

FACULTADES DE MEDICINA DE: ZARAGOZA, SALAMANCA,
NAVARRA, VALENCIA, SEVILLA, LA LAGUNA, AUTONOMA
DE MADRID, CORDOBA, BILBAO, MALAGA Y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS



ANALES

DE

ANATOMIA

Volumen XXXI

Diciembre 1982

Número 84

ISSN 0569 - 9894

SUMARIO

	<u>Págs.</u>
<i>Trabajos originales:</i>	
ONTOGENESIS POSTNATAL DE LA REGION DEL CUERPO TRAPEZOIDES EN EL PERRO, por: J. Arroyo-Guijarro, C. A. Barastegui y D. Ruano Gil	289
ALGUNOS ASPECTOS DE TRANSFORMACION EXPERIMENTAL DEL MESANGIO GLOMERULAR CON SENTIDO INMUNOPATOLOGICO, por: J. M. ^a Bestué Fuster, J. de D. Escolar Castellón y Cr. Miñana Amada	303
SOBRE TRANSFORMACIONES DE LA SUPERFICIE DE CONTACTO INTERHIPOFISARIA EN RELACION CON LA ESTEREOTAXIS, ADYACENTE, por: V. Canales Cortés	307
APORTACIONES A LA ORGANIZACION SOBRE LA CUPULA PLEURAL. (Desarrollo embrionario hacia la región supraclavicular del adulto), por: V. Canales Cortés y P. Contamina Gonzalvo	341

	<u>Págs.</u>
ASPECTOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DE TIROIDES Y APARATO YUXTAGLOMERULAR DEL RIÑON, por: V. M. Campos Arillo, y S. Rodríguez García	353
APORTACIONES A LA ORGANIZACION PEDICULAR DEL MEDIAS-TINO. (Encrucijada e intersticios en desarrollo), por: P. Contamina Gonzalvo y V. Canales Cortés	359
EL ESPACIO SUBARACNOIDEO INFUNDIBULO-HIPOFISARIO Y SU DRENAJE por: J. de D. Escolar Castellón y V. Canales Cortés	371
APORTACIONES A LA ORGANIZACION DEL EPITALAMO Y SU ENTORNO por: M. Lahoz Gimeno	377
ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA DISTRIBUCION DE NEUROTRANSMISORES EN LA VIA CORTICO-COLICULAR Y TECTO-TALAMICA por: C. Matute Almau	393
LA CELULA DE SERTOLI EN LA APLASIA DE LA LINEA GERMINAL. (Estudio morfométrico y ultraestructural), por: L. Santamaría Solís	427
Noticias	459
Notas bibliográficas	460
Index	461
Indice del Volumen XXXI	463

ANALES DE ANATOMIA

CONSEJO DE REDACCION:

P. Amat (Salamanca).— F. Doñate (Bilbao).— R. Ferres Torres (Tenerife).— L. M. Gonzalo Sanz (Pamplona).— J. Jiménez Castellanos (Sevilla).— A. Llamas (Madrid).— F. Marín Girón (Málaga).— L. Martínez Millán (Zaragoza).— E. Martínez Moreno (Madrid).— G. Palomero (Oviedo).— F. Reinoso (Madrid).— S. Rodríguez García (Málaga).— J. M. Smith-Agreda (Málaga).— V. Smith-Agreda (Valencia).— D. Starck (Franckfurt).— E. Tonnuti (Ulm).— R. Vázquez (Salamanca).— J. L. Velayos (Madrid).— A. Vera Gil (Zaragoza).

DIRECTOR:

J. Escolar.

SECRETARIO DE REDACCION:

L. Martínez Millán.

DIRECCION. REDACCION Y ADMINISTRACION:

Departamento de Anatomía en Zaragoza en coordinación con el C.S.I.C. - Facultad de Medicina - Universidad - Calle D. Miral, s/n - Zaragoza.



ANALES DE ANATOMIA

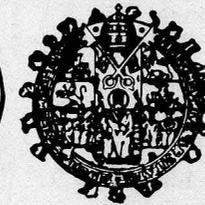
FACULTADES DE MEDICINA DE: ZARAGOZA, SALAMANCA,
NAVARRA, VALENCIA, SEVILLA, LA LAGUNA, AUTONOMA
DE MADRID, CORDOBA, BILBAO, MALAGA Y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

ANALES DE ANATOMIA

Volumen XXXI

Diciembre 1982

Número 84



COLABORADORES EN ESTE NUMERO

- ARROYO GUIJARRO, J. *Departamento de Anatomía Humana. Facultad de Medicina de BARCELONA.*
- BARASTEGUI, C.A. *Departamento de Anatomía Humana. Facultad de Medicina de BARCELONA.*
- BESTUE FUSTER, J.M.^a *Doctorando, Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- CAMPOS ARILLO, V.M. *Prof. Ayudante. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de MALAGA.*
- CANALES CORTES, V. *Doctorando, Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- CONTAMINA GONZALVO, P. . . . *Prof. Ayudante. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. . *Prof. Adjunto interino. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- LAHOZ GIMENO, M. *Prof. Ayudante. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- MATUTE ALMAU, C. *Doctorando Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- MIÑANA AMADA, Cr. *Doctorando Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de ZARAGOZA.*
- RODRIGUEZ GARCIA, S. *Catedrático. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de MALAGA.*
- RUANO GIL, D. *Catedrático, Director Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de BARCELONA.*
- SANTAMARIA SOLIS, L. *Prof. Ayudante de Histología. Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. MADRID.*

ISSN 0569-9894

Depósito legal Z-15-1960

ONTOGENESIS POSTNATAL DE LA REGION DEL CUERPO TRAPEZOIDES EN EL PERRO

Por

ARROYO-GUIJARRO, J.; BARASTÉGUI, C.A. y RUANO-GIL, D.

Introducción

EN el presente trabajo efectuamos un estudio topográfico y microscópico del cuerpo trapezoides del perro. Nos ha inducido a ello, la diferente localización topográfica que atribuyen los autores a esta región en este animal y otros mamíferos en relación con el ser humano. En efecto, mientras que en este último el cuerpo trapezoides tiene, como es sabido, consideración pónica, en los primeros, según PAPEZ (1967) está situado inmediatamente detrás o caudal a la protuberancia y pertenece según MEYER (1964) al mielencéfalo.

Por otra parte, aunque hasta ahora todos estos estudios de desarrollo se han llevado a cabo en el gato, animal de gran significación neuroanatómica, cada vez más se viene utilizando el perro, debido a que su evolución es más lenta y tardía, hecho que permite un estudio más detenido (FOX, M.W.; INMAN, O.R. y HIMWICH, W.A. 1966).

Material y Métodos

Para la realización de este trabajo hemos utilizado 35 encéfalos de *Canis Familiaris* de edades comprendidas entre 1-120 días. En todos los casos, se objetivó previamente su morfología externa mediante la obtención del coeficiente longitud/anchura e índice encefálico, clasificándose el material según los periodos de desarrollo del comportamiento del perro (FOX, M.W. 1964 y 1972) (Fig. 1).

Seguidamente previa inclusión en parafina, se procedió a la obtención de cortes transversales seriados de 10 micras de espesor del tronco del encéfalo, que fueron teñidos en unos casos por el método de Klüver-

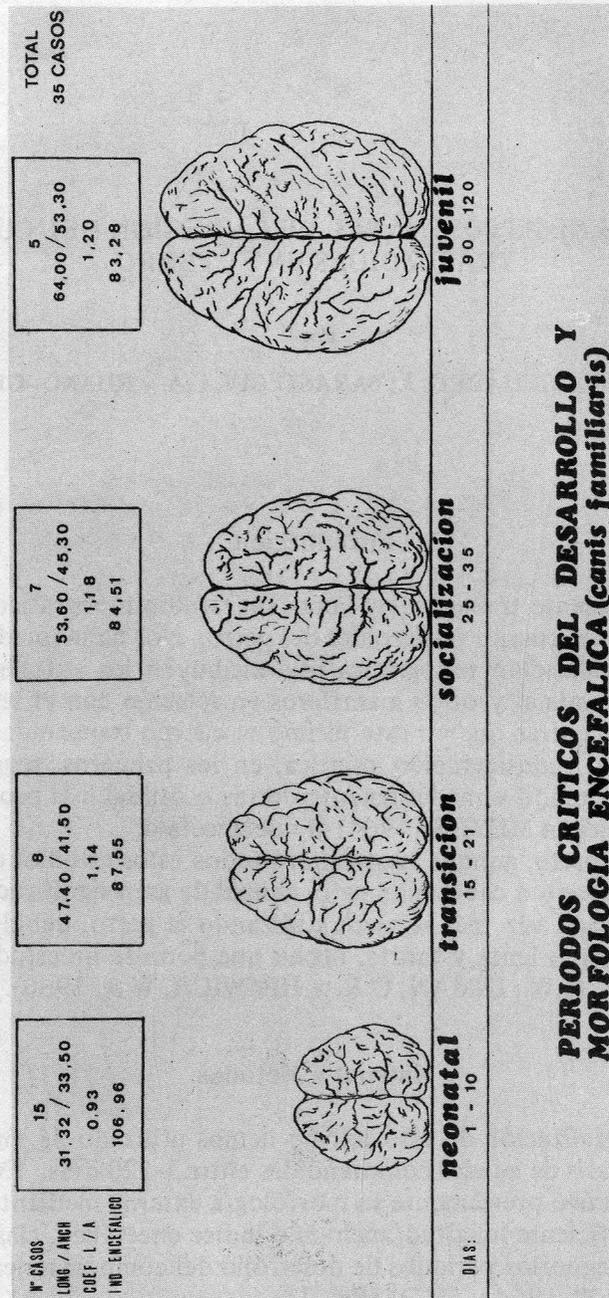


Fig. 1. Clasificación del material utilizado. En cada recuadro se resume el número de casos; la longitud y anchura del encéfalo; el coeficiente longitud/anchura y el índice encefálico.

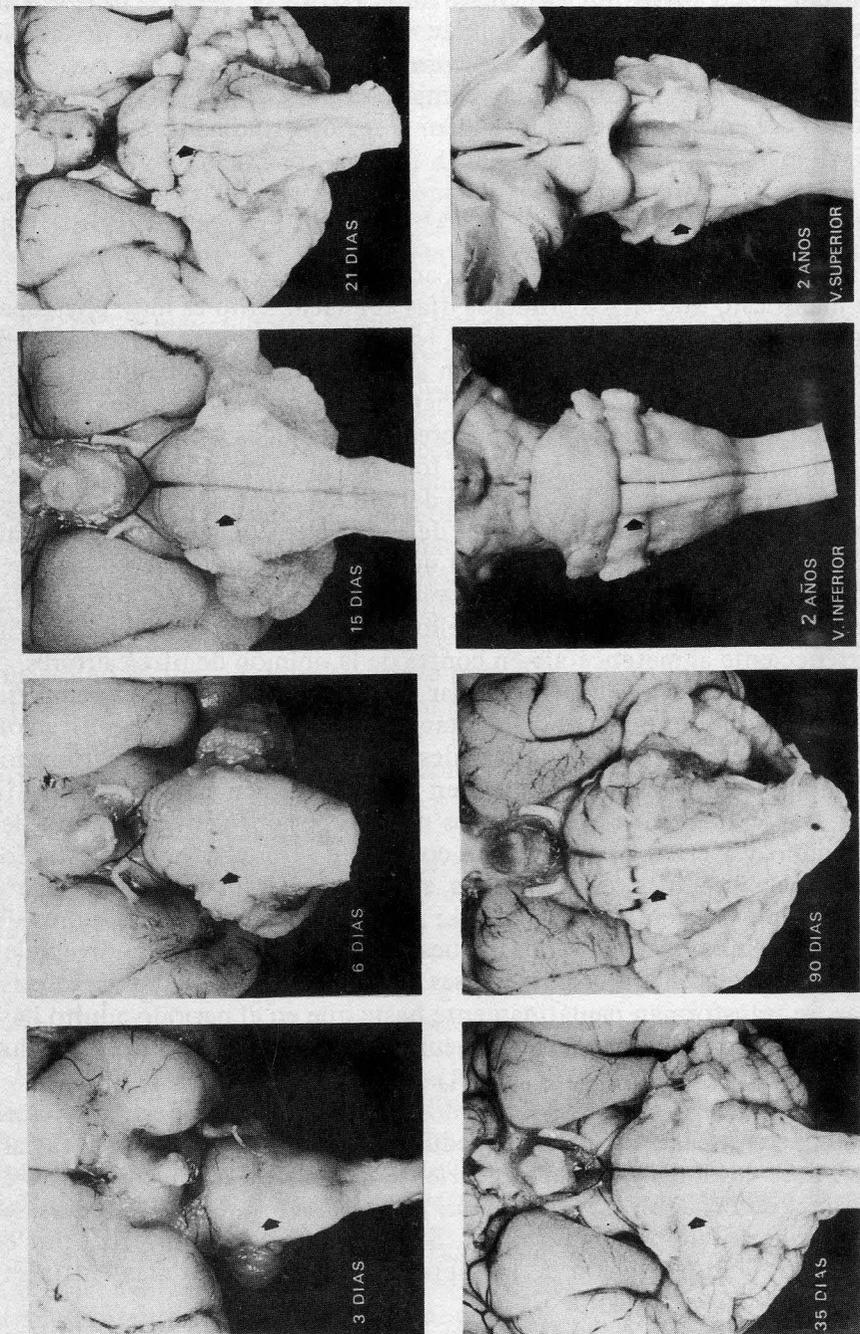


Fig. 2. Morfología externa post-natal del cuerpo trapezoides en el Canis Familiaris en diferentes edades.

