesa señalar aquí las prolongaciones de la adenohipófisis para

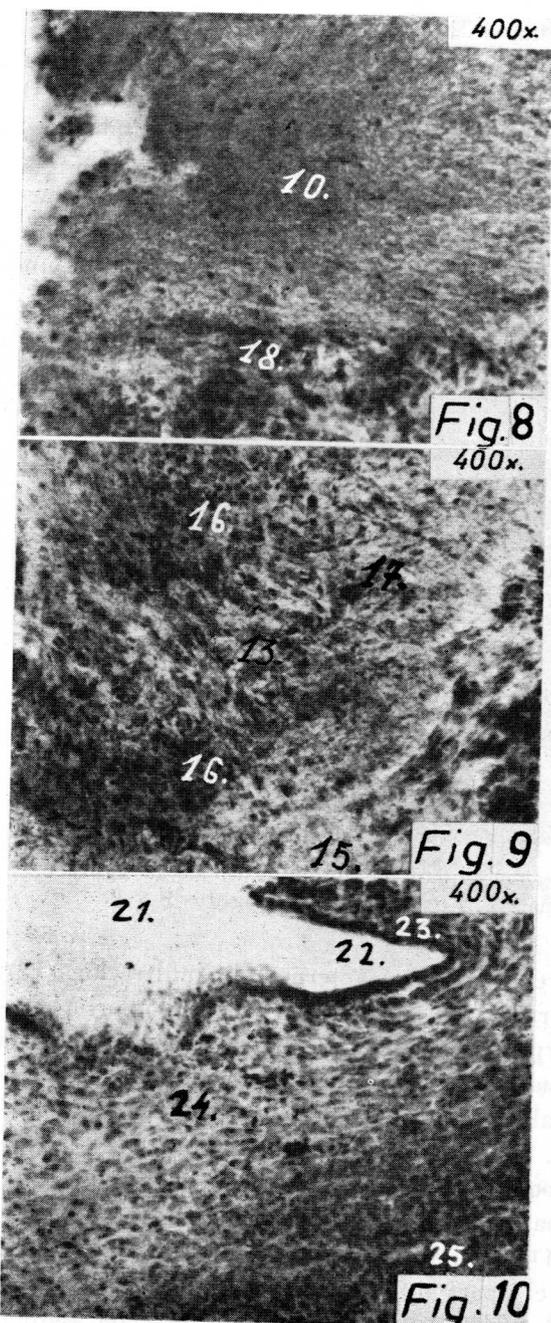


FIG. 8. — Recuadro de la figura 7 mostrando mayores aumentos el cabo del muñón neurohipofisario.

FIG. 9. — Recuadro a mayores aumentos de la figura 7 en la base del infundíbulo hipofisario.

FIG. 10. — Matriz de la caverna adenohipofisaria transformada al participar en la lesión estereotóxica. Todo ello pertenece al caso núm. 5.

formar el lóbulo intermedio, desapareciendo en este caso, pero conservando alguna de sus partes reflejas; a este propósito, encontramos a mayores aumentos (fig. 10) la zona de caverna hipofisaria abierta (21) y la matriz de la primitiva bolsa adenohipofisaria (22) un tanto proliferante por sus cabos libres (23), mostrando núcleos hiper cromáticos y en gran número. Células con núcleos intensamente cromáticos se encuentran también difundidas bajo la matriz adenohipofisaria del lóbulo anterior (24), proporcionando a estas zonas un aspecto que le diferencia de la apariencia funcional normal del tejido adenohipofisario restante (25).

Caso núm. 13 (Lesión distal al infundibulum, pero luxándose la parte distal a la lesión)

Descripción. — El aspecto del infundíbulo e hipófisis desprendido de la silla turca aparenta continuidad, pero en realidad hay un corte y una luxación, como lo demuestra la sección sagital del bloque. El desprendimiento de la hipófisis distal y su luxación ponen de manifiesto el muñón proximal restante. Este ofrece un aspecto muy parecido al del caso anterior, encontrándose un acúmulo axónico infiltrado por su parte anterior y posterior.

Dicha infiltración tiene dos formas diferentes de presentarse:

a) Distalmente está formado por un tejido avascular sin tendencia a formar barrera; igualmente está avascular la parte más baja del muñón, que tiene un aspecto infiltrante como el de las zonas antes indicadas; como esta parte está en contacto con la adenohipofisis luxada, pueden observarse claramente las diferencias entre ambas zonas.

b) Proximalmente estas infiltraciones tienen un aspecto más vascular en la zona externa del infundíbulo. Esta infiltración de la adenohipofisis es más ostensible por detrás del muñón, donde no hay «zona externa» limitante y, por lo tanto, no se forma una verdadera barrera. Sin embargo, comparando la forma del límite de las infiltraciones de esta zona con el de todas las demás indicadas, podremos decir que ofrece un grado intermedio entre las puramente infiltrantes (encontramos en las partes más distales del muñón) y la indicada en la «pars infundibular» de la adenohipofisis.

La adenohipofisis luxada ha perdido su vascularización a nivel de la «pars infundibular», de la que está separada y con la que normalmente suele continuarse, presentando una enorme vascularización en sus zonas más bajas.

Este caso nos muestra, entre otras cosas, que la vascularización para

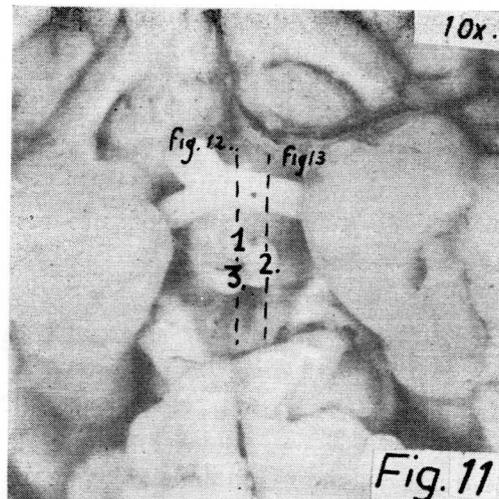
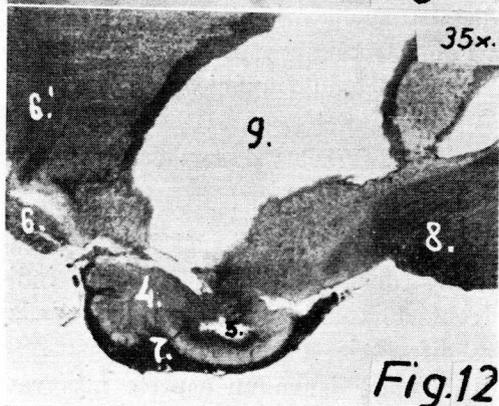


FIG. 11. — Estereotaxis proximal al infundíbulo (caso número 2) mostrando la dislocación de la glándula hipofisaria al ser retraída por la cicatriz estereotáctica.



FIGS. 12 y 13. — Panoramas microscópicos cuyas situaciones son referidas a la figura 11.

infiltrar las zonas hipofisarias ha de expresarse como continuación o simplemente hipertrofia de estructuras restantes normales (no dañadas). Pero una infiltración vascular de zonas dañadas directamente no se puede adaptar a las normas de continuidad, propias de una simple hipertrofia, pues ante todo existe la infiltración glial propia de una lesión nerviosa, y esta reacción glial ofrece una barrera a la invasión vascular simple. De aquí que en zonas cicatriciales, y por lo tanto con infiltración glial, no se efectúe la invasión vascular.

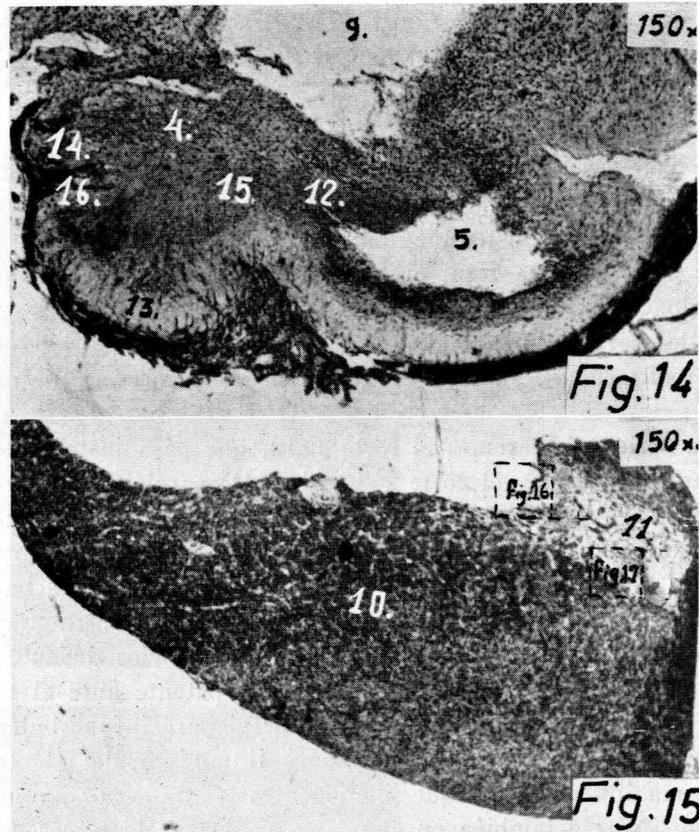
Caso núm. 2 (Estereotaxis proximal al infundibulum)

Descripción. — El infundíbulo e hipófisis extraídos de la silla turca muestran aquí una disposición (fig. 11) que varía del aspecto normal. Notemos un muñón infundibular (1) y un resto adenohipofisario (2) (en el lado izquierdo del bloque, no del observador). Entre ambas formaciones existe una fosa (3) resto cicatricial de la estereotaxis; a pesar de esta fosa, el muñón infundibular y el resto adenohipofisario están un tanto soldados por un tejido que debe ser analizado en los cortes correspondientes. Para ello se talla el bloque infundíbulo-hipofisario, se incluye en celoidina y se corta sagitalmente en serie.

De la serie analizaremos el corte F-12, que pasa justamente por el plano sagital medio, y el corte F-13 (fig. 11), paralelo al anterior pero algo más lateralizado. El aspecto sagital medio (fig. 12) ofrece: un muñón infundibular común, constituido por gran amazotamiento (4) de los axones del tracto supraóptico-hipofisario cortado, que rechaza hacia delante el receso infundibular (5), pero que se encuentra muy protegido y cubierto por detrás (7), donde fueron cortados durante la estereotaxis, cuya huella cicatricial (6) es bien patente ante el tubérculo mamilar (6'). El muñón está cubierto por el pars infundibular adenohipofisario (7), que forma un manto continuo inmediatamente detrás del quiasma óptico (8), del que se encuentra separado por un surco profundísimo. Nótese también en el mismo panorama el tercer ventrículo (9) un tanto separado del receso infundibular (5), ofreciendo unas paredes de aspecto normal (ya que el grosor considerable que presentan sus perfiles es debido a la disposición del corte que ha interesado muy oblicuamente).

El aspecto de su corte sagital (fig. 13), separado del plano medial, muestra la adenohipófisis aparentemente normal (a pocos aumentos), pero cuya zona de soldadura con el infundíbulo es un tejido de cicatriz (11) que sustituye completamente al «pars infundibular» de la adenohipófisis.

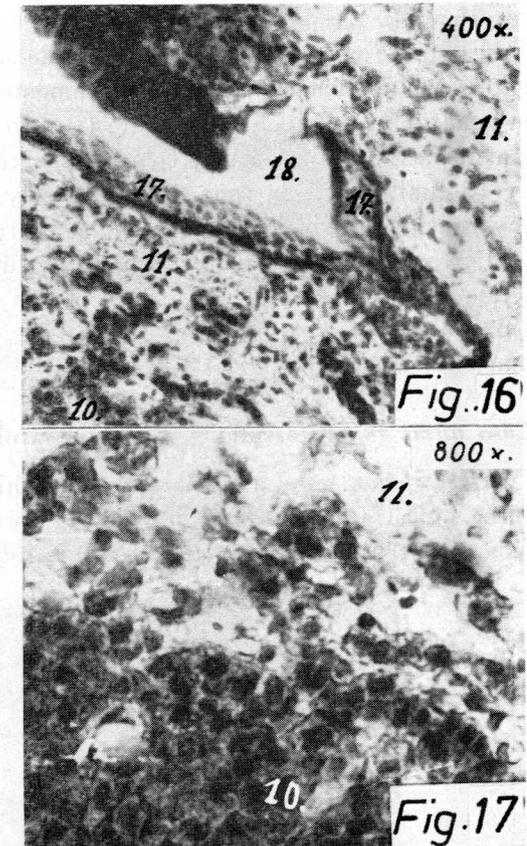
El territorio infundibular-hipofisario, expresado en los dos cortes anteriores, debe ser analizado a mayores aumentos; así, el muñón infundibular (fig. 14) ofrece el mazacote axónico cortado (4), rechazando hacia delante el receso infundibular (5), eventualmente separado del tercer ventrículo (9). Aquí la separación, como puede verse, es debida a la hipertrofia de la «zona interna» (12) infundibular, zona que no solamente forma salientes en el interior de la luz ventricular, sino que



Figs. 14 y 15. — Son ampliaciones de las figs. 12 y 13, respectivamente.

infiltra el muñón axónico cortado, de tal manera que por unos puntos respeta la «zona externa» infundibular (13) y por otros (14) la invade, correspondiendo esto precisamente a la sección estereotáctica objeto de estudio. Por lo que se refiere al «pars infundibular» de la adenohipofisis, nótese que hay hipertrofia e infiltración de las asas capilares de Nowakowsky en el muñón, pero en la superficie de contacto alejada de la lesión directa, y por lo tanto donde no hay barrera de cicatriz

gliol (15); por el contrario, en las partes directas de la lesión (14), donde hay abundante infiltración glial procedente de la invasión de la «zona interna» del infundibulum, los vasos del pars infundibular se encuentran detenidos ante una verdadera barrera (16).