Barrera, y en otros por la hematoxilina férrica de Weill y Weigert-Pal. De igual modo, para el análisis de diferentes aspectos del desarrollo postnatal del cuerpo trapezoides (características citológicas, sinapsis y mielogénesis), se analizaron con el microscopio electrónico muestras del tronco del encéfalo que comprendían la región estudiada.

Resultados y discusión

El estudio macroscópico del desarrollo del cuerpo trapezoides, pone de manifiesto que en los primeros días del nacimiento es muy poco aparente (Fig. 2), pero a partir de los 15 días se encuentra perfectamente delimitado formando una elevación alargada transversalmente en la zona ventral de la región bulbo-protuberancial. Hacia los dos años, la mencionada estructura, tiene los caracteres morfológicos típicos del adulto.

En lo que hace referencia a su topografía, el estudio seriado de los cortes permite comprobar que está delimitada cranealmente por el polo superior de la oliva medial a nivel de los núcleos del puente, y caudalmente por el extremo superior del núcleo del facial. Dentro de esta región, se encuentran el núcleo de Deiters, núcleo motor del trigémino y núcleo del Nervio Abducens. De ello, deducimos que es una formación perteneciente al metencéfalo en contra de la opinión de otros autores.

La arquitectura celular y fibrilar de la región debido a su complejidad, nos permite un estudio simultáneo de estructuras con significación diferente. Por lo que respecta al desarrollo postnatal de las agrupaciones nucleares, señalamos que ya en el perro recién nacido de un día (Fig. 3), se aprecian claramente los núcleos pertenecientes al motor del trigémino y Nervio Abducens, así como el de Deiters. En este estadio, las células son bien diferenciadas adoptando la forma predominante ovoidea, de núcleo grande rodeado de escaso citoplasma y grumos de Nissl condensados. Las células, muestran pocas variaciones individuales agrupadas densamente y con escasas fibras entre ellas. Estas características, se transforman paulatinamente hasta que en el período adulto hay una disminución de la densidad neuronal debido al aumento del volumen y al desarrollo de fibras (Fig. 4).

Con respecto a los trayectos de las fibras nerviosas, estudiamos el fascículo vestibulo-coclear, los pedúnculos olivares y el nervio facial. Las raíces vestibulares, penetran delante del cuerpo restiforme, entre él y la raíz descendente del trigémino, y a nivel del núcleo de Deiters, se dividen en diferentes direcciones. Su aparición es muy precoz, por el contrario, la visualización de las fibras cocleares ha sido más tardía según se aprecia en la Figura 5.

Los pedúnculos olivares se han detectado a partir de los 20 días, como un fascículo de fibras que partiendo de la cara dorsal del complejo olivar y en situación aparente interolivar, caminan en dirección hacia

el núcleo del motor ocular externo homolateral, desapareciendo como fibras dispersas en sus proximidades (Fig. 6).

El trayecto del nervio facial, tanto en su porción inicial como en la radicular externa, ha sido visualizado en el período de recién nacido, 1 y 6 días.

El nivel de decusación craneal de sus fibras, se produce en el límite anterior de la rodilla del facial, donde algunas fibras motoras cruzan al lado opuesto, estando situadas con otras fibras de diferentes orígenes inmediatamente por debajo del suelo del cuarto ventrículo (RAMON y CAJAL, 1909; ZIEHEN, 1921 y PEARSON, 1947) (Fig. 7).

Pero además, nuestro estudio nos ha permitido comprobar que fibras (hasta ahora no descritas), procedentes del núcleo de origen del facial se dirigen dorsomedialmente hacia la extremidad caudal del núcleo del Nervio Abducens, para situarse cerca del suelo del cuarto ventrículo, cambiando la mayor parte de dirección para constituir la porción ascendente o longitudinal del nervio, aunque algunas de ellas, cruzan al lado opuesto a través del fascículo longitudinal medial (Fig. 8).

Al mismo tiempo, estudios paralelos de microscopía electrónica, han permitido confirmar en el período de recién nacido signos de gran actividad celular, hecho que demuestra que el complejo de Golgi y el R.E.R. están bien desarrollados y se detecte la presencia de algunas células binucleadas. También en este período, el neuropilo se caracteriza por ser heterogéneo en tamaño y en forma de sus perfiles.

La sinapsis en perros de un día son más frecuentes de tipo axodentrítico y bien desarrolladas en sus componentes sinápticos, mientras que las axosomáticas cuya presencia es escasa, las hemos detectado a los ocho días.

La mielogénesis en perros de un día, es incipiente y aumenta rápida y progresivamente hasta apreciarse ya a los ocho días de edad, frecuentes y variadas imágenes de mielina compacta y bien estructuradas (Fig. 9).

Resumen

35 troncos de encéfalo de *Canis Familiaris* de 1 a 120 días de edad, fueron cortados seriadamente a 10 micras de espesor y teñidos por los métodos, de Klüver-Barrera, Weill y Weigert-Pal para estudiar la ontogénesis postnatal del cuerpo trapezoides. También se analizaron con el microscopio electrónico, muestras de esta región para determinar ciertos caracteres de la misma. Ello, nos ha permitido efectuar un estudio detenido de la evolución de sus elementos celulares, sinapsis, mielogénesis y elementos fibrilares, fundamentalmente el fascículo vestibulo-coclear, los pedúnculos olivares y trayecto intraneural del facial, cuyas fibras cruzadas describimos detalladamente, señalando la presencia de un nuevo contingente de las mismas, que no está referenciado en la bibliografía consultada.

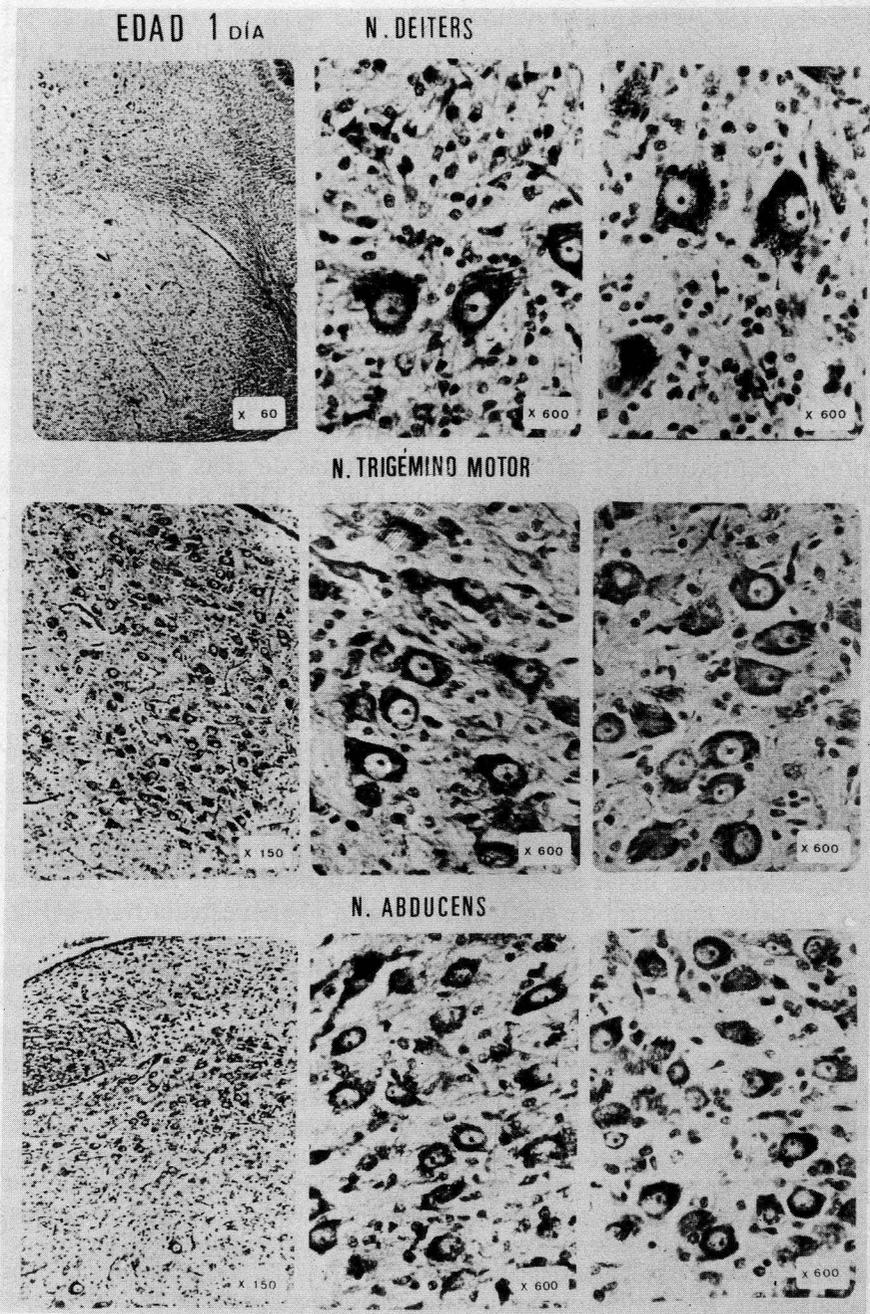


Fig. 3. Aspectos citológicos de los diferentes núcleos de la región del cuerpo trapezoides en perros de 1 día.

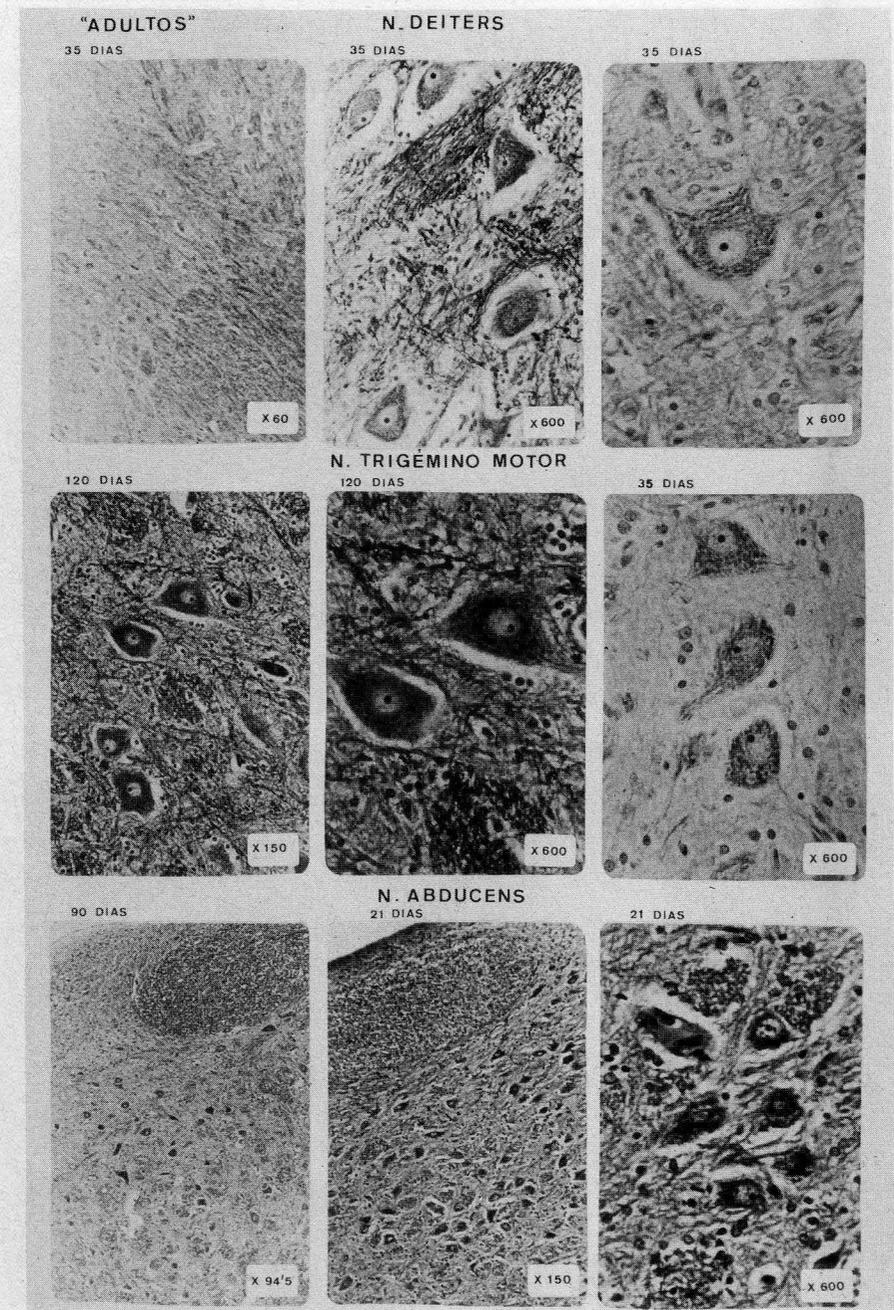


Fig. 4. Aspectos citológicos de los diferentes núcleos de la región del cuerpo trapezoides en perros adultos.

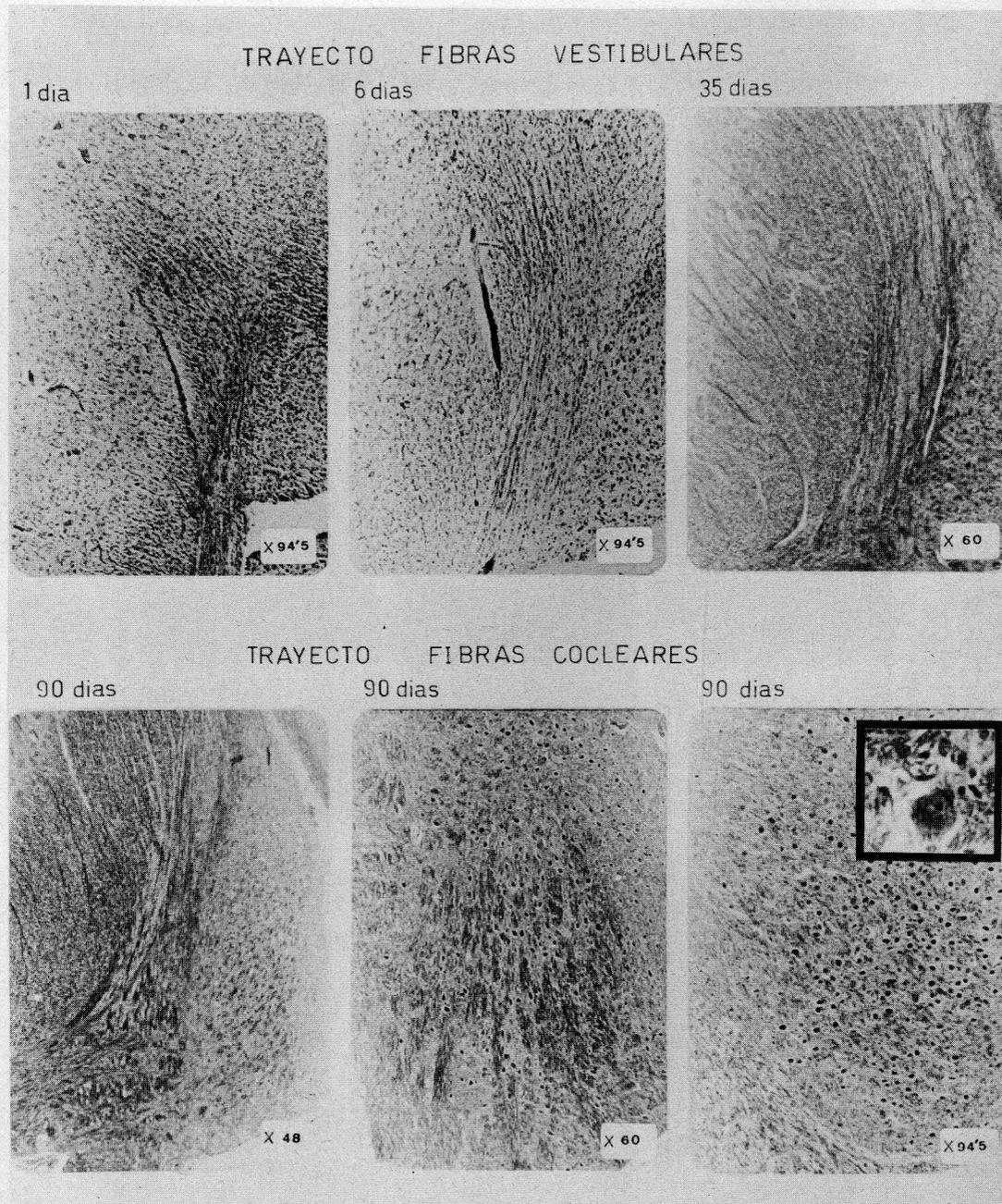


Fig. 5. Ontogenia de las fibras del fascículo vestibulo-coclear en diferentes períodos de tiempo.

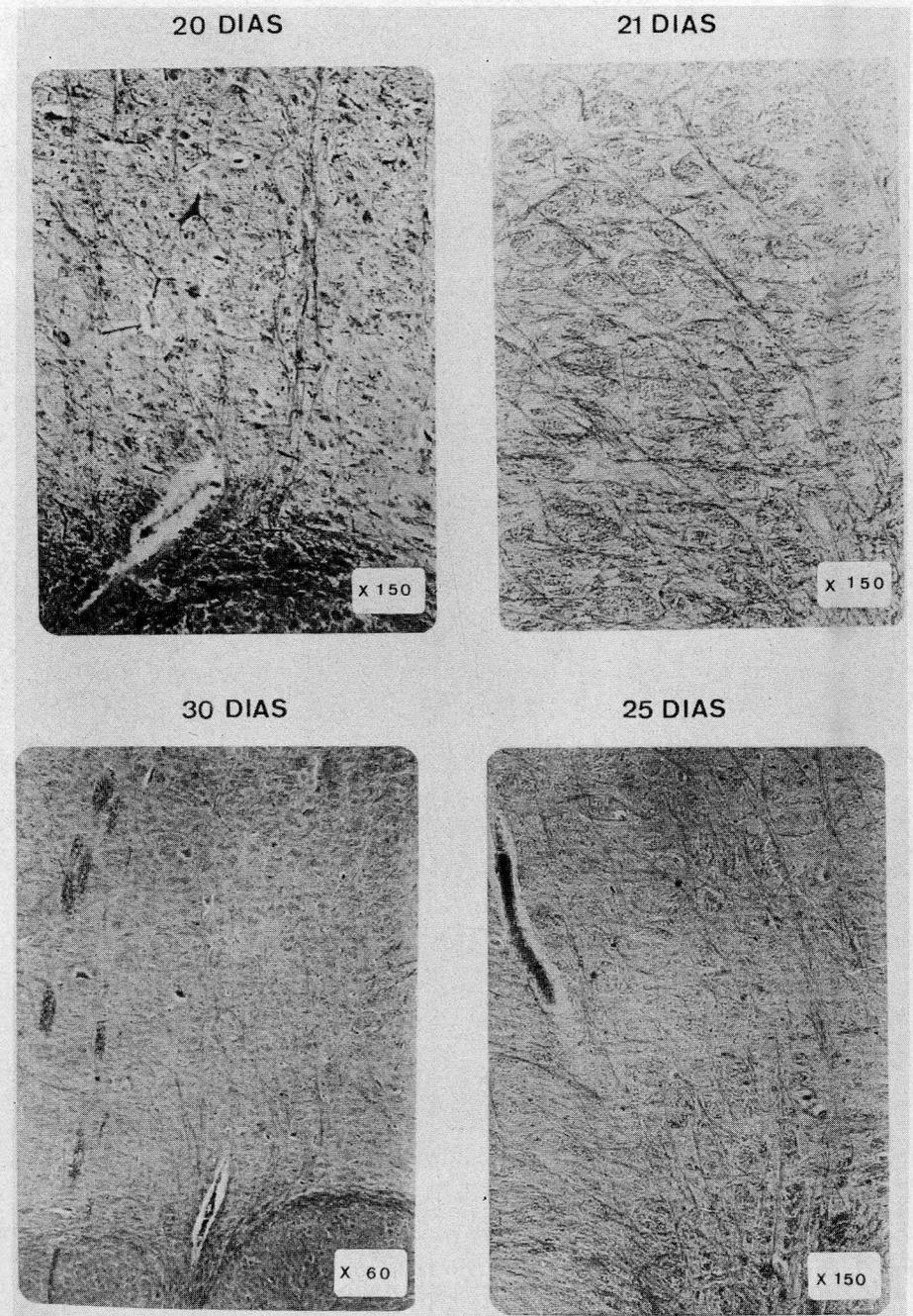


Fig. 6. Disposición de las fibras de los pedúnculos olivares alrededor del primer mes de vida.