Figs. 16 y 17. — Son ampliación de los recuadros señalados en la figura 15.

Es interesante estudiar el tejido cicatricial que suelda la adenohipofisis al muñón infundibular, que anteriormente fue mostrado en la figura 13. A mayores aumentos (fig. 15) aparece una adenohipofisis de fina estructura, dejando gran claridad del parénquima glandular, por estar separado entre sí por abundante tejido conjuntivo pobre en vasos. Este aspecto se intensifica más hacia la zona cicatricial (11, fig. 15), donde prácticamente sólo se puede encontrar tejido conjuntivo, habiendo desaparecido aquella vascularización que correspondía al «pars infundibular» de la adenohipofisis, ya que dicha irrigación fue infartada por la lesión de estereotaxis. Igualmente ha ocurrido en casos mencionados por DANIEL y PRICHARD (1956), ESCOLAR y J. M. SMITH-

AGREDA (1957), así como también GONZÁLEZ CARRASCOSA (1958), entre otros muchos. Analicemos a mayores aumentos esta zona de infarto cicatricial, en su contacto con la adenohipófisis y con la matriz ependimaria del lóbulo anterior. Para ello tomemos como referencia las zonas encuadradas en la figura 15, que se desarrollan en las figuras 16 y 17.

El límite entre el «infarto» y la adenohipófisis (fig. 17) es bastante expresivo, pudiendo apreciarse claramente la «zona de infarto» (11) y la zona de adenohipófisis restante (10) no afectada por el infarto, pero sin apenas vascularización, como puede comprobarse en la figura.

El límite entre la zona de «infarto» y la matriz ependimaria de la caverna hipofisaria lo tenemos en la figura 16. Distinguimos la matriz (17), francamente ostensible, sin el menor signo de proliferación, y el tejido de «infarto» (11), que se encuentra rodeando a la matriz en casi toda su extensión, tejido que mantiene separada la matriz de las formaciones adenohipofisarias restantes (10).

Caso núm. 18 (Estereotaxis rostral al infundibulum)

Descripción. — La zona infundíbulo-hipofisaria extraída de la silla turca muestra un casquete hipofisario correspondiente a la adenohipófisis, conservada en la parte anteroinferior de la glándula. En cambio,

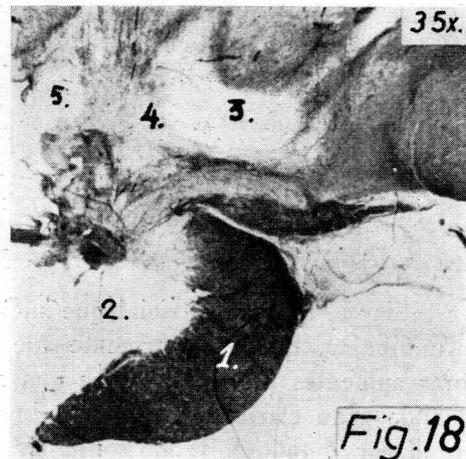
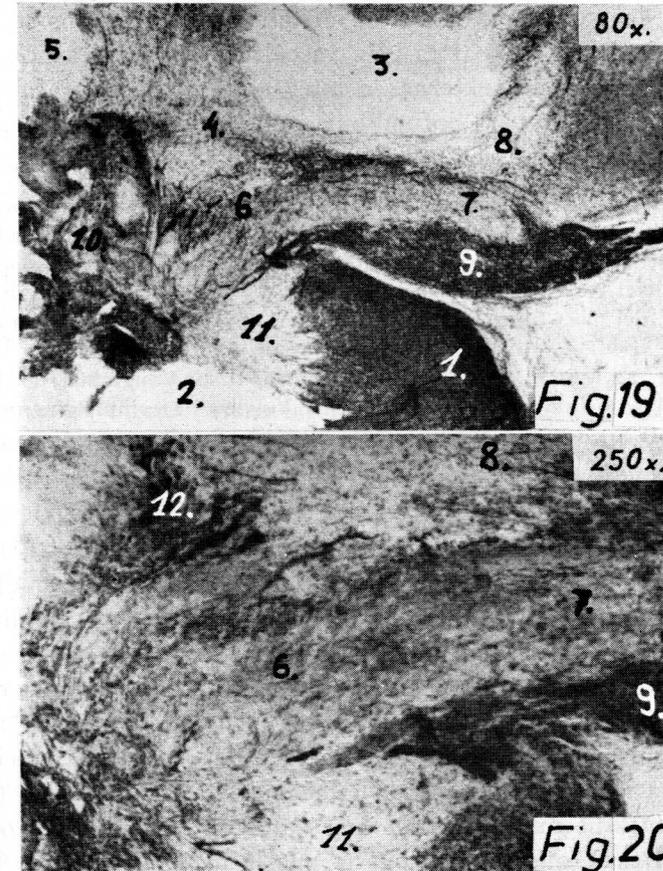


FIG. 18. — Estereotaxis rostral al infundíbulo (caso núm. 18).

la neurohipófisis ha desaparecido totalmente, en cuanto se refiere al lóbulo posterior; en su lugar existe una cavidad visible, en cuyo fondo se observan los tubérculos mamilares, sin obstáculo alguno que se interponga.

Tallado el bloque infundíbulo-hipofisario, los cortes sagitales del mismo muestran el estado real de la lesión estereotáxica resultante. La huella de la lesión (fig. 18) es una enorme zona de reblandecimiento (3) que, en una buena parte, coincide con el tercer ventrículo, continuando con el receso infundibular, englobado en la cicatriz del muñón neurohipofisario. Más atrás, esta zona de reblandecimiento tiene comunicación con el exterior ventricular (5).



FIGS. 19 y 20. — Ampliaciones sucesivas del cabo cicatricial de la hipófisis que sufrió la estereotaxis cuyo panorama corresponde a la figura 18.

Por lo que se refiere a la zona hipofisaria reblandecida y desaparecida, nos encontramos con una amplia zona vacía (2), recubierta con el casquete adenohipofisario (1) ya citado. Las zonas de reblandecimiento indicadas, tanto infundibulares como hipofisarias y también el resto del muñón neurohipofisario, están representados a mayores aumentos en

la figura 19. Aquí el muñón ofrece el mazacote axónico (6) del tracto supraóptico-hipofisario, continuación de la «zona externa» (7) del infundibulum; la parte interna (8) está bastante difuminada y ha invadido la parte distal del muñón. El «pars infundibular» adenohipofisario penetra vascularmente en la «zona externa» infundibular. La parte posterior del muñón está limitada por una cicatriz avascular.

La parte inferior del muñón está delimitada por una «cicatriz de infarto» (11). Notemos aquí cómo los vasos caminan hacia el muñón, pero desde la parte proximal a la distal. A estos efectos mostramos la figura 20, donde las partes más vasculares del muñón (12) reciben vasos desde las «zonas externas e internas (7 y 8) del infundibulum y también desde el pars infundibular adenohipofisario (9), salvando siempre la parte cicatricial.

Las zonas cicatriciales pueden ser analizadas a mayores aumentos. Así, la «cicatriz de infarto» (11) establece una verdadera barrera frente al tejido adenohipofisario del lóbulo anterior y del pars infundibular adenohipofisario (9). Este tejido cicatricial es avascular; por eso, los vasos van por encima salvando dichos tejidos del pars infundibular (9), hasta la parte más vascular del muñón (12).

Por lo que se refiere a la cicatriz aracnoidea, es un conglomerado de islotes más profundos de infiltración, verdaderos nidos de glía completamente avascular, que contrasta con las infiltraciones adenohipofisarias.

Caso núm. 6 (Estereotaxis muy rostral al infundibulum)

Descripción. — Cortado el bloque según costumbre (fig. 21), ofrece una gran lesión estereotáxica (1) poco transformada (dado el escaso tiempo de supervivencia, 8 días). La zona destruida es amplia, tiene forma cónica y se sale del límite de la figura; hacia el vértice superior y vertientes del cono, confluyen vasos neoformados. La base abarca desde el quiasma óptico (2) (al que interesa), hasta el tubérculo mamilar (3). En la misma base encontramos la zona de «infarto cicatricial» (4), ampliada hacia atrás, interesando también el tallo hipofisario (5). Por eso la hipófisis no puede nutrirse más desde el tallo, sino por otras zonas, lo cual tiene que ocurrir, puesto que la parte colgante de la glándula no tiene infarto, mostrando un tejido que parece un tanto normal, pudiendo observar el lóbulo anterior (6), el intermedio (7) y el posterior (8), cuyo análisis a mayores aumentos fue realizado también.

Distalmente, el lóbulo anterior ofrece la estructura en zonas de distinta densidad; así, la parte media del lóbulo anterior ofrece un tejido glandular muy claro, correspondiendo su irrigación muy directamente a la zona de «infarto», que se encuentra por encima. Por delante de esta zona, y por lo tanto muy rostralmente, tenemos en el lóbulo an-

terior una zona de estructura más densa (con menos claridades), lo que indica que la nutrición vascular ha podido destablecerse un tanto, cosa lógica si consideramos que las redes superficiales de Popa ofrecen algunos vasos de intercomunicación con esta zona, que escapan a la influencia de la «zona de infarto». Caudalmente en el lóbulo anterior, y por lo tanto en las cercanías de la caverna adenohipofisaria, el tejido es denso y claramente basófilo, de una forma parecida a como ocurre en el lóbulo intermedio, el cual no solamente es denso, sino hipertrófico, e invade concéntricamente el lóbulo posterior a base de prolongaciones radiadas, algunas de las cuales son considerables. El lóbulo posterior muestra una ligera retracción, pero ésta todavía se nota poco, porque la compensa la hipertrofia del lóbulo medio, que le invade desde la periferia concéntricamente. Por otra parte, la dilatación del receso infundibular (15) del tercer ventrículo, evita un tanto la retracción de superficie.

Las partes endimarias del receso infundibular muestran una infiltración glial semejante a la «zona interna del infundibulum», cosa que normalmente no ocurre. Estas infiltraciones gliales penetran excéntricamente también en sentido radial, encontrándose con las radiaciones infiltrativas del lóbulo intermedio, que penetran en sentido contrario. El tejido neurohipofisario ha transformado su aspecto, no quedando resto alguno de neurosecreción ni de ramificaciones terminales del tracto supraóptico-hipofisario.

Se nota, pues, un centro de proliferación adenohipofisario, que por su parte más superior desborda ampliamente la caverna, desembocando al lóbulo anterior. Esto se comprueba también por la variación de la reacción celular histoquímica del lóbulo intermedio, que es fundamentalmente neutrófila con tendencia a basófila, notando algunos puntos aislados de reacción acidófila, hacia las partes más distales de la zona matriz.

Algunas zonas especiales muy concretas ofrecen especial reacción acidófila, debiendo ser analizadas. A este propósito de reacción acidófila, no nos confundamos con la coloración ligeramente acidófila que presta la extravasación sanguínea en las zonas de infarto.

La realidad de las coloraciones que orientan sobre la reacción neutrófila, basófila y acidófila, sólo son representables los campos microscópicos y en las diapositivas a color proyectables (que se poseen tomadas del original).

Caso núm. 9 (Estereotaxis infundibular muy rostral, combinada con influencia estrogénica)

Descripción. — El aspecto infundíbulo-hipófisis, mostrado desde la base del encéfalo, no trasluce al exterior la profunda lesión estereotáxica producida. Esta lesión coge ampliamente (fig. 22) el infundíbulo (1), interesando el quiasma óptico (2) y los tubérculos mamilares (3) en una extensión tan amplia que queda interrumpido todo el riego con la hipófisis, siendo la parte más afectada el «pars infundibular» de la adenohipófisis, incluido totalmente en el «infarto», así como la neurohipófisis proximal (5).