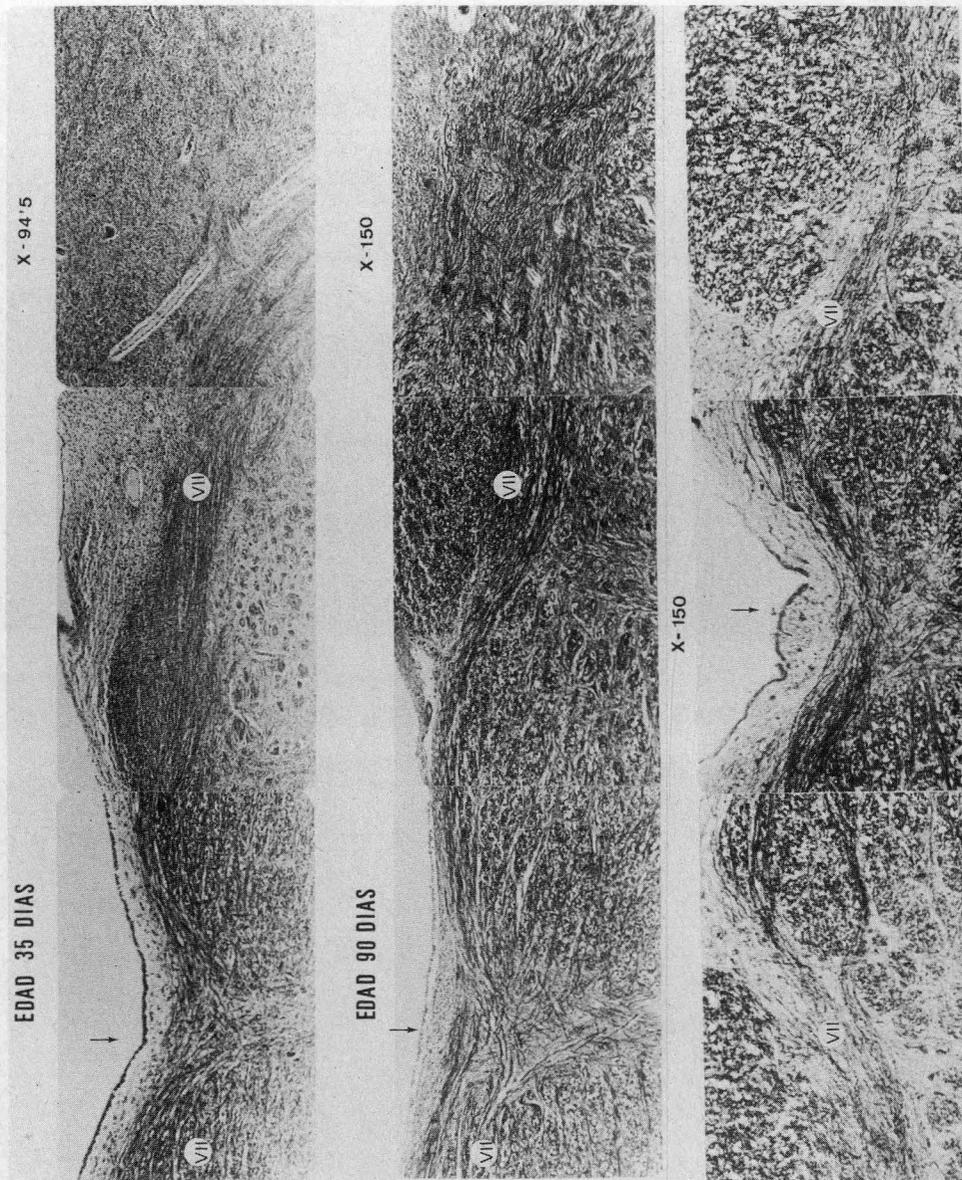


Fig. 7

Fig. 8

Fig. 7. Fibras cruzadas craneales del nervio facial en el período de 35-90 días. La flecha señala la línea media. VII, Nervio Facial derecho e izquierdo.

Fig. 8. Fibras cruzadas caudales del nervio facial a los 90 días de edad. La flecha señala la línea media. VII. Nervio Facial.

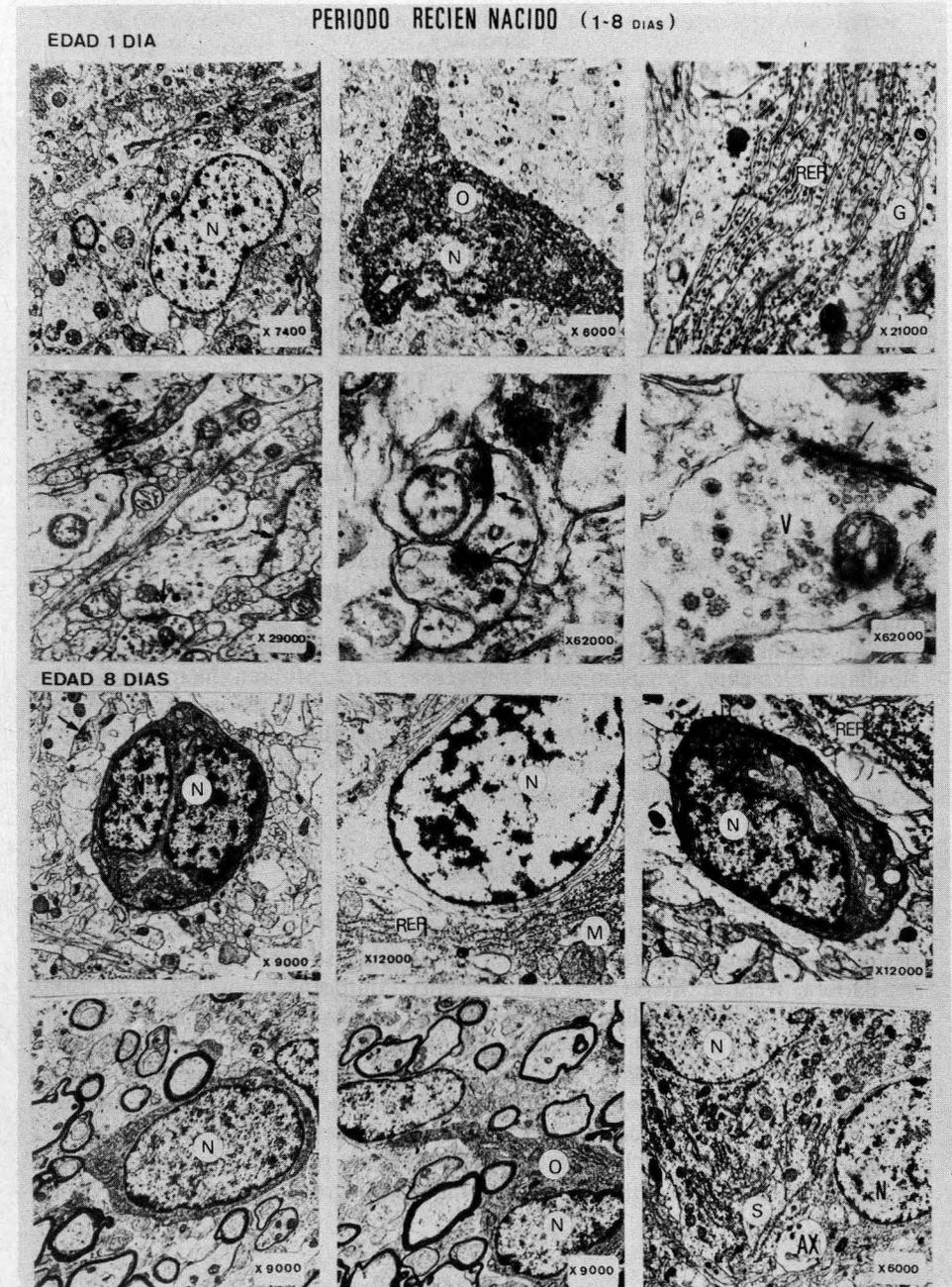


Fig. 9. Ultraestructura de los diferentes elementos celulares del cuerpo trapezoides durante el período de recién nacido (1-8 días). N. Núcleo; RER. Retículo Endoplasmático Rugoso; V. Vesículas Sinápticas; M. Mitocondria; O. Oligodendrocito; AX. Axón. Con una flecha se indica la zona de contacto sináptico.

Summary

35 brain stems of *Canis Familiaris* 1 to 120 days old were serially sliced at 10 microns thickness and stained with Klüver-Barrera's, Weill's and Weigert-Pal's methods in order to study the post-natal ontogeny of the trapezoid body. Samples of that region were also analysed under the electron-microscope to determine its main features. All the above led to a close study of the evolution of the cell elements, synapses, myelogenesis and fibrillar elements, namely the vestibulocochlear bundle, the olivary peduncle and the intraneural course of the facial nerve. The cruciate fibres of the latter are described in detail and attention is focused on a new set of such fibres that has not been reported in the reviewed literature.

Zusammenfassung

Von 35 Hirnstämmen zwischen 1 und 120 Tagen alter *Canis Familiaris* wurden Serienschritte in einer Dicke von 10 Mikra gemacht, die nach den Methoden von Klüver-Barrera, Weill, und Weigert-Pal gefärbt wurden, um die postnatale Ontogenese des Trapezkörpers zu erforschen. Ebenso wurden mit dem Elektronenmikroskop Stücke dieser Region analysiert, um besondere Eigenschaften derselben zu bestimmen.

All dies hat es uns erlaubt, eine eingehende Untersuchung seiner cellulären und fibrillären Elemente, Synapsen und Myelogenese durchzuführen, hauptsächlich des vestibulo-cochleären Faszikels, der Pedunculi Olivae, sowie des intraneuralen Verlaufs des N. Fazialis, dessen gekreuzte Fasern wir detailliert beschreiben, wobei wir das Vorhandensein eines neuen Anteils derselben hervorheben, der in der von uns konsultierten Bibliographie nicht aufgeführt ist.

Resumé

35 troncs d'encéphale de *Canis Familiaris* âgés de 1 à 120 jours ont été découpés en séries, d'une épaisseur de 10 microns, et teints suivant les méthodes de Klüver-Barrera, Weill et Weigert-Pal, afin d'étudier l'ontogenèse post-natale du corps trapézoïdal. Des échantillons de cette région ont aussi été analysés au microscope électronique, afin d'en établir certaines caractéristiques. Cela nous a permis d'effectuer une étude approfondie de l'évolution de leurs éléments cellulaires, de leur synapse, de leur myélogénèse et éléments fibrillaires, principalement le fascicule vestibulo-cochléaire, les pédoncules olivaires et le trajet intra-neural du facial dont nous avons décrit en détails les fibres croisées, indiquant la présence d'un nouveau contingent de ces dernières, qui ne figure pas dans la bibliographie consultée.

Bibliografía

CAJAL, S. R. (1972): "Histologie du Système Nerveux de l'homme et des vertébrés". Tomo I. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Ramón y Cajal. Madrid.

- FOX, M. W. (1964): "The ontogeny of behaviour and neurologic responses in dog". *Animal Behaviour* 12: 2-3.
- FOX, M. W. (1972): "Canine Behaviour". Charles C. Thomas Publisher. Springfield.
- FOX, M. W.; INMAN, O.R. and HIMWICH, W. A. (1966): "The postnatal development of neocortical neurons in dog". *J. Comp. Neurol.* 127: 199-206.
- MAYER, H. (1964): "The brain". Chapter 8 in *Anatomy of the dog* (Miller, M. E., Christensen, C.C. and Evans, H.E.) W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- PAPEZ, J. W. (1967): "Comparative Neurology" Hafner Publishing Co. New York.
- PEARSON, A.A. (1947): "The roots of the facial nerve in Human embryos and fetuses". *J. Comp. Neurol.* 87: 139-159.
- ZIEHEN, T. (1925): "Anatomie des zentralnervensystem. Microscopische Anatomie des gehirns". Vol. 4 F. Fischer. Jena.

J. ARROYO GUIJARRO

Departamento Anatomía
Facultad de Medicina
Barcelona

**ALGUNOS ASPECTOS DE TRANSFORMACION EXPERIMENTAL
DEL MESANGIO GLOMERULAR CON SENTIDO
INMUNOPATOLOGICO**

Por

**BESTUE FUSTER, J.M., J. de D. ESCOLAR CASTELLON
y Cr. MIÑANA AMADA**

EL concepto de mesangio, mencionado habitualmente en Patología clínica renal, llega a ser precisado en el campo morfológico con recientes aportaciones sobre su organización y transformaciones experimentales (ESCOLAR y col. 1982 a). Así resulta que a partir del contacto en el endotelio capilar, en mesangio se prolonga periféricamente entre áreas podocíticas, mediante brazos rellenos de finos penachos de sección espicular, dependientes del protoplasma de células mesangiales; brazos envueltos por una limitante, continuación de la basal capilar clásica, como si ésta hubiera sido rechazada mientras crecen y se expansionan los somas mesangiales. Esa limitante perimesangial (ESCOLAR y col. 1982), pierde su triestratificación de origen, para hacerse monoestratificada, conforme se va alejando y adelgazando el brazo al que recubre. Allí en todo momento, seguirá delimitando áreas podocíticas a uno y otro lado. Además, el mesangio ofrece transformaciones experimentales, desencadenadas por antígenos, introducidos en Anatomía por MIÑANA (1981), más sencillos que los expresados como "antisueros y antimembranas" en bibliografías, desde MASUGI (1934) hasta JACOTOT y col. (1980). Los depósitos que se acumulan en el mesangio a partir de su contacto con el endotelio capilar, se extienden anularmente identificándose como inmunocomplejos a la reacción de la inmunoperoxidasa (ESCOLAR y col. 1982 b). Después siguen depositándose a lo largo de los brazos mesangiales, desorganizando las finas espículas y penachos celulares que los rellenan, hasta que tardíamente tales espículas reaparecen, como estimuladas, creciendo y multiplicándose frente a esos depósitos que van desapareciendo poco a poco (ESCOLAR y col. 1982 b). Tal aspecto de transformación sugiere mecanismos reconstitutivos de la organización mesangial alterada por los depósitos; lo que el morfó-

logo sigue planteando en su terreno, restitución imposible de lograr en las nefritis escarlatinosas que afectan la propia basal.

Procede ahora una aproximación de la aportación morfológica indicada a la inmunopatología clínica, interesando mecanismos de producción del proceso acontecido, a partir de la actuación antigénica empleada (tanto de la aplicación masiva, como la mínima y ante todo, la aplicación preparante-desencadenante, mencionada en la cita de referencia); continuando así con sus transformaciones respectivas; con su relación en los fenómenos de ARTHUS y SCHWARZTMANN (MASUGI 1934, STETSON 1951); con los patrones conocidos de reacciones inmunitarias de GELL y COOMBS (1980) que pudieron servir de referencia, etc., etc.

Refiriéndonos siempre a un material determinado (ESCOLAR y col. 1982 b, BESTUE 1982) resulta que:

La *actuación antigénica más crítica*, viene a ser la aplicación mínima (0'1 cc. de suero, en el caso 17; 0'1 cc. de tuberculina, en el caso 18) intracutánea, que 3 horas después procedió al sacrificio sin haber apreciado manifestación previa alguna. Sus transformaciones corresponden fundamentalmente al endotelio, que se altera cargándose de depósitos que reaccionan a la peroxidasa, mientras que la ultraestructura ofrece obliteraciones capilares referibles al fenómeno de ARTHUS, estando aquí interesado el endotelio. El mecanismo producido aquí, es referible al tercer patrón de GELL y COOMBS (1980).

Lo *más clásico* resulta ser la aplicación masiva lejana, aunque repetida dos veces en 48 horas (inyección intraperitoneal de 2 cc. de suero, en caso 13; 2 cc. de suero más 2 cc. de adyuvante de FREUNDT, en caso 14; 2 cc. de tuberculina en caso 15; 2 cc. de tuberculina más 2 cc. de adyuvante, en caso 16); todo lo cual actuaría de preparante; para que 10 días después se inyectase la desencadenante mínima y terminar así como se indicó en el apartado anterior. Las transformaciones producidas empiezan también por el endotelio, pero continúan por el mesangio alterando su estructura como ya se indicó. Ello puede ser referible al fenómeno intersticial en amplia gama de SCHWARZTMANN (STETSON 1951). El mecanismo producido podría razonarse en relación con el 3.º y 4.º patrón clásico de GELL y COOMBS (1980).

Notemos que al hablar de alteraciones y depósitos no se hace referencia directa a la membrana basal capilar, sino a su mesangio que, alterado, desorganiza dicha membrana o bien la rechaza. Por ello, resulta práctico preferir la referencia a la zona mesangial.

Resumen

La actuación mínima con antígenos produjo depósitos subendoteliales precoces, relacionables con el fenómeno de ARTHUS. La actuación masiva produjo además,

depósitos a lo largo del mesangio y de sus prolongaciones, relacionable con el fenómeno intersticial de SCHWARZTMANN.

Summary

The minimal injection produces early subendotelial deposits, according to the capillary Arthus phenomenon. The massive treatment determines deposits along the mesangium and its prolongations, related to the interstitial Schwartzmann phenomenon.

Zusammenfassung

Eine geringe Injektion des Antigens verursacht unmittelbare subendotheliale Verlagerungen, nach dem Kapillären Arthuschen Phänomenen. Die massive Behandlung erzeugt Verlagerungen entlang der Mesangien-Verästelungen in Beziehung zur interstiellen Schwartzmann Phänomenen.

Resume

L'injection minimale de l'antigène produit des dépôts sous l'endothélium capillaire selon le phénomène d'Arthus. L'action massive produit des dépôts dans le mésangium interstitiel selon le phénomène de Schwartzmann.

Bibliografía

- BESTUE FUSTER, J.M. (1982): Transformaciones experimentales del mesangio en el intersticio glomerular del riñón. (Tesis doctoral) An. Anat., Diciembre r. n.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. y J.M. BESTUE FUSTER (1982 a): Prolongaciones interpodocíticas del mesangio glomerular del riñón. An. Anat. (En prensa).
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. y J.M. BESTUE FUSTER (1982 b): Transformaciones estructurales específicas en el mesangio glomerular del riñón. An. Anat. (En prensa).
- GELL, P.G.H., R.R.A. COOMBS y P.J. LACHMANN (1980): Clínica Inmunológica 2.ª edición. Ed. Salvat Mallorca 41, Barcelona.
- JACOTOT, B. Ph. REINERT, F. REYES, A. SOBEL y R. SYLVESTRE (1980): Manual de Inmunopatología. Ed. Toray-Masson S.A. Barcelona.
- MASUGI, M. (1934): Ueber die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. "Beitr. Path. Anat. 92: 429.
- MIÑANA AMADA, Cr. (1981): Transformaciones en sustratos de origen mesenquimatoso. (Referencia especial al intersticio glomerular del riñón) An. Anat. 30, 227-257.
- STETSON, C.A. (1951): Similarities in the mechanism determining the Arthus and Schwartzmann phenomenon. "J. Exp. Med." (94-347).

J.M. BESTUE FUSTER
Departamento de Anatomía
Facultad de Medicina. Universidad
Zaragoza

**SOBRE TRANSFORMACIONES DE LA SUPERFICIE
DE CONTACTO INTERHIPOFISARIA EN RELACION CON LA
ESTEREOTAXIS ADYACENTE**

Por

V. CANALES CORTES

DURANTE mi permanencia de alumno interno de Anatomía pude compenetrarme con alguno de sus problemas de investigación sobre transformaciones experimentales en la superficie interhipofisaria, por estereotaxis. No era problema precisamente la topografía destructiva provocada por la estereotaxis, bien coagulando o bien distorsionando con la aguja de Halasz; pero sí lo era el saber hasta qué límite se irradiaba y se propagaba la coagulación o la hemorragia estereotáxica, pues no se podía precisar la extensión de la muerte del tejido. Estas destrucciones ofrecían, por lo tanto, una problemática de propagación y de participación en la superficie de contacto, que quedaba a una distancia variable de la estereotaxis. En tales condiciones, la reacción transformativa de la superficie interhipofisaria variaba continuamente, pues su origen no era tenido en cuenta; como se acusa en numerosas bibliografías que he podido consultar.

Por ello interesaba precisar, las posibilidades irradiantes de la estereotaxis producida, para después analizar con más fundamento las transformaciones adyacentes, sobre todo, las de la superficie de contacto, tan reactiva a este tipo de injurias.

Antecedentes bibliográficos

Proceden las siguientes agrupaciones:

- A) Antecedentes sobre hechos clínicos básicos que sirven de incentivo al relacionarse con transformaciones experimentales en la superficie interhipofisaria.

Tesis doctoral dirigida y realizada en el Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de Zaragoza, en coordinación con el C.S.I.C. Juzgada el 2 de julio de 1982 y calificada con sobresaliente "cum laude". Tribunal calificador: Presidente, Prof. J. Escolar. Vocales: Profs. J. Bueno, F. Doñate, P. Cía. Secretario: Prof. M. A. Escolar.

- B) Antecedentes sobre transformaciones experimentales interhipofisarias consecuentes a estereotaxis adyacentes o por alteraciones desencadenadas a distancia, sin relación, a priori, con la superficie de contacto.
- C) Bases anatomofuncionales de la superficie de contacto.
- D) Mecanismos de propagación de una estereotaxis diencefálica hacia la hipófisis y, en concreto, hacia la superficie de contacto.
- E) Mecanismos de producción y de irradiación de una estereotaxis, bien coagulante o dislocante.

A) Entre los *antecedentes sobre hechos clínicos básicos* está la influencia sobre la superficie de contacto hipofisaria de determinados procesos patológicos, preocupación fundamental en este Departamento (ESCOLAR CASTELLON M. A. y Col., 1982), basada en el material clínico de autopsia acumulado (desde ESCOLAR CASTELLON, 1980, hasta USON, 1982) a pesar de las dificultades adquisitivas de que se lamentan estos autores al no conseguir procesos hipofisarios específicos que se adaptasen a aquellos tan fundamentales sobre síndromes clásicos como, los adiposo-genitales (FROHLICH, 1901); los expresados en reacciones de alarma (LABORIT, 1976; SAEGER, 1978); los consecuentes a hemorragias y necrosis del pars tuberal (DANIEL y Col., 1973) y, sobre todo, a hemorragias y necrosis infludibulares concomitantes, como el síndrome de Sheehan (WEINER y Col., 1979; JOVANOVIC y Col., 1979; DIZEREGA y Col., 1978); y, en fin, los de diabetes insípida en el síndrome de Cushing (ROBERT y Col., 1978; SLAVNOV y Col., 1978), etc...

Estas mismas contrariedades en la adquisición de material, las han expresado otros autores, sobre todo anatómicos, en sus primeros intentos recopilativos (desde BAUER y Col., 1960, hasta HENNEQUET y Col., 1981). Todo lo cual nos decide a recurrir, una vez más, a las transformaciones experimentales en busca de nuevos fundamentos del problema.

B) En cuanto a *desencadenantes de las transformaciones experimentales en la superficie interhipofisaria*, nos referimos primero a antecedentes sobre estereotaxis adyacentes referidas al pars tuberal; como HARRIS y Colaboradores (1950, A y B), que precisan la capacidad proliferante de los capilares portales; como DANIEL y Col. (1956), que provocan amplias necrosis adenohipofisarias al coagular horquillas portales en la superficie de contacto; como ESCOLAR y Col. (1955), que consiguen proliferaciones celulares polimorfas dentro de esos mismos focos; como, en fin, CABALLERO (1981), que insinúa vías de propagación inflamatoria hacia la superficie de contacto desde algunas lesiones estereotáticas adyacentes poco precisas. Después nos referiremos a desencadenantes experimentales sin relación "a priori" con la superficie interhipofisaria, como es el caso de la castración (ALLEN, 1979), así como las

parcelaciones ováricas en periodo de cicatrización (ESCUADERO, 1981) que motivan barreras al intercambio en la superficie interhipofisaria; ocurriendo lo mismo tras injurias en la médula espinal y en resecciones esplánicas diversas (ROMANOVA, 1975 y SANCHEZ NAVARRO, 1978); en las dietas de hambre y sed (ORTMAN, 1954; SARRAT y Col. 1971), que alteran el transporte y traspaso por la superficie de contacto, etc...

Estos y otros trabajos motivaron estudios más a fondo de la zona de intercambio en la superficie interhipofisaria (ESCOLAR y Col. 1978 y 1980 A y B; ESCOLAR CASTELLON y Col., 1978), así como recopilaciones fisiopatológicas experimentales orientadas a síndromes clásicos (ESCOLAR CASTELLON, J. L., 1976).

C) Las *referencias básicas anatomofuncionales* de las transformaciones que referimos, pueden centrarse a partir de, los capilares portales (POPA, 1937 y 1938, NOWAKOWSKI, 1951), los espacios perivasculares hipotálamo-hipofisarios (ENEMER y Col. 1979), la organización de la superficie de contacto (SPATZ, 1948, 1951, 1957, 1959, etc.), la neurosecreción (BARGMANN y Col. 1959 y 1960, SCHARRER 1969, CROSS y Col. 1977, etc...), la formación de quistes en la superficie de contacto (AMAT y Col. 1968), el desarrollo de esta superficie (ESCOLAR CASTELLON, M. A., 1976 y 1978 A y B, ALFARO GRACIA, 1980), la ultraestructura en esta zona (ZIEGLER, 1963), la interrelación funcional de la neurosecreción (RODECK, 1960, etc.), la interrelación, en fin, con el tiroides y adrenal (TONUTTI, 1977), etc.