La supervivencia de cuatro días no permite transformaciones profundas del panorama hipofisario. A este propósito notemos el lóbulo anterior (6), al que le falta su relación con su pars infundibular adenohipofisario (4), ya que está totalmente infartado. El lóbulo posterior (7), totalmente avascular, muestra reblandecimiento a partir de su centro, lo que hace que se expanda el receso infundibular del tercer ventrículo. El lóbulo intermedio (8) se ha esfacelado por toda la superficie envolvente y sólo queda un resto junto a la caverna hipofisaria (9), que conserva vestigios de primitiva proliferación.

A mayores aumentos se aprecia un tanto la reacción acidófila, que en la adenohipófisis ostenta una topografía normal, no recibiendo corriente proliferativa del lóbulo intermedio por encima de la caverna adenohipofisaria, pues allí el tejido es un estrecho puente.

Existe una reacción acidófila que no tiene relación con la expresión normal del funcionalismo. Esta reacción está expresada en el infundibulum proximal y en el lóbulo intermedio.

Hay que tener presente que la zona donde asienta la reacción acidófila citada, así como los grumos acidófilos de la adenohipófisis, está condenada a la total degeneración por falta de riego circulatorio. Nótese que la diferencia fundamental de este caso y el precedente estriba en que en el caso anterior aún quedaba un resto sano, por donde la circulación podía suministrarse en pequeña cantidad, a través de los porta superficiales de Popa, principalmente.

Caso núm. 10 (Estereotaxis muy rostral al infundibulum, sin llegar al quiasma óptico)

Descripción. — El infundibulum e hipófisis despojados de la silla turca ofrecen un aspecto aparentemente normal.

El bloque incluido en celoidina fue reducido a secciones sagitales susceptibles de estudio.

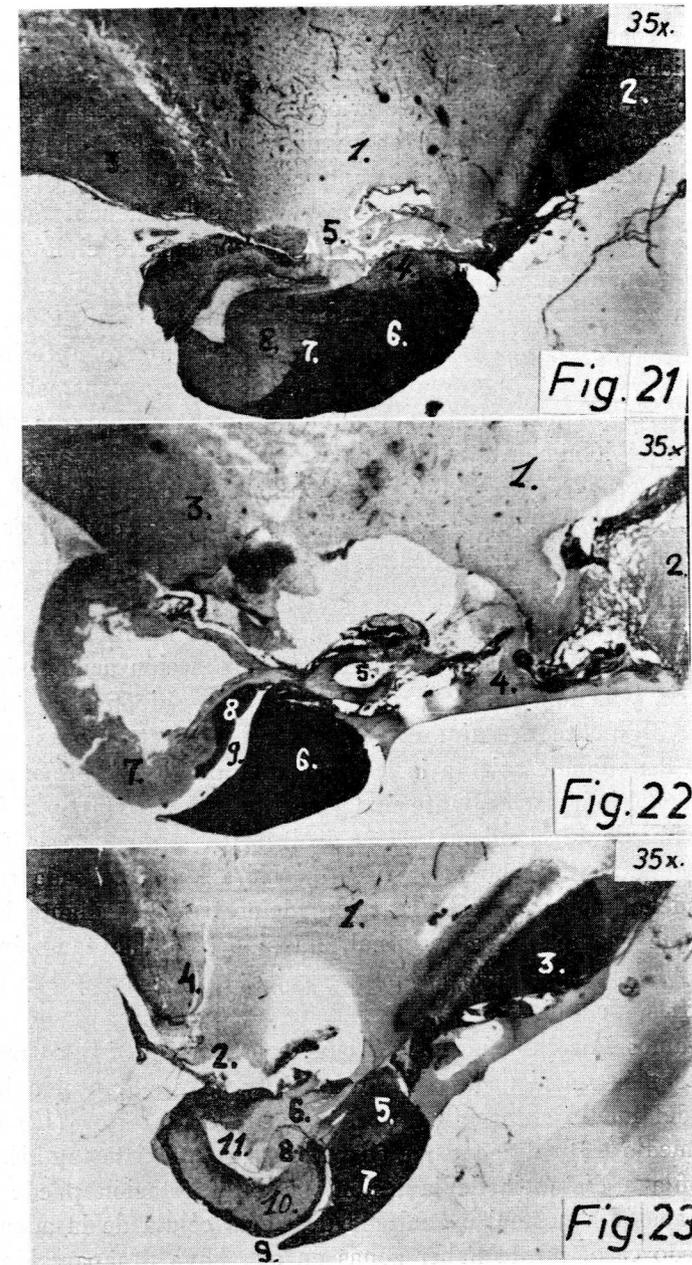


FIG. 21. — Estereotaxis muy rostral al infundíbulo (caso núm. 6).

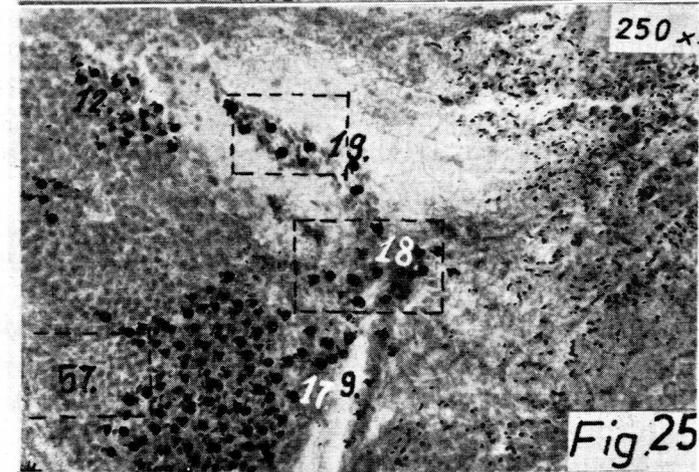
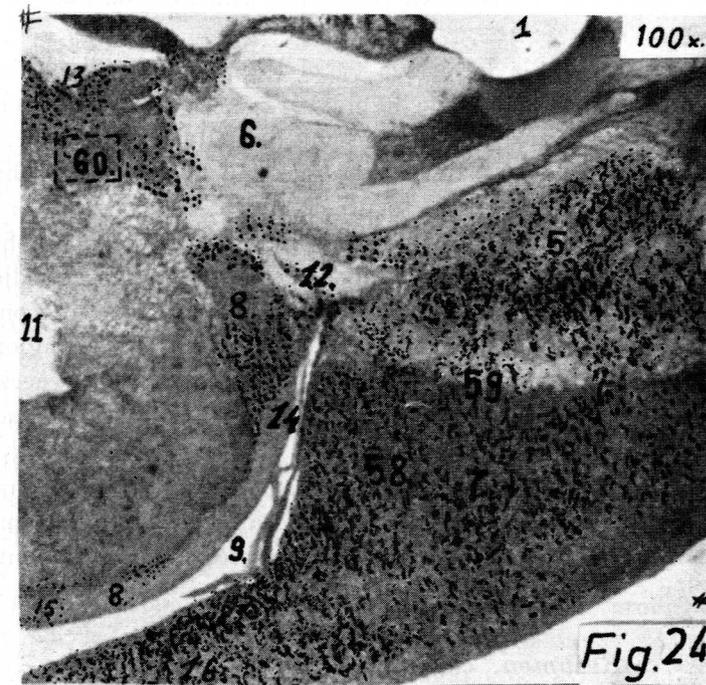
FIG. 22. — Estereotaxis muy rostral al infundíbulo (caso núm. 9).

FIG. 23. — Estereotaxis muy rostral al infundíbulo sin llegar al quiasma óptico (caso núm. 10).

La lesión estereotáxica ha tenido pocas transformaciones (pues el animal sólo sobrevivió seis días a la estereotaxis). Notemos (fig. 23), la zona de coagulación, muy amplia (1), de aspecto homogéneo y reblandecimiento en su centro, comunicando con el exterior subaracnoideo (2) por detrás del lóbulo posterior. La lesión respeta casi todo el quiasma óptico (3); por detrás, en cambio, interesa los tubérculos mamilares (4). El tallo hipofisario, aunque no está incluido en la lesión directamente, aparece interesado; por parte de la adenohipófisis, está interesado todo el pars infundibular, invadiendo parte el lóbulo anterior de la glándula mediante una «zona de infarto» (5). Por lo que se refiere a la neurohipófisis, el tallo neurohipofisario está afectado (6) por la coagulación estereotáxica y prolongación del infarto anteriormente indicado. El resto de la glándula ofrece un intenso contraste de sus componentes, cuya disposición a pequeños aumentos aparenta normalidad. Nótese el lóbulo intermedio (8) y el anterior (7) separados entre sí por la caverna hipofisaria (9) (abierta accidentalmente por abajo). Apreciamos el lóbulo posterior (10), que no se retrae concéntricamente, sino excéntricamente; por eso, el receso infundibular (11) está considerablemente agrandado.

Las transformaciones de la glándula son muy manifiestas estructuralmente. El método de Gomori demuestra la reacción acidobásica adenohipofisaria y la topografía de la secreción neurohipofisaria; todo ello permite el siguiente estudio: un corte en estas condiciones muestra (fig. 24) la zona donde asienta la lesión infundibular (1), prolongándose hacia la adenohipófisis mediante una «zona de infarto» (5), y a la neurohipófisis mediante la misma «zona de infarto», sumada a la degeneración secundaria del cabo periférico (6). Nótese una acusada reacción acidófila adenohipofisaria; esta reacción, demostrable mediante las diapositivas que acompañan al original, ha sido señalada también topográficamente, superponiendo los puntos rojos del original sobre las microfotografías incluidas en el texto.

Observamos que la máxima reacción acidófila (fig. 24) corresponde a las zonas más relacionadas con la lesión y, por lo tanto, a la zona «infarto» del lóbulo anterior (5) y a la zona de «infarto» (12) del lóbulo intermedio (8) y de su parte envolvente (13). Existe también reacción acidófila a distancia de la lesión, su interpretación puede ser la expresión acidófila normal o exaltada de cierta célula de la adenohipófisis; en todo caso, puede haber zonas en que haya desaparecido dicha reacción, independientemente de la función normal de la glándula y de la reacción estereotáxica directa. Tal es el caso de la reacción acidófila correspondiente a la matriz, que rodea a la caverna hipofisaria (9). Por



FIGS. 24 y 25. — Ampliaciones sucesivas del panorama de la figura 23, puntualizando en rojo la reacción acidófila.

parte del lóbulo intermedio (8), lo encontramos en su parte más alta (14) y en su parte baja (15). En lo que se refiere al lóbulo anterior, la reacción acidófila se identifica (16) junto a la caverna adenohipofisaria (9).

La reacción acidófila localizada en el lóbulo intermedio la tenemos ampliamente representada en la figura 25; así, en las partes más altas de la caverna hipofisaria (9) notemos que la matriz ofrece diversos aspectos: por delante (17), la matriz destaca mucho de la adenohipofisis infartada; por arriba (18), está también muy densa y envía prolongaciones (19) que se introducen en la zona de «infarto adenohipofisario»; finalmente, por detrás, correspondiendo a un lóbulo intermedio muy hipertrofiado, ofrece puntos en conglomerados diversos: un conglomerado es superior (12) y está en contacto con la lesión, otro conglomerado está a más distancia de la lesión. Por la topografía de la reacción acidófila, no creemos que se encuentre en relación con la proliferación de la matriz.

La reacción acidófila, según observación, empieza en el nucleolo, sigue por el núcleo y después se extiende a todo el protoplasma. Entonces la célula puede continuar con su aspecto acidófilo a entrar en disgregación.

Resumen, consideraciones y discusión

Los resultados obtenidos, agrupados en el capítulo anterior con arreglo a la topografía de la lesión, ahora deben ser sistematizados en cuanto a los signos que expresan la naturaleza de la misma. Siguiendo criterios clásicos (CAJAL, 1914), debe tenderse primero a los signos *degenerativos* y después a los *regenerativos*.

Entre los *degenerativos* hay que distinguir los signos directamente relacionados con la causa destructiva, como es el caso de la *necrosis*, producida directamente por la coagulación estereotáxica. En segundo término interesan las alteraciones producidas en las partes vecinas por falta de riego, esto es, el *infarto*. En tercer término están los signos de *degeneración walleriana*, que empiezan a manifestarse en el cabo nervioso periférico cortado, pocos días después.

En lo referente a los signos *regenerativos*, puede incluirse todo proceso de hipertrofia que compensa o de cicatriz que remiende; todo ello relacionado con la multiplicación celular.

En todo proceso, bien regenerativo o incluso cicatricial, interesa tener en cuenta el aporte satélite vascular y la reacción tisular del terreno.

Todas estas consideraciones forman un programa de estudios, en

relación con los hechos conocidos bibliográficamente y los personales que debemos ir seleccionando en este trabajo, presentados en el capítulo de «resultados obtenidos».

Signos degenerativos

Tras una lesión en el sistema nervioso central y, en concreto, en el diencefalo, las alteraciones de necrosis, infarto y degeneración walleriana son comúnmente consideradas en este orden cronológico por muchos autores. Ya SPATZ y BUSTAMANTE (1942) consideraron la necrosis de la coagulación estereotáxica del infundibulum, más tarde DANIEL y PRICHARD (1946) en la rata, así como ESCOLAR (1956) y J. M. SMITH-AGREDA (1958) en el gato; relacionaron la necrosis de la zona coagulada con el infarto de los tejidos circundantes. Por último, una considerable cantidad de autores, entre los que interesa citar a GAUP y SPATZ (1955), que trabajaron en la rata, así como ESCOLAR (1956) y CARRASCOA (1958) en el gato, establecieron en su material de estudio la triple relación cronológica entre la necrosis directa, el infarto adyacente y la degeneración axónica del cabo distal cortado (siguiendo, en esto último, las pautas de CAJAL, 1914).

En nuestro propio material vemos que la necrosis producida directamente por la coagulación, a los treinta días da lugar a una desaparición de la sustancia, quedando en su lugar una cavidad; tal ocurre en las coagulaciones muy distales al infundibulum, en que desaparece el lóbulo posterior, con conservación de la neurohipofisis proximal y de la zona envolvente adenohipofisaria, como se observó en el caso núm. 15; lo mismo decimos de las lesiones no tan distales, como muestran los casos núms. 5 y 13. Las lesiones proximales correspondientes al caso núm. 2, y las rostrales puestas de manifiesto en el caso núm. 18, ofrecen la misma observación. Si ahora acudimos a lesiones muy rostrales, como presentan los casos núms. 6, 9 y 10, observamos que todavía existe zona de necrosis estereotáxica, pues la sustancia no ha tenido tiempo de reabsorberse, porque los casos de lesión muy proximal y extensos no sobrevivieron más allá de una semana. Estos mismos datos los mencionan muchos de los autores dedicados a la estereotaxis de esta zona que hemos consultado. Únicamente las largas supervivencias a que se refieren, corresponden a casos de pequeñas lesiones.

Respecto a la aparición del infarto, analizando nuestros casos ordenadamente no lo encontramos en las lesiones muy distales al infundibulum, ni tampoco en los casos de localización distal. En cambio, en la lesión proximal al infundibulum, como es el caso núm. 2, comenzamos a apreciar el infarto, haciéndose éste más manifiesto cuanto más

rostral es la lesión estereotáxica; así, el caso núm. 18 presenta lesión rostral y muestra infarto mayor que en el caso núm. 2, que la tiene medial. Sin embargo, notemos que el máximo infarto lo ostentan los casos núms. 6, 9 y 10, cuya lesión estereotáxica es muy rostral. Todo ello se relaciona con el infarto de los diversos «sistemas portas», tanto más amplio cuanto más situación rostral ofrece. De todo ello se tratará más adelante.

En cuanto a la degeneración walleriana la encontramos en todos nuestros casos, ya que la característica de las lesiones realizadas son secciones del tracto supraóptico-hipofisario. Notemos que en aquellos casos de supervivencia superior al mes, la degeneración walleriana fue tal que acabó con la completa desaparición del cabo nervioso distal cortado de la neurohipófisis. En cambio, en las supervivencias inferiores a 10 días (como ocurre en todas las estereotaxis amplias y muy rostrales), se conserva una neurohipófisis distal, pero donde no queda representación axónica alguna, habiendo desaparecido también la neurosecreción en dos casos, y estando muy disminuida en otro.

Estos signos de degeneración walleriana de nuestro material, concuerdan con los presentados en la bibliografía consultada sobre el tema. A nuestro parecer, los signos mencionados nos sirven en su mayor parte de control para nuestro tema fundamental. Sin embargo, reservamos como signo de hallazgo personal, simplemente la relación entre la existencia del infarto y la topografía de la lesión infundibular causante.

Signos regenerativos

Dejando aparte los signos de cicatrización, vamos a acudir a las zonas matrices (embrionarias) generadoras de la adeno y neurohipófisis, respectivamente. Por lo tanto, nos interesa analizar por parte de la adenohipófisis el territorio yuxtacavernario, especialmente el lóbulo intermedio, sin dejar de estudiar la zona envolvente (todo lo cual es también derivación directa del tejido retro y supracavernario). Por parte de la neurohipófisis, observamos el cabo axónico cortado, así como la glía del receso infundibular y de la zona interna del infundibulum, correspondiendo todo al cabo central de la sección estereotáxica.

Hipertrofia del lóbulo intermedio y de la zona envolvente. — La mencionan muchos autores dedicados a estos problemas, que hemos consultado; sin embargo, no indican detalles del proceso, lo cual pretendemos aportar nosotros a la vista de nuestro material, ya que la hipertrofia la encontramos en nuestros casos de observación precoz (de 4, 6 y 8 días de supervivencia a la estereotaxis), correspondiendo a estereotaxis amplias y muy rostrales. En estos casos, el que más duró (8 días,

caso núm. 6) ofrece proliferación del lóbulo medio, sobre todo en la parte superior de la caverna adenohipofisaria, formando aquí corrientes emigratorias hacia la adenohipófisis, con lo cual el tejido adenohipofisario queda rechazado hacia las partes distales. La proliferación del lóbulo intermedio se realiza también muy intensamente, hacia el lóbulo posterior, al que infiltra, en forma de radiaciones concéntricas. La proliferación del lóbulo intermedio hacia el lóbulo anterior, se observa en los casos de pérdida de sustancia adenohipofisaria y, por lo tanto, a causa del «infarto» de estereotaxis. La invasión del lóbulo medio al posterior se da siempre que aquí hay degeneración walleriana. En una y otra invasión no suelen denunciarse fases mitóticas. Notemos el caso núm. 9, cuya lesión estereotáxica es de extensión considerable, esfacelando la prolongación envolvente del citado lóbulo medio. A pesar de todo, la parte supracavernaria del lóbulo medio ofrece manifiestos signos de hipertrofia.

Como datos personales de nuestro trabajo, destacamos, pues, que la hipertrofia del lóbulo intermedio, denunciada bibliográficamente en los casos de estereotaxis, se manifiesta al máximo en los primeros días, radiándose hacia atrás cuando hay degeneración walleriana, y hacia delante cuando hay pérdida de tejido adenohipofisario por infarto.

Nuestros casos de supervivencia larga no muestran signo alguno de proliferación del tejido yuxtacavernario. En la mayor parte de ellos, el lóbulo intermedio había desaparecido; en otros queda algún resto de tejido pericavernario, que anteriormente podía haber mostrado proliferación. En todos estos casos el tejido matriz es el epitelio pericavernario, perfectamente delimitado del tejido subyacente.

Proliferación del cabo axónico cortado. — Es un signo que CAJAL (1914) demuestra en su obra «Regeneración del sistema nervioso» y cuyas pautas de estudio han seguido todos los que se han dedicado al estudio de la «regeneración postwalleriana». Bueno es recordar que las técnicas de demostración de la regeneración postwalleriana han pasado por diversas etapas, según los métodos de observación empleados.

Están las que demuestran los fenómenos degenerativo-regenerativos por la coloración con ácido ósmico de los restos mielínicos que acompañan al axón cortado; tal es el caso de los métodos de MARCHI (1885), SWANK-DAVENPORT (1935), RASDOLSKY (1925), ESCOLAR (1950) y otros. Están los métodos argénticos, que impregnan directamente el cilindro-eje en estado de transformación, métodos que desde CAJAL hasta NAUTA han sufrido muchas variaciones; mencionaremos a este propósito los métodos de BIELCHOWSKY (1904), PALMGREN (1948), GLEES (1946), SOLER (1952), sin olvidarnos de mencionar el método de GROSS para sis-

tema nervioso periférico. Por último, la degeneración walleriana también es detectada (aunque un tanto indirectamente), denunciando los depósitos de neurosecreción por el método de «cromo-hematoxilina-phloxínico», y a este propósito DIEPEN demostró en el infundíbulo-hipófisis fases degenerativo-regenerativas con métodos argénticos y neurosecretorios, estableciendo las posibles relaciones entre los cuerpos «Gomori-positivos» de HERRING y la arborización proliferativa argéntica del cabo axónico central cortado. Ello hace que los métodos de neurosecreción referan muy directamente el estado funcional de los axones, y por lo tanto la regeneración postwalleriana de la neurohipófisis (DIEPEN, 1962).

En nuestro material distinguimos un mazacote axónico en el cabo central del infundibulum, después de treinta días de la lesión, como ocurre al caso núm. 15, que se trata de una estereotaxis infundibular muy distal; lo mismo ocurre al caso núm. 5 y al caso núm. 13, correspondientes a estereotaxis infundibulares no tan distales, al caso núm. 2, en fin, que pertenece a lesión infundibular proximal; en cuanto a las lesiones infundibulares rostrales, como vemos fácilmente en el caso núm. 10, no se forma mazacote axónico definido, pero la «zona externa» del infundibulum muestra cierta hipertrofia. No existen cuerpos de Herring, lo que se confirma con los casos de CARRASCOSA (1958), análogos a los nuestros, que no encuentran en los casos de mucha supervivencia (superior a los 30 días); en cambio, sí los encuentra en sus casos de menos supervivencia (llegando el máximo a los 15 días), lo que coincide con el momento de máxima regeneración postwalleriana. Manifestaciones de «cuerpos de Herring» en el material que presentamos, no hemos tenido por lo tanto ocasión de apreciar, ya que hemos elegido casos de supervivencia superior al mes; por otra parte, los casos que mencionamos de muerte precoz corresponden a una lesión estereotáxica de tales dimensiones, que prácticamente no ha quedado cabo central del tracto supraóptico-hipofisario observable. Por lo demás, en caso de pequeña lesión y duración intermedia, nos es fácil comprobar los signos proliferativos, Gomori-positivos y formación de cuerpos de Herring, tal como expone CHRIST (1961).

En cuanto a la proliferación de la glía endimaria del receso infundibular y de la zona interna del infundibulum, comprobamos nosotros (en nuestros casos), que es un fenómeno paralelo al de los signos degenerativo-regenerativos wallerianos del axón cortado, adyacente a dicha zona endimaria. Esta proliferación la denuncian todos los autores que hemos consultado dedicados a la estereotaxis del infundibulum. Nosotros la encontramos igualmente como vegetaciones o tapones en el receso infundibular, cercanos a la lesión estereotáxica, pu-

diendo añadir por nuestra parte que dichas vegetaciones no existen en los casos de lesión muy distal, pero sí en nuestros restantes casos presentados, y además persisten en los casos de larga supervivencia, máxime sirviendo ello de tapón para cerrar el escape cefalorraquídeo ventricular, que a través de la abertura estereotáxica producida pudiera comunicar con el espacio subaracnoideo. Debemos de añadir que las proliferaciones endimarias a que nos referimos y las proliferaciones subaracnoideas que resultan en una misma lesión estereotáxica, se manifiestan un tanto independientes, y si es que contactan, tienden a formar clara barrera de separación. También podemos añadir que la infiltración de la glía endimaria del receso infundibular tiene también tendencia a infiltrarse en sentido contrario a la luz ventricular, y por lo tanto hacia la «zona externa infundibular». Finalmente tenemos que señalar a este propósito, que la glía endimaria del receso infundibular distal al corte, también prolifera formando radios de infiltración excéntrica, a través del lóbulo posterior neurohipofisario, que en estas circunstancias está en plena degeneración. De esta suerte, las radiaciones excéntricas de la glía del receso y las concéntricas del lóbulo medio, juntamente con las de la zona envolvente hipofisaria, tienden a encontrarse (lo cual se muestra claramente en el caso núm. 6).

En cuanto a la proliferación de la glía leptomeníngea, corresponde a la piamadre y subaracnoides, la cual forma una cicatriz muy vascular y conjuntiva, que puede infiltrar la sustancia gris que cubre, pudiendo pensar que tenga entonces carácter epileptógeno; en cambio, cuando no infiltra, forma simplemente una barrera de protección. Todo ello puede ser analizado en nuestros casos presentados, donde la barrera neta o ligeramente infiltrativa, se ve en las partes salientes del muñón cortado. Así, el caso núm. 15 presenta zona de barrera o infiltración, y lo mismo en los casos núms. 5, 15, 2 y 18, existiendo bases para razonar la relación entre la infiltrativa o la barrera neta, que pueda existir en cada proceso cicatricial. No obstante, para ello tendríamos que acudir al factor vascular, cuyo estudio preferimos hacerlo en un capítulo aparte, por corresponder al eje de nuestra aportación personal.