C) Sobre los *mecanismos de propagación de la estereotaxis* hacia la superficie de contacto, sólo CABALLERO (1981) insinúa zonas de irradiación inflamatoria.

E) En cuanto a la *producción e irradiación de la estereotaxis*, deseamos ceñirnos solamente a los procesos coagulantes clásicos y al estudio progresivo del foco (ESCOLAR y Col. 1956). Interesan menos los procesos dislocantes o distorsionantes aplicados por estereotaxis con la aguja de Halasz (HALASZ y Col., 1965), como también se ha discutido en trabajos sucesivos (ESCOLAR y Col. 1976 y 1977).

Planteamiento

Las lesiones estereotáticas interesó producirlas por los medios estereotáticos de costumbre, pero teniendo en cuenta la conveniencia de que la agresión sea coagulante, pues si bien las capas de desintegración que rodean el punto estereotático central ofrecen un cierto grosor, tienen efectos destructivos graduales y bastante regulares, mientras que las dislocaciones con la aguja de Halasz (1965) producen desgarros irregulares y hemorragias. El detalle de la lesión producida por coagulación puede ser fácilmente precisado al microscopio con los medios de contraste ha-

bituales, así como relacionado íntimamente con las transformaciones en la superficie de contacto y con las circunstancias y vías de propagación seguidas. Casi todas las lesiones producidas tendieron a acercarse a la superficie de contacto, pero sin llegar a ella; por lo tanto, la lesión resultó localizada en el infundíbulo e inclusive intraventricularmente. Por ésto, no consideraremos más transformaciones en la superficie de contacto, que las relacionables con la propagación hacia allí de la injuria estereotáctica realizada. Para contribuir a aclarar el papel de las matrices en estas transformaciones, procedió un estudio ultraestructural de la zona de contacto, lo que se realizó en casos no estereotáxicos y en pequeñas parcelas; siendo la rata, el material preferido.

En cuanto a la intención aplicativa de los hallazgos en nuestro material, sólo podrá intentarse al final, una vez ordenados e integrados los resultados obtenidos.

Material y métodos

Se ha utilizado un total de 12 animales (10 gatos y 2 ratas). A los gatos se les practicó estereotaxis en el área hipotálamo-hipofisaria, mientras que las ratas fueron utilizadas concretamente en la superficie de contacto para estudiar, en cortes finos, la dinámica de las matrices existentes sin influencia estereotáctica.

Conviene distinguir: A) La casuística, (con los protocolos y el cuadro sinóptico). B) Los procedimientos estereotáxicos empleados. C) La marcha postoperatoria (supervivencias, autopsias y selección de parcelas. D) Los métodos de fijación e inclusión empleados. E) La microtomía y ultramicotomía. F) Los métodos de contraste (Coloraciones y polarización).

A) CASUÍSTICA:

Interesó, fundamentalmente, el estudio analítico de parcelas endocrinoviscerales a partir de la Hipófisis, siendo secundaria la estadística, al lado de los datos acumulados en los hallazgos. Presentamos primero el protocolo individual y después el cuadro sinóptico.

A-1) PROTOCOLOS:

1.º) GATO 1:

- Características: gato atigrado, hembra, de 2.500 gramos de peso.
- Lesión: el animal fué anestesiado con 1,45 cc de ketolar intramuscular y 1,30 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm. Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 17 segundos y una intensidad de 2.



- Curso postoperatorio: No se apreció ninguna anomalía.
- Perfusión y necropsia: Tras 16 días de supervivencia, el animal fué sacrificado mediante una inyección intraperitoneal de 7 cc de hidrato de cloral al 20 % y perfundido percardiacamente con 2 litros de formaldehído al 10 %. En la necropsia no se halló nada de interés, salvo un granulado miliar en ambas bases pulmonares y una pequeña tumoración subadventicial en el borde mesentérico del duodeno.

2.º) GATO 2:

- Características: Gato atigrado, hembra, de 2.700 gramos de peso.
- Lesión: El animal fué anestesiado con 0,8 cc. de ketolar intramuscular y 1,5 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 15 segundos y una intensidad de 2. En el curso de la operación, el animal sufre una crisis tónico-clónica; al extraer la aguja-electrodo se aprecia que está doblada, por lo que no se puede precisar el lugar de coagulación.
- Curso postoperatorio: El animal presenta un estado de coma, siendo precisa la reanimación respiratoria hasta que muere, a las 2 horas de la intervención.
- Perfusión y necropsia: Al abrir el cráneo se observa una gran hemorragia subdural, que también se encuentra a nivel ventricular, justificante de la muerte del animal. La lesión aparece en la zona media del tálamo y es anormalmente extensa. Se perfundió con 2 litros de formaldehído al 10 %.

3.º) GATO 3:

- Características: Gato atigrado, hembra, de 1.520 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 1,7 cc de ketolar intramuscular y 0,7 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 10 segundos y con una intensidad de 2.
- Curso postoperatorio: En los 6 días de supervivencia el animal se mantuvo postrado e hipoactivo, no reaccionando bien a los estímulos externos.
- Perfusión y necropsia: El animal murió a los 6 días de la intervención y fué perfundido con 2 litros de formaldehído al 10 %. El único hallazgo necrótico de interés fué un páncreas muy congestivo, con aspecto de pancreatitis.

4.º) GATO 4:

- Características: Gato 2 colores, macho, de 1.650 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 0,7 cc de ketolar intramuscular y 0,9 cc de nembutal intraperitoneal. Posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 10 segundos y con una intensidad de 2.
- Curso postoperatorio: Estado de somnolencia e hiporreactividad a los estímulos externos, con escasos periodos de ligera recuperación; el animal no come y sus excrementos disminuyen notablemente. Cuando fallece (a los 16 días de la intervención) el animal sólo pesa 1.300 gramos.
- Perfusión y necropsia: Se abordó la aorta por el ventrículo izquierdo y se introdujo un litro de suero fisiológico templado para decolapsar el lecho vascular; des-

pués se perfundió con 2 litros de formaldehído al 10 °/o. En la necropsia se apreció: nódulos gruesos en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, nódulos difusos más pequeños en ambos campos pulmonares, ausencia de grasa perirrenal e isquemia en el cortex renal y en el territorio mesentérico.

5.º) GATO 5:

- Características: Gato rayado, macho, de 1.700 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 0,7 cc de ketolar intramuscular y 0,7 de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 5 segundos y con intensidad 2.
- Curso postoperatorio: Totalmente normal, aunque al ser sacrificado sólo pesó 1.590 gramos.
- Perfusión y necropsia: El animal fué sacrificado a los 31 días de la intervención mediante una inyección intraperitoneal de 7 cc de hidrato de cloral al 20 °/o. En la necropsia no se apreció nada de interés.

6.º) GATO 6:

- Características: Gato atigrado, hembra, de 2.500 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 1,1 cc de ketolar intramuscular y 1,5 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 5 segundos y con intensidad 2.
- Curso postoperatorio: El animal se mostró hiporreactivo y comió poco, (al morir sólo pesó 1.850 gramos).
- Perfusión y necropsia: El animal fué sacrificado a los 24 días de la intervención mediante inyección intraperitoneal de 9 cc de hidrato de cloral al 20 °/o. En la necropsia no se halló nada de interés, salvo una disminución de los depósitos de tejido adiposo.

7.º) GATO 7:

- Características: Gato atigrado, hembra, de 2.500 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 1,02 cc de ketolar intramuscular y 1,25 cc de nembutal intraperitoneal, posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = +10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 5 segundos y con intensidad 2.
- Curso postoperatorio: Normal durante los 2 primeros días, pero al tercero comenzó a presentar una actitud de quietismo e hiporreactividad.
- Perfusión y necropsia: El animal murió a los 8 días de la intervención y fué perfundido con 2 litros de formaldehído al 10 °/o. En la necropsia, se encontraron los siguientes hallazgos: un nódulo en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, nódulos blancos en la base del lóbulo derecho hepático, una masa pretraqueal de aspecto linfoide, adherencias ováricas y un absceso en botón de camisa a nivel de la herida operatoria, que provocaba un fuerte edema subdural y reblandecimiento del cortex cerebral, fundamentalmente en el hemisferio derecho.

8.º) GATO 8:

- Características: Gato rayado, macho, de 1.460,5 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 1 cc de ketolar intramuscular y 1,1 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = +10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 10 segundos y con intensidad 2.
- Curso postoperatorio: Totalmente normal.
- Perfusión y necropsia: El animal fué sacrificado a los 47 días de la intervención mediante una inyección intraperitoneal de 11 cc de hidrato de cloral al 20 °/o; se perfundió con 2 litros de formaldehído al 10 °/o y se realizó la necropsia, en la que no hubo hallazgos de interés.
- 48 horas antes de ser sacrificado, fué sometido a otra intervención, en la que se le introdujo un microlitro (100 microcurios) de solución de leucina tritiada en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = + 2 mm.

9.º) GATO 9:

- Características: Gato de dos colores, macho, de 3.200 gramos de peso.
- Lesión: Se anestesió con 2,2 cc de ketolar intramuscular y 1,5 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 7 segundos y con intensidad 3. Al realizar la coagulación, al animal sufrió una crisis de hiperextensión con desviación superoexterna de ambos globos oculares.
- Curso postoperatorio: Totalmente normal.
- Perfusión y necropsia: El animal fué sacrificado a los 45 días de la intervención mediante una inyección intraperitoneal de 13 cc de hidrato de cloral al 20 °/o. No hubo hallazgos necrópsicos de interés.
- 48 horas antes de ser sacrificado, fué sometido a otra intervención en la que se le introdujo 0,7 microlitros de solución de leucina tritiada en las coordenadas, X = + 10 mm, Y = + 4 mm y Z = + 2 mm.

10.º) GATO 10:

- Características: Gato de tres colores, hembra, de 2.480 gramos de peso.
- Lesión: se anestesió con 1 cc de ketolar intramuscular y 1,25 cc de nembutal intraperitoneal; posteriormente se procedió a coagular en las coordenadas, X = +10 mm, Y = + 4 mm y Z = 0, durante un tiempo de 8 segundos y con intensidad 3.
- Curso postoperatorio: 5 días después de la intervención, el animal presentó estado de gran postración, hipotermia intensa y gran dificultad para el movimiento, sobre todo en el hemicuerpo izquierdo; el día de la muerte (7 días después de la intervención) presentó hipotonía, hiporreflexia y miosis).
- Perfusión y necropsia: El animal murió a los 7 días de la intervención y fué perfundido con 2 litros de formaldehído al 10 °/o. En la necropsia se hallaron, notable incremento de la grasa perirrenal y subcutánea (especialmente en la mitad posterior del cuerpo), congestión de los parénquimas pancreático y renal y lóbulos hipofisarios netamente separados.

11.º) RATA 13:

A los 3 meses de edad, se le inyectaron, intraperitonealmente, 2 cc de suero heterólogo. A los 2 días se repitió la dosis. A los 10 días se le administró 1/10 de centímetro cúbico, intradérmico, del mismo suero, siendo sacrificada a las 3 horas para recoger el riñón, el cual presentó abundantes depósitos de inmunocomplejos en mesangio perivascular, en territorio inmunológico.

12.º) RATA 17:

A los 3 meses de edad se le inyectó, intradérmicamente, 1/10 de centímetro cúbico de tuberculina, siendo sacrificada a las 3 horas para recoger el riñón y encontrando depósitos anulares discretos de inmunocomplejos en el endotelio del capilar glomerular en terreno inmunológico, según ESCOLAR y Col. (1982) y BESTUE. En ambos casos, se recogió la hipófisis para nuestro trabajo.

A-2) CUADRO SINOPTICO:

GATO	MUERTE	TIEMPO SUPERVIVENCIA	POSTOPERATORIO
1.	Sacrificado	16 días	Normal.
2.	Natural	2 horas	Shock hipovolémico.
3.	Natural	6 días	Postrado, hiporreactivo.
4.	Natural	16 días	Somnoliento, hiporreactivo
5.	Sacrificado	31 días	Normal. Perdió 110 gramos
6.	Sacrificado	24 días	Hiporreactivo. Perdió 650 gramos.
7.	Natural	8 días	Hiporreactivo, postrado.
8.	Sacrificado	47 días	Normal.
9.	Sacrificado	45 días	Normal.
10.	Natural	7 días	Hipotermia, hipotonía, hiporreflexia, miosis.
RATA	MUERTE	TIEMPO SUPERVIVENCIA	
13.	Sacrificada	12 días	
17.	Sacrificada	3 horas.	