En los cuadros degenerativo-regenerativos observados, existen ciertas «reacciones de distribución de las redes vasculares», así como también «reacciones tisulares histoquímicas», que deben analizarse separadamente.

Reacciones de distribución vascular. — Es considerado desde hace algún tiempo que los vasos hipofisarios pueden variar su distribución en relación con el funcionalismo de esta glándula. Son los capilares de intercomunicación arteriovenosa los que en este órgano adquieren gran desarrollo, tomando el

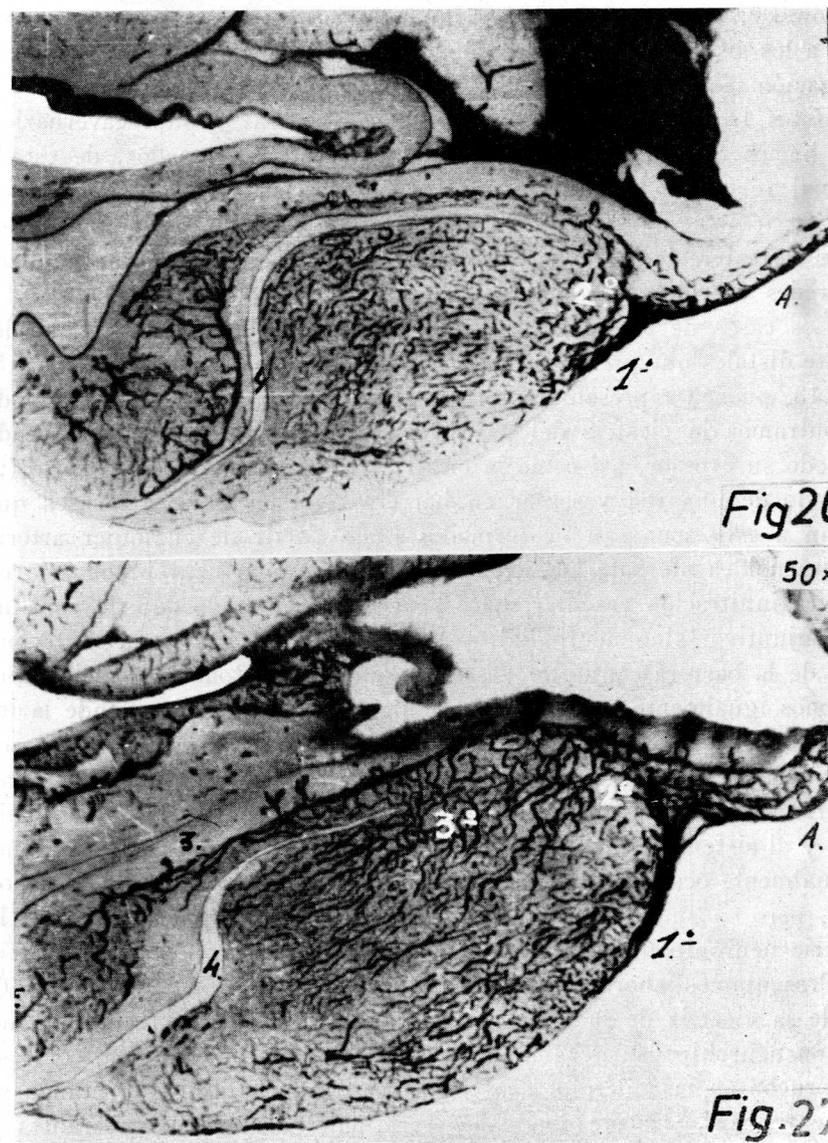
aspecto de verdaderos «sistemas portas». A este propósito, POPA (1938) fue el primero que destacó los sistemas «porta superficiales», que desde el pars infundibular descienden a lo largo del tallo, para distribuirse en la superficie del lóbulo anterior.

Más tarde, se fueron encontrando «sistemas portas» localizados en la superficie de contacto adenoneurohipofisaria. Así, NOWAKOWSKY (1951) y SPATZ (1951) encontraron horquillas portas en la superficie de contacto de la hipófisis proximal. Posteriormente, ENGELHARDT (1956) encontró intercomunicación en la superficie de contacto de la hipófisis distal. De todo esto trata DIEPEN (1962) con el apropiado detalle en su monografía, pudiendo distinguir tres «sistemas portas» por lo menos. SMITH, V. (1962-1963), los demostró mediante reconstrucciones, en el mismo animal de experimentación que nosotros hemos empleado, así como en otros animales que sirven de eslabón comparativo y en el hombre.

A este propósito nosotros hemos estudiado las redes inyectadas, no sólo en nuestros casos de Patología experimental, sino también en nuestros casos control-testigo.

En estos casos testigos de nuestro material (figs. 26 y 27), vemos el sistema «porta superficial de Popa» (1.º) que desde el pars infundibular se distribuye por la superficie del lóbulo anterior. Notemos igualmente los portas de Nowakowsky (2.º) existentes en la superficie proximal al infundíbulo, que se interna en el centro de la adenohipófisis. Tenemos finalmente los portas de la superficie de contacto de la hipófisis distal (3.º), que desde el lóbulo posterior (fig. 27) pueden pasar supracavernariamente (4) hasta el lóbulo anterior. Presentamos dos casos normales de control, en los que sus sistemas portas expresan condiciones funcionales diferentes: así el primer caso elegido (fig. 26) ofrece como referencia la vascularización del pars infundibular (A) donde se hace la aferencia arterial en la hipófisis; en cambio, la vascularización del lóbulo posterior es donde parten los vasos eferentes, y por lo tanto las venas.

Entre los vasos aferentes y eferentes encontramos las redes portas clásicas, distinguiendo con V. SMITH-AGREDA (1963) la red porta superficial de Popa (1.º) y la red porta central (2.º); no encontramos más redes portas porque la caverna adenohipofisaria (4) ha avanzado mucho y no deja espacio de intercomunicación; por eso los sistemas porta supracavernarios no pueden pasar desde el lóbulo posterior al anterior. En contraste, presentamos el caso de la figura 27, donde la caverna adenohipofisaria (4) está muy retraída hacia atrás, quedando por lo tanto un amplio espacio supracavernario, por donde se efectúa una intercomunicación vascular adenoneurohipofisaria, formando así un amplio sistema porta supracavernario (3.º) que ocupa el tercer plano de la clasificación de V. SMITH-AGREDA de los sistemas portas hipofisarios. En



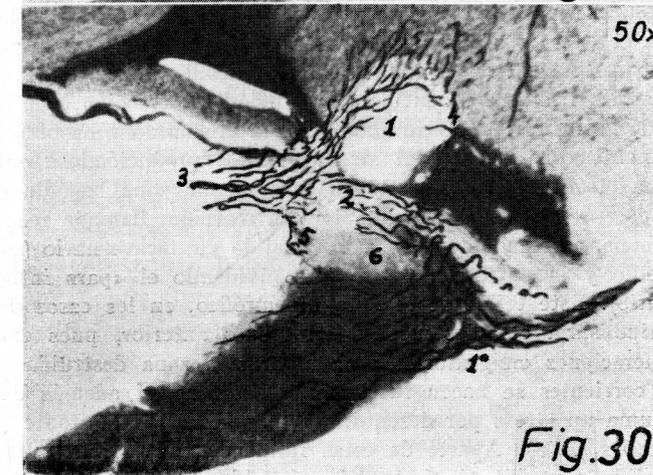
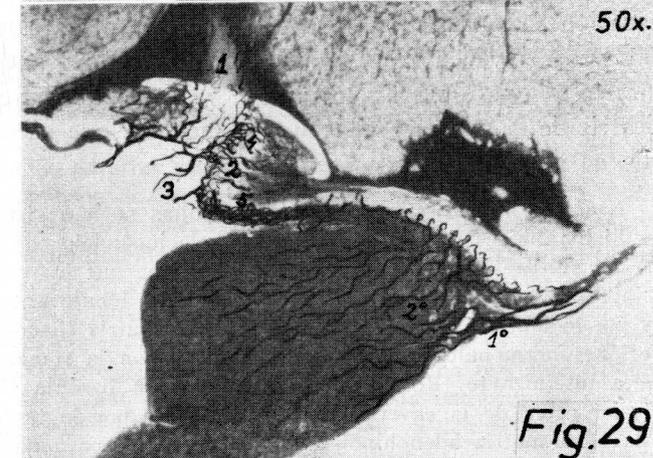
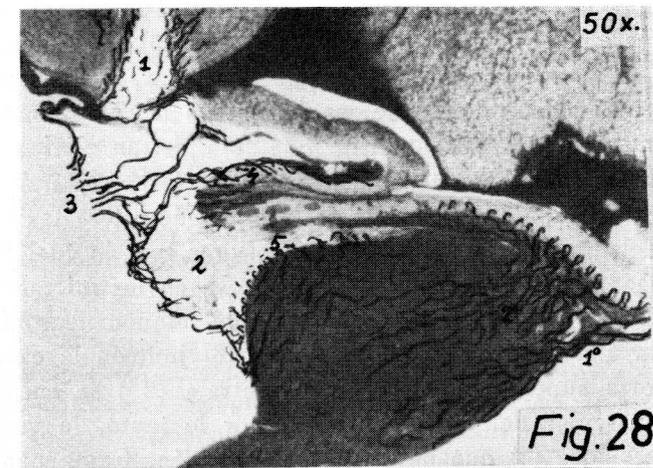
FIGS. 26 y 27. — Dos tipos normales de distribución vascular demostrados por la acción de la tinta china, destinados como control de los casos experimentales.

estas condiciones vemos que el segundo sistema porta o central (2.º) dispone también de amplio espacio de desarrollo. También encontramos ampliamente distribuidas en las superficies de contacto, asas tipo Nowakowsky, pero mucho más profundas. En este mismo caso, en cambio, a los sistemas «porta superficial» (1.º) les corresponde una zona de irrigación más reducida.

Estos tres sistemas porta (superficial, central y supracavernario), que hemos distinguido en nuestros dos casos seleccionados, de estado normal (el segundo de los cuales rememora las reconstrucciones de V. SMITH-AGREDA, 1963), debemos de encontrarlos en cada uno de los casos de estereotaxis de nuestro trabajo. Además, habrá que analizar las redes vasculares propias de la cicatriz estereotáxica.

Los casos de estereotaxis muy distales al infundibulum o simplemente distales que presentamos, como corresponde a los casos núms. 15, 5 y 13, pueden representarse esquemáticamente en la figura 28, donde encontramos la cicatriz del paso del electrodo (1) muy vascularizada en todo su espesor, así como la cicatriz del muñón neurohipofisario (2) rodeado de una red vascular en barrera. Notemos que los vasos que llegan a esta zona son neoformados (3) a partir de cualquier arteria subaracnoidea aferente. El hecho de que el muñón neurohipofisario no ofrezca infiltración vascular, hace pensar que el tejido de esta zona no es conjuntivo, sino neuroglial, pues así quedaría explicada la formación de la barrera conjuntivovascular, que impide toda infiltración. Señalamos igualmente la zona infundibulorrostral al muñón, donde la infiltración vascular se realiza (4), lo cual se explica porque estos vasos que infiltran son los antiguos existentes en la zona normal, que se han hipertrofiado simplemente. En cuanto al sistema «porta superficial» (1.º) y al sistema «porta central» (2.º), los encontramos dispuestos como normalmente ocurre, no apareciendo el sistema «porta supracavernario» (3.º), pero en su lugar encontramos barrera vascular neta (5) entre la cicatriz neurohipofisaria y el lóbulo anterior.

Presentamos ahora el esquema de estereotaxis proximal (fig. 29), donde la cicatriz de la aguja (1) está más adelantada, resultando un muñón neurohipofisario también en situación más anterior (2), como se comprueba en las microfotografías del caso núm. 2. En este muñón se encuentra un mazacote de axones terminales cortados, exuberantes y proliferados, lo que corresponde a la parte blanca del muñón que es la «zona externa». La red vascular formada aquí procede de arterias



FIGS. 28, 29 y 30. — Representación esquemática de la disposición vascular en la estereotaxis del infundíbulo. En la figura 28 se representa la muy distal. En la figura 29, la distal. En la figura 30, la proximal.

subaracnoideas (3), que constituye una barrera un tanto infiltrante por la parte superior (4) y muy neta por la inferior (5). El sistema «porta superficial» (1.^o), que depende del pars infundibular, y el sistema «porta central» (2.^o), dependiente de las horquillas de Nowakowsky, son los dominantes en el lóbulo anterior y le suministran el riego.