OBSERVACIONES: Todos los gatos fueron sometidos a estereotaxis en la superficie de contacto interhipofisaria (coordenadas X = +10 mm., Y = +4 mm. y Z = 0). Los gatos 8 y 9 fueron inyectados con leucina tritiada a los 45 y 43 días, respectivamente, de la primera intervención; ésta leucina se inyectó en subtálamo (coordenadas, X = +10 mm., Y = +4 mm. y Z = + mm).

La estereotaxis, la autopsia y selección de parcelas, la fijación e inclusión, la microtomía y las técnicas de contraste, pueden referirse a lo clásico realizado en el Departamento y expresado en continuas bibliografías. Estas circunstancias y el escaso espacio disponible para la publicación, nos obligan a prescindir de su descripción (que por otra parte se detalla en el original). Por el mismo motivo resumimos, en todo lo posible, los capítulos siguientes.

Hallazgos:

Estos hallazgos son resultados de observación, que podemos agrupar:

- A) Según los tipos de estereotaxis e irradiación resultantes y su propagación periférica.
- B) Según su propagación hacia la superficie de contacto.
- C) Según las transformaciones en esta superficie de contacto en relación con la propagación recibida, incluyendo o no los espacios perivascuales.
- D) Según la capacidad proliferante de las matrices hipofisarias.
- E) Según el control:
 - E-1) de posibles prolongaciones wallerianas.
 - E-2) de aspectos concomitantes de transformaciones en vísceras vitales (pulmón, riñón, hígado, bazo).
 - E-3) Según las transformaciones adrenales en relación con el stress.

A) En cuanto a los *tipos estereotáxicos*, ofrecen la analogía de que todos coagulan en el infundíbulo subependimariamente acercándose a la superficie de contacto interhipofisaria, donde debe llegar, más que el centro de la lesión, la irradiación coagulante. Los distintos casos fueron agrupados en orden creciente a la amplitud y propagación de la estereotaxis, así:

A-1) *Sin lesión definida*, por muerte precoz, tenemos el caso 2, donde la estereotaxis destruyó vasos del polígono periinfundibular provocando una hemorragia de la cisterna interpeduncular, ampliada a la cisterna basilar e irradiada por los lagos subaracnoideos silvianos.

A-2) *Coagulación mínima:*

1.º) Caso 1 (fig. 1), con lesión perimamilar (Mm), notándose, levemente, bajo el epéndimo, el paso de la aguja (†), así como un ligero reblandecimiento hipofisario (Y), sin repercusión walleriana por el neuroeje.

2.º) La coagulación también es mínima en el caso núm. 5, sin notarse subependimariamente y sin repercusión walleriana el neuroeje. Pero hubo reblandecimiento hipofisario bajo el epéndimo del pars infundibular, con prolongaciones perivascuales cavernarias.

3.º) La coagulación también fue mínima en el caso 6, sin notarse subependimariamente, pero con reblandecimiento hipofisario propagado, perivascularmente, al centro del lóbulo anterior; lo mismo ocurrió en los casos 8 y 9. En ninguno de ellos hubo repercusión walleriana por el neuroeje.

A-3) *Coagulación manifiesta irradiada*: la irradiación se hace en suave continuidad, aunque es amplia (caso 3), así como el paso previo de la aguja propagándose por delante de los tubérculos mamilares, hacia el receso infundibular. Hay manifiestas repercusiones wallerianas en el neuroeje.

A-4) *Coagulación amplia circunscrita*: el caso 7 (fig. 2), muestra una coagulación maciza, notándose, en el centro de la misma, la huella de la aguja (↓). Una barrera perivascular delimita el bloque coagulado, participando ampliamente el ventrículo medio y el receso infundibular, donde se reblandece la hipófisis (Y). Hay repercusión walleriana a lo largo del neuroeje.

A-5) *Coagulación amplia progresiva*, caso 10, (fig. 3): notándose la huella de la aguja (↓) hasta la lesión, que está limitada superiormente por un foquito hemorrágico (X) e inferiormente por una zona infundibular, cuyo pars adenohipofisario está reblandecido (Y). Hay repercusión walleriana manifiesta, debiendo ser analizado el locus ceruleus.

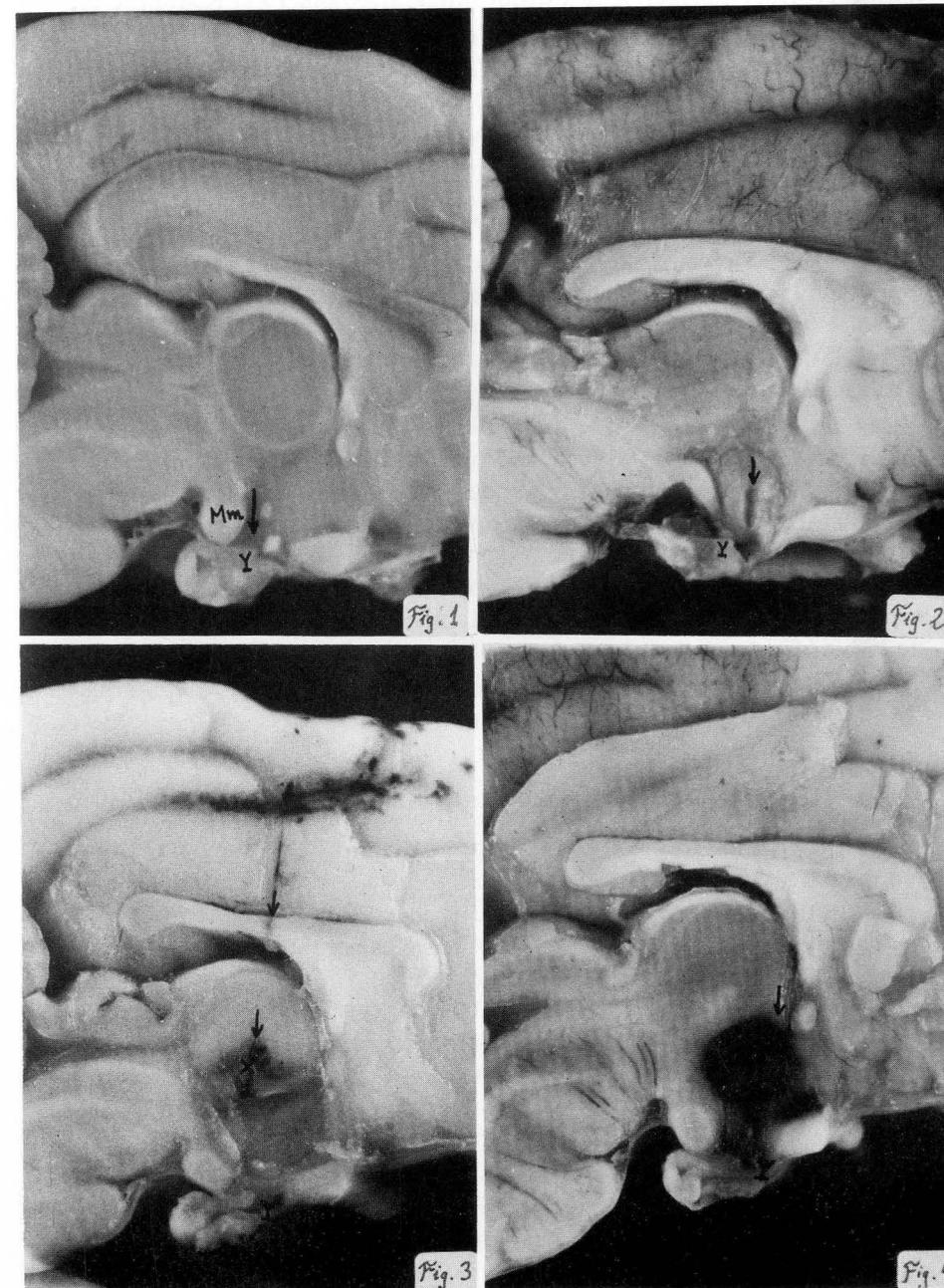
A-6) *Coagulación masiva*, caso 4 (fig. 4): El enorme foco es hemorrágico y delimitado, notándose superiormente la huella de entrada de la aguja (↓) e inferiormente su entrada al infundíbulo, donde su pars adenohipofisario está reblandecido (Y).

Observamos que unas lesiones son visibles directamente: las más visibles son las masivas hemorrágicas, delimitadas por focos de reblandecimiento (fig. 4, caso 4). Otras son amplias progresivas, con vertiente a la luz del ventrículo medio, delimitadas por barreras hemorrágicas y focos de reblandecimiento (fig. 3, caso 10). Otras ofrecen una coagulación maciza tuberosa, delimitada por barreras hemorrágicas y focos de reblandecimiento (fig. 2, caso 7).

Las lesiones no visibles directamente corresponden a los casos 5 y 6, pues el 1 ofreció una pequeña huella localizable, mientras que el 2 murió tras la estereotaxis sin dar lugar a evolución.

B) La *propagación hacia la superficie de contacto* hay que referirla al foco de procedencia; por lo tanto, se requiere la agrupación de casos en el mismo orden del apartado precedente.

En el grupo de las *lesiones mínimas*, el caso 1 ofrece una pequeña destrucción, como se indicaba en la figura 1. Histológicamente (fig. 5) se observa la pequeña zona destruida (X) delante del tubérculo mami- lar, propagándose inferiormente hasta llegar al pars vascular del infundíbulo (Z), acusando reblandecimiento (Y) en la parte adenohipofisaria más declive. Esta zona reblandecida puede corresponder a un encharca-



miento capilar propagado por los espacios perivasculares subaracnoideos desde la zona perivascular infundibular afectada (Z). Notemos como todos estos detalles de la figura 5 son referibles a la figura 1.

La superficie de contacto (S.C., fig. 5) aparece íntegra, presentada longitudinalmente en su parte proximal. Resulta que, distalmente al tallo infundibular, se tuerce un poco no siendo cortado, y en cambio, si aparece la caverna.