Presentamos seguidamente el esquema de la lesión rostral al infundibulum (fig. 30), donde la cicatriz de la aguja de estereotaxis (1) está aún más adelantada que en los casos anteriores, por lo cual el muñón (2) queda más adelantado, como se comprueba en las microfotografías del caso núm. 18 (fig. 18). Bajo la cicatriz del muñón neurohipofisario (2) se halla una zona de infarto vascular (6) junto a la caverna. El sistema «porta superficial» (1.^o) y el «central» (2.^o) se encargan del suministro vascular del lóbulo anterior; por lo tanto, la vascularización subaracnoidea (3) que hay detrás del muñón, forma una barrera neta de separación en su parte inferior (5). Por arriba, en cambio, notemos que los vasos invaden (a pesar de haber un infarto adenohipofisario (6), infarto al que esquivan los vasos; véase realidad fig. 18), la huella de cicatriz de la aguja en el infundibulum (1), que precisamente ocupa una buena parte del tercer ventrículo.

Reacciones tisulares histoquímicas. — Desde ROMEIS se han sistematizado las reacciones histoquímicas de la adenohipófisis, relacionándola con la actividad funcional del substrato que las presenta; así se sabe que la reacción acidófila adenohipofisaria situada en la zona más distal del lóbulo anterior (ROMEIS, 1940), y por lo tanto muy distanciado de su zona matriz (ESCOLAR, 1960), produce secreciones hormonales muy específicas, como son la somatotrófica y la gonadotrófica luteinizante (ROMEIS, 1951). La reacción basófila situada en el lóbulo anterior cerca de la caverna (ROMEIS, 1951), y por lo tanto a poca distancia de la zona matriz adenohipofisaria, pertenece a una zona de secreciones hormonales de acción más difusa e inespecífica, como son las producidas durante el stress o alarma. Puede tratarse de un stress suprarrenal, produciendo entonces ACTH en la zona basófila indicada (SELYE, 1948); puede ser también un stress tiroideo, producido por el frío o la emoción, que determina la secreción de hormonas tiroestimulantes en la misma zona basófila (KRACHT, 1953). Igualmente consideramos el stress genital, produciéndose entonces la hormona gonadotrófica foliculinizante en esta misma zona basófila (TONUTTI, 1951-53, y MUSCHKE, 1953). Existe una tercera reacción, llamada reacción neutrófila de Romeis, correspondiente a todo el tejido yuxtacavernario (sobre todo, el lóbulo medio y la parte envolvente, no olvidando el «pars infundibular» adenohipofisario). Este tejido se le nota hipertrófico, en los casos de estereotaxis adenohipofisaria con destrucción del lóbulo anterior, pues entonces se forman proliferaciones emigratorias para reparar la zona destruida (ESCOLAR, 1960). Estas corrientes se hacen fuertemente basófilas, si además de la estereotaxis se suma un stress por desequilibrio hormonal concomitante (ESCOLAR, 1957; CARRASCOSA, 1958). Aparte de estas influencias, se forma también emigración de tejido neutrófilo de la matriz adenohipofisaria, y por lo tanto del

lóbulo intermedio, cuando hay degeneración walleriana en el lóbulo posterior (DIEPEN, 1962).

Estas reacciones adenohipofisarias (acidobásicas) son fundamentalmente demostradas con el método de Azán (ROMEIS, 1951-1952), así como con la cromohematoxilina-phloxina de Gomori (DIEPEN, 1962), existiendo en la actualidad muchos otros métodos de muy sencilla reacción histoquímica (como el de Gave), que no describimos, pues nos hemos limitado a emplear los primeros métodos anteriormente indicados.

Además de las reacciones tisulares acidobásicas adenohipofisarias, no dejamos de mencionar las reacciones histoquímicas de la neurosecreción en la neurohipófisis, demostradas por primera vez por BARGMAN (1949) con el método de Gomori.

Aparte de los hechos experimentales indicados, no dejamos de recordar los clásicos síndromes que la clínica presenta en relación con las manifestaciones anatomohistológicas que las producen: tal es el caso del adenoma acidófilo hipofisario, que por hipersecreción de hormonas somatotróficas produce el gigantismo y la acromegalia. El adenoma basófilo que por hipersecreción de ACTH produce hiperplasia suprarrenal, constituyendo la enfermedad de Cushing. La destrucción progresiva de la adenohipófisis, que se expresa como la caquexia hipofisaria de Simmonds. La hipofunción y degeneración walleriana del lóbulo posterior, con integridad del lóbulo anterior, que conduce a la diabetes insípida, etc.

Respecto de nuestros casos experimentales, prescindimos de los de estereotaxis acompañados de inyección hormonal (el material acumulado sobre esto no es suficiente para desviarnos del fondo de la cuestión de nuestro trabajo). Por eso, nos limitaremos a señalar el hecho bibliográfico (GONZÁLEZ CARRASCOSA, 1958), de que el regenerado de una estereotaxis acompañada de inyección hormonal gonadal, es basófilo en la segunda semana de su desarrollo. Sin embargo, material propio poseemos abundante en casos de diversos tipos de estereotaxis: en este material encontramos una reacción histoquímica como máximo a los 7 días de la estereotaxis; hasta entonces, la reacción no se ha manifestado totalmente. Después la reacción va desapareciendo; al mes la reacción es poco ostensible, pues los restos hipofisarios de la estereotaxis ofrecen una reacción histoquímica normal, apagada o desaparecida.

Todos nuestros casos agrupados en la clasificación de coagulaciones muy rostrales (que por las circunstancias apuntadas anteriormente tuvieron poca supervivencia), acusaron reacción histoquímica intensa. A este propósito hemos presentado en estos casos microfotografías iluminadas por nosotros a color, imitando la realidad del campo microscópico. Esta representación podría considerársela lógicamente como una interpretación personal; por eso, podemos poner a disposición del tribunal diapositivas a color de los casos de estereotaxis muy rostrales (el caso 10 es el más acusado). En ellas hemos de precisar lo siguiente:

a) Reacción phloxínica. — Expresada en el núcleo y nucleolo de algunas células matrices que están en contacto directo con una zona necrótica de pocos días (figs. 24 y 25).

b) Reacción neutrófila (cromohematoxilínica atenuada). — Localizada en las matrices, aunque éstas sean residuales.

c) Reacción basófila (cromohematoxilina fuerte). — Muy limitada en pequeñas zonas de la matriz y localizada fundamentalmente en los «radios» de invasión emigratoria.

d) Respecto a la neuronosecreción, nuestras observaciones de que la neuronosecreción disminuye principalmente cuando se secciona el tallo y se acumula en la proximidad de las superficies de contacto neurohipofisarias, ratifica el criterio doctrinal conocido de ENGELHARDT (1962) y DIEPEN (1962). Nosotros, sin embargo, debemos de insistir en que el acúmulo, que en estas circunstancias se hace en la superficie de contacto, es muy intenso en la «zona sin barrera» (SMITH-AGREDA, 1956).

Los distintos puntos que hemos ido considerando, como son: los signos degenerativo-regenerativos, la vascularización y la reacción tisular, frente a las coagulaciones hipofisarias a lo largo del pedículos, nos permiten hacer consideraciones globales sobre la capacidad degenerativo-regenerativa que presenta la hipófisis coagulada y sobre el significado de todos estos datos, como manifestaciones especiales del funcionalismo normal.

Aportaciones a la capacidad regenerativa

En animales inferiores, como anfibios, STUTINSKY (1958), J. CHRIST (1962) y otros autores aportan que en un caso de sección hipofisaria completa puede haber regeneración «ab integrum» a expensas de las matrices residuales del cabo central cortado. Estas matrices son, para la adenohipófisis, el tejido pericavernario, y para la neurohipófisis, el cabo axónico central cortado del tracto supraóptico-hipofisario. En la rata, GAUPP y SPATZ (1955) observan regenerados de la adenohipófisis al cabo de varios meses de coagulación. En el gato, ESCOLAR y J. M. SMITH-AGREDA (1957) observan un avivamiento del cabo axónico cortado y una invasión del «infarto adenohipofisario» en los animales recientemente castrados, en manifiesto contraste con los no castrados. CARRASCOSA (1958), por influencias hormonales experimentales, al mismo tiempo de la estereotaxis, demostró variación de los regenerados adenohipofisario. En el hombre no encontramos datos de regenerados en las hipofisectomías que se realizan como tratamiento de los cánceres mamarios y prostáticos; lamentamos no poder comprobar si la evolución funesta final de esos cánceres, detenidos en un principio por la hipofisectomía, están en relación con una posible regeneración hipofi-

saria. Nuestras aportaciones sobre la capacidad regenerativa pueden concretarse en el siguiente cuadro.

COAGULACIONES DISTALES Y MUY DISTALES. — A los 30 días, ha desaparecido la neurohipófisis distal por degeneración walleriana irreversible.

Signos regenerativos. — La matriz neurohipofisaria, se conserva en el cabo central que crece y forma muñón, mientras que la glía endimaria lo infiltra, al mismo tiempo que forma escrescencias en la luz ventricular. La matriz adenohipofisaria se conserva en el «pars infundibular», hipertrofiándose algo y dando emigración hacia el lóbulo anterior, que suele estar perfectamente conservado. También se hipertrofia a la par el «porta central de Nowakowsky», compensando así al «porta supracavernario», que ha desaparecido y lo sustituyen vasos arteriales directos no portales, para contribuir a la cicatrización en barrera del muñón.

COAGULACIONES PROXIMALES. — Al mes ha desaparecido la neurohipófisis distal y parte de la proximal, por degeneración walleriana. La adenohipófisis se ha infartado mostrando «cicatriz de infarto».

Signos regenerativos. — Sobre lo dicho en el caso anterior, hay que añadir que la cicatriz de infarto adenohipofisario producida es retráctil, con falta definitiva de vasos, pues los vasos portales salvan la zona de infarto, mientras las arterias simples forman «barrera» aquí. El lóbulo anterior, además, no puede recibir fácilmente las emigraciones desde su matriz (del pars infundibular), porque se interpone el «infarto».

COAGULACIONES MUY ROSTRALES. — Todos los casos murieron en la primera semana aproximadamente, acusando reblandecimiento generalizado de toda la hipófisis. La vascularización que más tiempo resiste es la «superficial de Popa», pues es difícil interesarla en la estereotaxis de un principio, dada la extensión del origen de este porta.

Manifestaciones regenerativas. — Podemos considerar signos de intento fallido de regeneración, en las tinciones phloxínicas nucleares de parte de las células matrices, que contactan directamente con la zona de necrosis. También pueden considerarse intentos regenerativos las exacerbaciones basófilas de algunas emigraciones celulares aisladas, ya indicadas en capítulos previos.

Aportaciones al significado de la función hipofisaria

Sobre ello presentamos concretamente las variaciones de desarrollo de cada sistema porta en los distintos casos de estereotaxis. El tercer sistema porta o supracavernario es el que más varía, encontrando relacionada esta variación con la del substrato de la neurohipófisis distal. Cuando este substrato hipofisario desaparece, dicho porta desaparece también, notando que a la par ha avanzado la caverna hipofisaria rostralmente, restando sitio al citado porta y penetrando en el interior de la adenohipófisis; como la desaparición de la neurohipófisis distal, en nuestro trabajo es la consecuencia de una degeneración walleriana

irreversible por la lesión estereotáxica, se forma en contraste un cabo central o muñón, cuya irrigación cicatricial se hace de redes arteriales directas, no portales. En definitiva, los «sistemas portas» no juegan papel en la cicatriz formada.

Conclusiones

Primera. — Las coagulaciones estereotáxicas escalonadas a distintos niveles del pedículo hipofisario ofrecen signos degenerativo-regenerativos de la glándula, que aparte de comprobar hallazgos de muchos autores que han trabajado sobre este tema, nos permiten aportar datos personales, sobre todo en cuanto a vascularización y reacción tisular en estas circunstancias.

Segunda. — Las lesiones realizadas han sido referidas a su distancia al infundíbulo; así, coagulaciones muy distales, distales, proximales, rostrales y muy rostrales. Las lesiones muy rostrales al infundíbulo se han extendido considerablemente por todo el territorio, llegando por delante a interesar el quiasma, y el tubérculo mamilar por detrás. En estas últimas condiciones, la glándula queda totalmente desconectada neuralmente y casi del todo vascularmente. El infarto producido en este último caso, parece ser irreversible y causa la muerte precoz.

Tercera. — Las lesiones simplemente rostrales, proximales, distales y muy distales de nuestros casos, ofrecen interrupción total del tracto supraóptico-hipofisario y, en consecuencia, degeneración walleriana completa, que lleva a la reabsorción del lóbulo posterior. Todos estos casos presentan la supervivencia con manifiesta adiposis subperitoneal.

Cuarta. — Los signos de regeneración neurohipofisaria, al mes de la estereotaxis, en el cabo central a la lesión, consisten en proliferación de axones terminales (sin llegar a formar manifiesto engrosamiento), en la «zona externa» del infundíbulo, acompañada de proliferación glial de su «zona interna», que hacia la luz endimaria del receso infundibular forma excrescencias y que hacia su parte opuesta infiltra la «zona externa». En este período han regresado ya los signos de proliferación axónica y de formación de cuerpos de neuronosecreción de Herring clásicos.

Quinta. Los signos de regeneración adenohipofisaria en la estereotaxis dependen de la extensión del infarto relacionado con la coagulación y, sobre todo, de la extensión de la matriz pericavernaria inte-

resada. Todas las coagulaciones muy rostrales se extienden considerablemente por la superficie endimaria del receso infundibular.

Sexta. — La reacción tisular se manifiesta con mucha intensidad al cabo de una semana de la estereotaxis. Las reacciones de distribución vascular se manifiestan más tardíamente, pudiendo demostrarse con claridad al mes de la operación.

Séptima. — El dominio de la reacción neutrófila se manifiesta cuando prolifera simplemente el lóbulo intermedio (bien en la degeneración walleriana del lóbulo posterior o en el «infarto» del lóbulo anterior). Esta reacción neutrófila se mantiene cuando las circunstancias tienden a recuperar el estado fisiológico primitivo.

Octava. — Brotes de reacción filoxínica y basófila se aprecian durante la fase aguda de la lesión estereotáxica. El tejido que la limita ofrece reacción acidófila, como ocurre a los acinis adenohipofisarios infartados en franca degeneración, en cuyo caso sus células la ofrecen masivamente.

Novena. — La reacción basófila la ofrecen fundamentalmente las células de la matriz pericavernaria, desprendidas en brotes de emigración, para reparar las pérdidas de tejido adenal. Si estas emigraciones contactan con la lesión, entonces se nota en sus células de protoplasma basófilo, además, un comienzo de reacción filoxínica, que a partir del núcleo lo termina en seguida ocupando el resto del núcleo.

Reacción filoxínica del núcleo se da también en las células endimarias del receso infundibular, incluidas en la estereotaxis en su fase inicial.

Décima. — La reacción de distribución vascular afecta a los clásicos sistemas «portas superficial, central y supracavernario». En lesiones distales y muy distales, se afecta fundamentalmente el «porta supracavernario», haciéndolo desaparecer; en su lugar se forma una barrera a expensas de vasos que acuden a la cicatriz y que no son portales. La nutrición de los restos normales de la zona supracavernaria se muestra compensada a expensas de la hipertrofia del «porta central».

En las estereotaxis proximales y rostrales, no solamente se afecta el porta «supracavernario», sino el «central» en más o menos extensión, por haber sido englobado en el infarto.

Undécima. — Las lesiones muy rostrales suelen extenderse por todo el infundíbulo hipofisario y conducen a la muerte en la primera semana. En ellas no se aprecia claramente reacción de distribución vascu-

lar con la tinta china, pero sí un gran «infarto» que acaba extendiéndose por todo el lóbulo anterior. Es característico que cuando esta estereotaxis muy rostral ha alcanzado ampliamente el pars infundibular, el infarto empieza en la zona de los «portas superficiales». Si, por el contrario, se ha respetado algo el pars infundibular, el infarto empieza por el sistema «porta central» o por el «profundo».

Duodécima. — El muñón neurohipofisario formado en el cabo proximal del pedículo seccionado estereotáxicamente, al cabo del mes ofrece más bien manifestaciones cicatriciales que regenerativas. Las infiltraciones cicatriciales están expresadas en una gran red vascular en barra de procedencia subaracnoidea y no portal. Las manifestaciones regenerativas, aparte de los escasos signos ofrecidos, son una discreta hipertrofia vascular en la zona del muñón, que conserva restos normales del pars adenohipofisario, desde la parte rostral de la «zona externa», a base de capilares procedentes de las asas de Nowakowsky y, en consecuencia, del sistema «porta central».

Summary

Some states on vascular variation and tissue reaction is studied in the adenoneurohypophysal contact surface by means of infundibular stereotaxic coagulations. Hypophysary zones of vascular neof ormation are manifested apart of portal systems in the infarct remodeling. The acidophil reaction is manifested experimental close to the infarcted zone. Such reaction contrasts to the basophil one of the adenoneurohypophysal contact surface, more distant to the infarct itself.

Zusammenfassung

Man studiert, nach stereotaxischen Koagulationen im Infundibulum der Katze, die Stadien der Gefäßsetransformationen und die Gewebe Reaktion in der adeno-neurohypophysären Kontaktfläche im Infundibulum der Katze. Diese Koagulationen wurden gestuft durchgeführt vom rostralen bis zum caudalen Teil des Infundibulum. Man unterscheidet bei der Regeneration eines experimentellen Infarkts Zonen neuer Hypophysen-Gefäßbildungen, von den Porta-Systemen unabhängig. Wir unterscheiden auch die Acidofilreaktion.

Résumé

On étudie les états de transformations vasculaires et la reaction tissulaire à la superficie de contact adenoneurohypophysaire après la coagulations stérotaxiques dans le infundibulum du chat. Les coagulations ont été échelonées de la partie rostrale au caudal du infundibulum. Des zones de neofor-

mation vasculaire hypophysaire se détachent independenment des systems de la vene porte quand il s'agit de régénérer un infarctum expérimental. On remarque la reaction acidophile, elle se manifeste davantage plus elle se rapproche de la zone d'infarctum.

Cette reaction acidophile contraste avec la basophile de la surface de contact adenoneurohypophysaire un peu plus loin de la zone d'infarctum.

BIBLIOGRAFÍA

- AMAT MUÑOZ, P. (1962): Aportaciones al estudio de la potencia regenerativa de la hipófisis y de las transformaciones del substrato neuroendocrino, tras las estereotaxis en el bloque hipotálamo-hipofisario de ratas grávidas. «Anales de Anatomía», **23**, 307-364.
- BACIC, V., y Z. KRIZAN (1954): Division and terminology of the hypophysis in mammals. «Veterinarski Archiv.», **24**, 38-44.
- BAGO GILBERT, M. (1960): Las hipofisectomías parciales en períodos de crecimiento. «Anales de Anatomía», **16**, 177-205.
- BARGMANN, W. (1954): Das Zwischenhirnhypophysensystem. Springer Verlag, Berlín.
- BARGMANN, W. (1949): Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus and Neurohypophyse. «Z. Zellforschung.», **34**, 610-634.
- BENDA, G. (1932): Handbuch der inneren Sekretion. Eine Umfassende Darstellung der Anatomie, Physiologie and Pathologie der endokrinen Drüsen. O. M. Hirsch. Leipzig.
- BIELSCHOWSKY (1904): Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. «Journal Psychologie und Neurologie», Bd. 3.
- BORN, G. (1900): Die Rekonstruktionsmethoden. «Oppels Teschenbuch Mikrok. Technok.», 4.
- BUSTAMANTE, M., y H. SPATZ (1942): Die Bedeutung der Tuber cinereum des Zwischenhirns für Zustandekommen der Geschlechtsreife. «Dtsch. med. Wschr.», 289.
- BUSTAMANTE, M., y H. SPATZ (1945): Experimentelle Untersuchungen über die Leistungen des Hypothalamus. Besonders bezüglich der Geschlechtsreife. «Arch. f. Psychiat.», **115**, 419-468.
- CAJAL, S. R. (1914): Degeneración y regeneración del sistema nervioso.
- CASADO CORZO (1960): Expresión morfológica hipófisis suprarrenal tras coagulationes neurohipofisarias parciales. «Anales de Anatomía», **16**, 57-86.
- CHRIST, J. (1962): The early changes in the hypophysial neurosecretory fibres after coagulation. III Internat. Conf. on Neurosecretion, Bristol, 1961. Mem. Soc. Endocrinol., **12**, 1962.
- COLLIN, R. (1924): Sur la regeneration des cellules hypophysaires chez l'homme. «C. R. Soc. Biol.», **91**, 1053.
- DANIEL, P. M., and M. M. L. PRICHAROT (1956): Anterior pituitary necrosis. Infarction of the pars distalis produced experimentally in the cat. «Quart. J. Exp. Physiol.», **41**, 215-229.
- DIEPEN, R. (1950): Afferent nerve fibres from the hypophysis to the tuber cinereum. «Fol. Psychiat.», **53**, 204, 212.
- DIEPEN, R. (1962): Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Siebenter Teil Hypothalamus. Springer-Verlag.
- ENGELHARDT, FR. (1956): Über die Angiorchitektur der hypophysarhypothalamischen Systeme. «Acta neuroveg.» (Wien.), **13**, 129-170.

- ENGELHARDT, FR. (1957): Über die Wirkung von Gonadotropinen nach gezielter intracerebrales Instillation bei der Ratte. 4 Sympos. Dtsch. Ges. für Endokrin., S. 244-265. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1957.
- ENGELHARDT, FR. (1962): Zur Morphologie des Hypophysenzwischenlappens im Experiment. S. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin., München, 1961. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1962.
- ENGELHARDT, FR., und V. R. DIEPEN (1958): Veränderungen am Supraoptico-hypophysären System nach Koagulationen im Tuber cinereum der Ratte. 5 Sympos. Dtsch. Ges. Endokrinol. Freshorh. 1957. S. 246-268. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1958.
- ESCOLAR, J. (1950): The afferent connections of the 1st, 2nd and 3rd cervical nerves in the cat. An Analysis by Marchi and Rasdolsky methods. J. Comp. Neurol., Vol. 86, núm. 2.
- ESCOLAR, J. (1955): Aportaciones a la estereotaxis hipotalámica-hipofisaria experimental. «An. de Anat.», **4**, 171-184.
- ESCOLAR, J. (1956): Estereotaxis hipotálamo-hipofisarias experimentales y estados de transformación consecuentes. «An. Anat.», **5**, 217-229.
- E74153x, J. (1960): Organización hipotálamo-hipofisaria. «Archivos de la Facultad de Medicina». Zaragoza.
- ESCOLAR, J. (1963): Beitrag über die Rekonstruktion in der Biologie. Proceeding. Dirst International Congress for Stereology. Wien.
- ESCOLAR, J., J. SOLER, F. REINOSO, V. SMITH-AGREDA y P. AMAT MUÑOZ (1956): Aportaciones a la dinámica neuroendocrina expresada en transformaciones del substrato anatómico.
- ESCOLAR, J., y J. SMITH (1957): Folgen von Kastration Kombiniert mit Experimentellen Hypophysenläsionen. «Anat. Anz. Erg. Bd.», **104**, 374-381.
- GAUPP, V., u H. SPATZ (1955): Hypophysenstieldurchtrennung und Geschlechtsreifung. Über Regenerationserscheinungen an der suprasellären Hypophyse. «Acta. neuroveg.» (Wien), **12**, 285-328.
- GLEES, P. (1946): Terminal degeneration within the central nervous system as studied by a new silver method. «Jour. Neuropast. and Exp. Neurol.», Vol. 5, núm. 1.
- GOMORI, G. (1941): Observations with diferencial stains on human islets of Langerhans. «Amer. J. Path.», **17**, 315-406.
- GONZÁLEZ-CARRASCOA, R. (1958): Regeneración de la hipófisis con los desequilibrios hormonales (Acción de la foliculina, luteína y tiroidectomía). «Anal. Anat.», **7**, 325. Granada.
- GREEN, J. D., y G. W. HARRIS (1949): Observations of the hypophysio-portal vessels of the living rat. «Jour. Physiol.», **108**, 359.
- HERLANT-MEEWIS (1961): Neurosecretory phenomons during regeneration of Nervouscentres in Eisenia faetida. Third International Symposium on Neurosecretion. University of Bristol. September.
- HILD, W., u. G. ZETLER (1953): Über die Funktion des Neurosekrets im Zwischenhirn-Neurohypophysensystem als Trägersubstanz für Vasopressin, Adiuretin und Oxitocin. «Z. ges. exp. Med.», **120**, 236-243.
- HILD, W. u. G. ZETLER (1953): Experimenteller Beweis für die Entstehung der sog. Hypophysenhinterlappen Wirkstoffe im Hypothalamys. «Pflügers Arch. ges. Physiol.», **257**, 169-201.
- KRACHT, J. (1953): Über Wechselbeziehungen zwischen Nebenbierenrinde und Schilddrüse in Tierexperiment. «Deutsch. Gesell. f. Pathologie», Freiburg.
- HORSLEY, V., y R. H. CLARKE (1908): The estructure and functions of the cerebellum examined by a new method. «Brain.», vol. 31, pp. 45-124.
- KRACHT, J. (1953): Über die Regulation der Ausschüttung der thyreotropen und corticotropen Hormonen. «Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft. f. Medizin.», **59**, 110-114.

- LÓPEZ ALANIS, A. (1958): Aportación a las transformaciones del substrato suprarrenal neurohipofisario. «Anales de Anatomía», **7**, 379-406.
- MACHI e ALGERI (1885): Sulle degenerazioni discendenti consecutive a lesioni della corteccia cerebrale. «Riv. Sperim. di Fren.», T. XI.
- MORATO, X. (1939): Hypophysis Cerebri. Lisboa.
- MUSCHKE, E. (1953): Histometrische Untersuchungen an Rattenhoden nach Hypophysektomie und nach Choriogonadotrophinzufuhr. «Endokrinologia», **30**, 281.
- NOWAKOWSKY, H. (1951): Infundibulum und Tuber cinereum der Katze. «Dtsch. Z. Nervenheilk.», **165**, 261 bis 339.
- OEHLLING, A. (1957): Las hipofisectomías parciales en el adulto y su influencia en la esfera endocrina. «Anales de Anatomía», **6**, 193-205.
- PALMGREN (1948): A rapid method for selective silver staining of nerve fibers and nerve endings in mounted paraffine section. «Acta zool.» (Stock.), **29**, 378-391.
- POPA, G. T., and U. FIELDING (1930): The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. «Lancet», 238-240.
- POPA, G. T., and U. FIELDING (1930): A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus. «J. Anat.» (Lond.), **65**, 88-91.
- POPA, G. T. (1937): Les vaisseaux hypophysaires. «Rev. frac. Endocr.», **15**, 122.
- POPA, G. T. (1938): Le drainage de l'hypophyse vers l'hypothalamus. «Press. Med.», 663.
- RASDOLSKY, IW (1925): Die Benützung einer neuen Method der Färbung der Nervenfasern Kollateralen. «Virchows Arch.», 257.
- ROMEIS, B. (1940): Die Hypophyse. En el «Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen», von Möllendorf. Bd. VI-3, Berlin. Springer.
- ROMEIS, B. (1951-52): Aussprache zu E. Hagen, Weitere histologische Ergebnisse an Hypophyse und Zwischenhirn des Menschen. «Anat. Anz. Erg. Bd.», **98**, 94.
- SELYE, H. (1948): Das allgemeine Anpassungssyndrom und die Anpassungskrankheiten. «Deutsche medizinische Rundschau Monatsschrift mit ärztlicher. «Akademie», **2**, 161.
- SELYE, H. (1950): Stress. Medical Publisher. Montreal-Canada.
- SELYE, H. (1952): Endocrinología. Edit. Salvat.
- SMITH-AGREDA, V. (1955): El pars infundibularis y la superficie de contacto hipofisaria relacionado con la neurosecreción. «Anal. Anat.», **4**, 271-278.
- SMITH-AGREDA, V. (1956): Beitrag zur Topographie und Chronologie der Neurosekretion. «Anat. Anz. Erg. Bd.», **102**, 443-448.
- SMITH-AGREDA, V. (1956): Aportaciones al conocimiento de la superficie de contacto adenoneurohipofisaria a nivel del hilio del lóbulo posterior. «Anales de Anatomía», **9**, 243-251.
- SMITH-AGREDA, V. (1962): Reconstrucciones estereométricas aplicadas al complejo hipofisario. «Anal. Anat.», **24**, 375-397.
- SMITH-AGREDA, V. (1963): Aportaciones al conocimiento de la circulación hipofisaria. «Anales de Anatomía», **25**, 17-31.
- SMITH-AGREDA, J. M.^a (1958): Transformaciones experimentales del substrato adenohipofisario. «Anales de Anatomía», **13**, 91-115.
- SMITH-AGREDA, J. M.^a (1958): Algunos aspectos especiales de regeneración neurohipofisaria. «Anales de Anatomía», **13**, 267-278.
- SUÑER VIÑOLO, J. (1952): Aportaciones a la investigación anatómica de las vías nerviosas centrales por proyección walleriana. «Anales de Anatomía», **1**, 21-58.
- SPATZ, H. (1951): Neues über Werkknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. «Acta Neurovegetativa», **3**, 6-49.

- SPATZ, H. (1958): Die Proximale (supraselläre) Hypophyse, ihre Beziehungen zum Diencephalon und ihre Regenerationspotenz. «Pathophysiol. Diepenh.», 53-57. Springer-Verlag. Wien.
- STUTINSKY, F. (1958): Rappports du neurosécrétat hypothalamique avec l'adenohypophyse dans les conditions normales et experimentales. «Pathophysiologia diencephalica», S. 78-103, Wien, Springer.
- SWANK and DAVENPORT (1935): Chlorate-osmic-formalin method for staining degenerating myelin. «Staintech.», 80-87.
- TONUTTI, E. (1957): Experimentell-morphologische Grundlagen der Anpassungsschaden. «Neuheimer Fortbildung Lehrgänge», 17.
- TONUTTI, E. (1953): Experimentelle Untersuchungen zur Patophysiologie der Nerbennierenrinden. «Deutschen Gesellschaft für Pathologie», 36, 123-158. Freiburg.
- TONUTTI, E. (1957): Über die Pathogenese der Nebennierenrindenläsionen bei Intoxicationen mit bakteriellen Giften. «Gazeta medico Portuguesa», 1, 27-43.
- WISLOCKI, G. B., y L. S. KING (1936): The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophysical vascular supply. «Amer. J. Anat.», 58, 421-472.

NOTICIAS

REUNIONES DE LA ANATOMISCHE GESELLSCHAFT EN LOS AÑOS 1966 y 1967

La Anatomische Gesellschaft celebró sus sesiones científicas en Basilea a partir del día 28 de marzo y hasta el día 1 de abril del presente año, desarrollándose diariamente unas 15 comunicaciones. El día 30, al final de la sesión, el Presidente de la Sociedad solicitó un representante de cada país de los allí reunidos. Aunque no se trata de sociedad alemana, sino de sociedad anatómica de habla alemana, es lógico que la mayoría de los miembros sean alemanes, austriacos y suizos, existiendo pequeños grupos escandinavos, latinos, eslavos, rusos, etc. Los representantes elegidos (incluyendo los propiamente alemanes y uno español) sumaron 10 y fueron requeridos a estudiar una propuesta de organización que presentaba un delegado ruso. La propuesta se basaba en que habiendo de celebrarse el próximo Congreso Anatómico Internacional en el año 1970 (el Congreso anterior fue en el año 1965 y el intervalo de celebración es cada cinco años) y que no habiéndose determinado todavía el lugar de reunión, dicho representante ruso, Prof. SNDANOW (Moscow), delegado por el actual Ministro de Educación Nacional soviético, Prof. PETROWSKY (Prof. de Patología Quirúrgica y Experimental, promovido al Ministerio recientemente), proponía que la próxima reunión se realizase en Leningrado y que esta propuesta la hacía en la Sociedad Anatómica de habla Alemana por ser en ella donde más representantes extranjeros figuraban, con el fin de que cada representante extranjero hiciera saber en su país que si la reunión de los 10 representantes aceptaba la propuesta, podría fijarse allí mismo la fecha y circunstancias. Como se aceptó tal propuesta, se pasó a continuación a fijar la fecha del año 1970 para el mes de agosto y a partir del día 5, así como a señalar el nombramiento de Presidente de la próxima reunión al mencionado Prof. SNDANOW, de Moscow, y como Secretario General al Prof. PRIEDES, Anatómico de Leningrado. Añadió el Prof. SNDANOW que el Estado Soviético se dirigiría oficialmente a los distintos países donde los anatómicos manifestasen su conformidad en asistir. Solicitó además una lista de las Sociedades Anatómicas Nacionales de cada país para que el Comité Ejecutivo se dirigiese a ellos personalmente. Igualmente requirió de algunas revistas anatómicas regulares la colaboración para la propaganda que había de comenzar a hacerse en el año 1968, en el año 1969 y a comienzos del año 1970.

El día 1 tuvo lugar la clausura de la Reunión de la Anatomische Gesellschaft, acordándose la próxima reunión de la sociedad para 1967, en Marburg.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS

DIE ENTWICKLUNG DES GLOBUS PALLIDUS UND DES CORPUS SUB-
THALAMICUM (Die Abstammung beider Zentren aus dem Zwischenhirn),
por Ernst RICHTER. Editorial Springer. Berlín-Heidelberg-New York. 1965.

Se trata del estudio del desarrollo del *globus pallidus* y del *cuerpo subtalámico* con el fin de contribuir a las interconexiones de dichos centros nerviosos, así como a sus vías de proyección, ya que ello constituye el verdadero problema funcional en la interpretación clínica de las clásicamente llamadas disquinesias extrapiramidales. Es natural, pues, que al considerar en el desarrollo de estos centros su origen, su trayecto emigratorio y su situación definitiva, se contribuya paralelamente al problema de sus conexiones, pues se van creando durante tales procesos.

El Prof. H. SPATZ, cuya dedicación a estas actividades es tan rica en experiencia y frutos, prologa la presente obra, y no se puede prescindir de su transcripción al castellano:

"El presente trabajo de E. RICHTER es una de las más valiosas aportaciones a la Neuroembriología humana. Por el momento esclarece decisivamente el origen del globus pallidum, tan discutido desde hace tiempo, bien del telencéfalo o del diencéfalo. Ello lo ha conseguido RICHTER a base de abundante material de series microscópicas embrionarias en distintos estadios, así como de los modelos de reconstrucción obtenidos.

RICHTER se basó en el concepto de emigración desde la matriz del tubo nervioso que, para constituir los distintos centros, había anteriormente sistematizado W. KAHLE. Tal es el proceso de formación de la corteza cerebral y del striatum procedente de la matriz telencefálica, lo mismo que ha ocurrido con la formación del subtálamo procedente de la matriz diencefálica, pero con bastante antelación. El proceso de emigración desde la matriz se realiza en cada punto y en diferente período, pues mientras el tálamo dorsal se forma relativamente retardado, en cambio se acelera la formación del subtálamo, demostrando RICHTER en este caso, mediante sus modelos de reconstrucción obtenidos y en las series microscópicas que utilizó, que la emigración subtalámica no solamente forma el conocido cuerpo subtalámico, sino que, bastante tiempo antes, ha formado las dos divisiones del *globus pallidum*. Hace algún tiempo yo había ya descrito el *pallidum externo* como una derivación embrionaria del diencéfalo. Ahora el *pallidum interno* nace del núcleo entopeduncular y por lo tanto también del diencéfalo. De esta forma se resuelven muchas dudas arrastradas hasta ahora, no solamente en el terreno de la neuroanatomía huma-

na, sino también en la neuroanatomía comparada. Todo ello, basado en el cuidadoso estudio que el autor va haciendo de la emigración subtalámica, que va siguiendo cómo se separa de la matriz y cómo en el transcurso del tercer mes intrauterino acaba formando los centros indicados. El desigual crecimiento del telencéfalo y diencéfalo conduce a la llamada «intususcepción» del último en el primero.

Ello resulta no solamente por un empuje pasivo a causa del crecimiento de los órganos que se van formando, sino también, como es aceptado clásicamente, por un crecimiento dirigido de las neuronas que corresponden, en el sentido de la neurobiotaxis que enseñó ARIENS KAPPERS. La maduración de las células nerviosas resulta sólo después de que las emigraciones han llegado a su punto de destino, mientras que la mielinización aparece aún más tarde. Así, en el momento del nacimiento, los tres centros subtalámicos referidos están ya maduros; mientras tanto, el striatum, que es de origen telencefálico, permanece aún libre de mielina. El pallidum y el cuerpo subtalámico se aceleran, pues, en su emigración y maduración, mientras que el striatum se retrasa.

En contraste con KINGSBURY, al que siguen la mayor parte de los autores modernos, RICHTER demuestra cuidadosamente que aquella división ideada por HIS de la pared del tubo nervioso en placa alar y placa dorsal, también vale para el diencéfalo, y que el subtálamo procede de la placa basal. De aquí el que puedan atribuirse funciones motoras extrapiramidales a esta parte. La placa basal acelera sus emigraciones a todo lo largo del tubo nervioso, mientras que la placa alar las retarda. Esto apuntado a los órganos derivados de cada parte, contribuye a explicar su papel funcional en el estado adulto.

La Neuroembriología humana ha ido progresando merced a fundamentales trabajos de algunos investigadores. Entre ellos están los de FRIEDRICH TIEDMANN, WILHELM HIS, FERDINAND HOSCHSTETTER y PAUL FLECHSIG. En el transcurso del siglo actual (añade SPATZ) se han acumulado algunas particularidades. Es de esperar que los trabajos de KAHLE y el actual de RICHTER den un nuevo impulso a las actividades investigadoras sobre esta materia."

Después del prólogo de SPATZ, nosotros nos limitamos a insistir que estos conocimientos embriológicos constituyen puro fundamento que, en el campo de la Anatomía y Fisiología encefálica, contribuyen a aclarar el funcionamiento del sistema extrapiramidal y la patogenia de las enfermedades aquí localizadas.