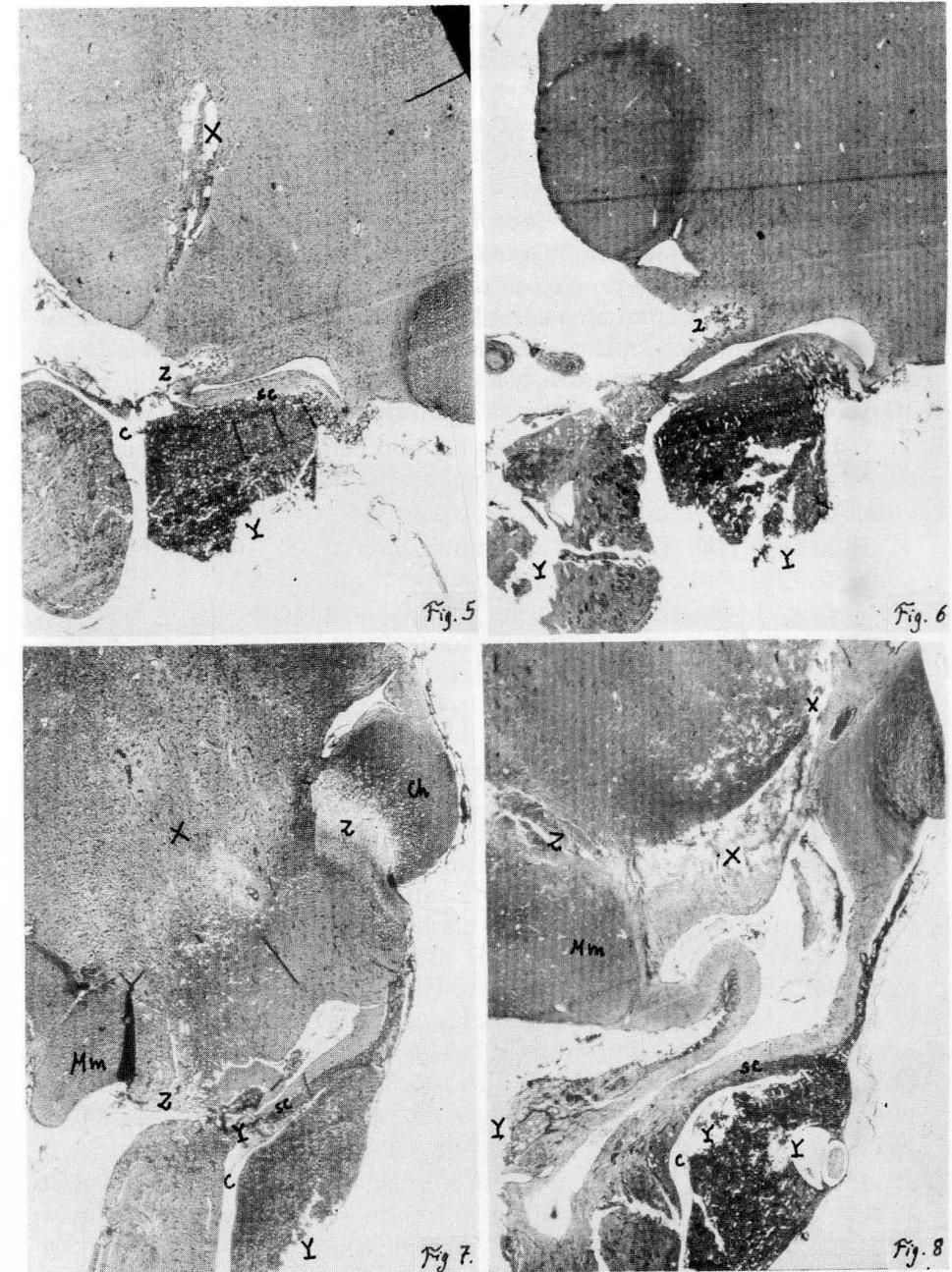
El caso 5, macroscópicamente, no mostraba huella de lesión. Histológicamente ofrece un punto de referencia, pues la lesión debe de aflorar a la superficie subaracnoidea, dejando indemne la parte ventricular del infundíbulo y su receso. Así, se propaga perivascularmente por el espacio subaracnoideo llegando a la hipófisis, que ofrece zonas de reblandecimiento que, después del tratamiento histológico, se artefactan un tanto. La superficie de contacto y la caverna quedan afectadas y artefactadas al estar interesadas en la zona de reblandecimiento.

El caso 6 y el caso 9, que macroscópicamente no ofrecen huellas de topografía estereotáxica; histológicamente siguen sin acusarlas (fig. 6), apreciando ambas, sin embargo, zonas de reblandecimiento (Y) un tanto artefactadas a posteriori como consecuencia de la zona alterada por la estereotaxis que, sin precisa localización infundibular, motivó encharcamientos subaracnoideos que, en declive, llegaron a la parte más baja de la hipófisis.

Refiriéndonos a *lesiones manifiestas* tenemos el caso 3 que macroscópicamente puede ser localizada aunque un tanto irradiada y difusa, como se comprueba histológicamente (fig. 7, X), propagada (Z) hacia delante, tras el quiasma óptico (Ch), y hacia abajo, ante el cuerpo mamilar (Mm), hacia el pars vascular periinfundibular, al que reblandece (Y), así como las partes más declives hipofisarias (Y). La superficie de contacto (S.C.) y la caverna (C) se presentan claramente estudiables; lo cual realizaremos a mayores aumentos.

Continuando con casos de *lesión amplia pero circunscrita*, tenemos el caso 7 que, macroscópicamente, ofrece una zona de coagulación maciza (fig. 2). Histológicamente se aprecia la lesión vertida en el ventrículo hacia el receso infundibular, apreciando su continuación por la pared hipotalámica, un tanto infiltrada; ofrece pequeñas zonas de reblandecimiento y retrocavernarias, un tanto afectadas por las técnicas de inclusión; pero el resto de la hipófisis aparenta ser normal, pudiendo ser estudiada la superficie de contacto y la caverna a mayores aumentos.

Los casos de *lesión amplia progresiva* están representados en el caso 10, que macroscópicamente es tan expresivo (fig. 3); microscópicamente (fig. 8) ofrece la zona lesionada (X), subependimaria al ventrículo y propagada en varias direcciones, como hacia atrás (Z), sobre los cuerpos mamilares (Mm), produciendo encharcamientos en la hipófisis que dan lugar a focos reblandecidos y artefactados (Y). La superficie de



contacto (S.C.) y la caverna (C) son susceptibles de estudio a mayores aumentos.

Los casos de *lesión masiva*, como el caso 4, son observables macroscópicamente (fig. 4), produciendo un gran reblandecimiento (Y) el cual, histológicamente sin embargo, está reducido y poco artefactado. Notemos la superficie de contacto y la caverna que, a mayores aumentos, debe de ser la referencia fundamental de las transformaciones que pretendemos estudiar.

C) *Transformaciones de la superficie interhipofisaria* relacionadas con la propagación recibida. A estos efectos, teniendo en cuenta la agrupación de lesiones y su propagación hacia la superficie de contacto, que se ha hecho en los apartados anteriores, debemos ahora de estudiarlas a mayores aumentos, si bien conviene aquí el orden cronológico de adquisición y, por lo tanto, sucesivamente los casos, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9 y 10, ya que el 8 es referible al 9 y el 2 no tuvo tiempo de incubación.

C-1) *Caso 1*: lesión mínima visible con encharcamiento hacia el declive hipofisario, que produce reblandecimiento, según se observa macroscópicamente en la figura 1 y microscópicamente en la figura 5.

El análisis (fig. 9) a 80 x ofrece una caverna (C) y una superficie de contacto (S.C.) en relación con los reblandecimientos (Y) en el declive hipofisario, como propagación de un encharcamiento desde la lesión estereotáxica (X). La *superficie de contacto* es analizada a 500 x quedando, también, indicada su situación en el panorama. Las células matrices, unas están en islotes macizos y otras formando paredes vesiculares. Las lagunas allí existentes son de diversos aspectos, bastante más dilatadas que habitualmente, sin tener relación con quistes de contenido acidófilo, basófilo ni de neurosecreción, sino encharcadas en el mismo líquido cefalorraquídeo subaracnoideo adyacente. Sobre estas matrices está la superficie de contacto, más o menos lagunada, pero adherida por muchas partes a la zona infundibular externa (Z.E.), que ofrece arquitectura radiada por las clásicas horquillas portales, en relación con la zona interna (Z.I.), de aspecto normal. Notemos que la parte infundibular, muy rostralmente (fig. 10), acusa una zona externa (Z.E.) considerable, mientras que más caudalmente la zona externa es más reducida. La proliferación de la matriz hacia el lóbulo anterior se ofrece de una manera natural, si bien las células de este lóbulo dominan por su citoplasma considerable y basófilo, advirtiendo entre éstas, algunas pequeñas células neutrófilas clásicas, en situación proliferante.

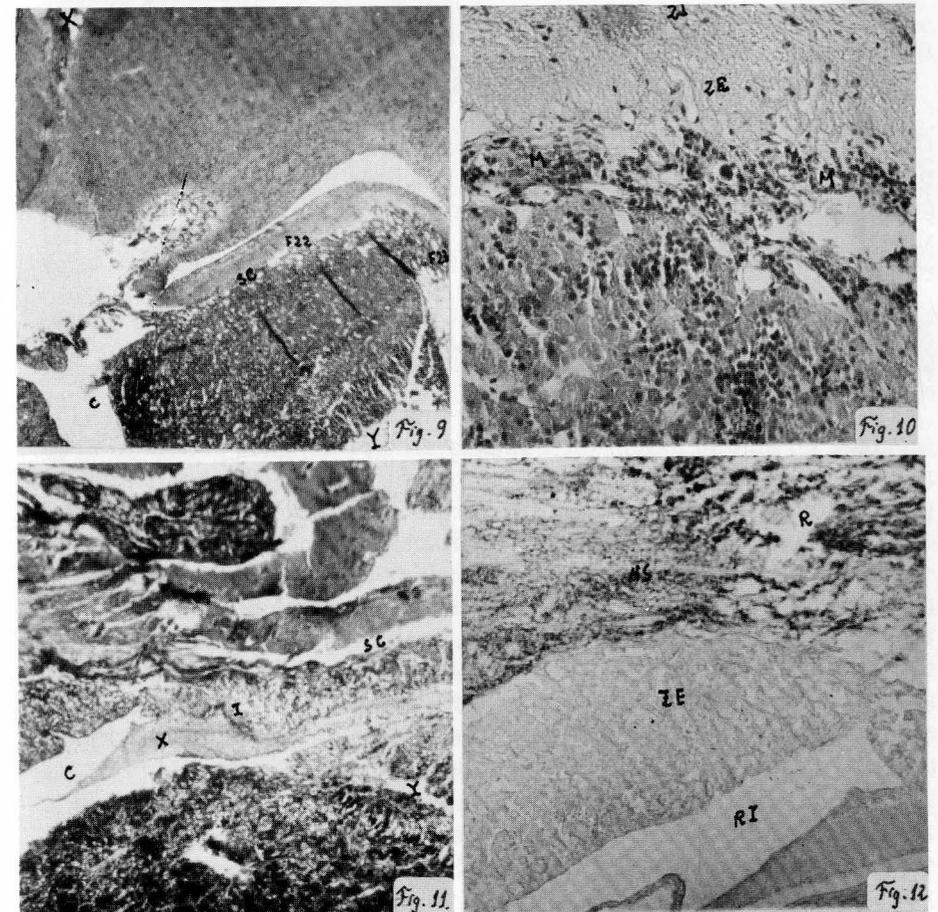
C-2) *Caso 3*: lesión manifiesta irradiada, con encharcamientos en declive que producen reblandecimientos hipofisarios, como puede advertirse microscópicamente (fig. 7); existiendo también propagación inflamatoria hacia el quiasma óptico.

Un análisis (fig. 11) a 150 x ofrece una caverna (C) y una superficie de contacto (S.C.); referencias fundamentales de nuestro estudio.

La *superficie de contacto* aparece un tanto despegada y, si bien en ello influyeron artefactos; téngase presente que aquí llegó una propagación inflamatoria clara, hablando en su favor la presencia de reacciones conjuntivas en forma de haces sinuosos, existentes bajo este despegamiento.

La *caverna* (fig. 11, C) ofrece un molde sólido (X) por coagulación de su lado, en cuya zona de adaptación, el lóbulo intermedio (I) se encuentra festoneado y retraído; constituyendo el límite superior de la caverna, pues el límite inferior es el lóbulo anterior, cuya organización está un tanto desdibujada, ofreciendo lagunas artefactadas de reblandecimiento (Y).

La *neurosecreción* (NS) es abundante en la porción proximal y escasa en la distal (fig. 12 a 300 x). Existe una zona externa (Z.E.), muy amplia y limpia, sobre el receso infundibular (R). Aquí, la neurosecreción (NS) en la parte rostral (R) contrasta por su abundancia con la que



existe en la parte caudal, que es escasa, siendo este límite, precisamente, donde ha empezado la infiltración con encharcamiento y reblandecimiento.

C-3) *Caso 4*: lesión masiva, en forma de gran hemorragia circunscrita, situada en infundíbulo, algo superiormente y transmitiendo por el espacio subaracnoideo poco encharcamiento, con lo que las zonas hipofisarias reblandecidas son escasas.

El análisis a 100 x ofrece una superficie de contacto sin accidentes anormales, ocurriendo lo mismo en la caverna.

La superficie de contacto ofrece, bajo ella, una matriz no muy definida, pues está ligeramente infiltrada de lagunas; algo más abajo encontramos zonas de reblandecimiento que, a mayores aumentos forman ranuras no artefactadas, pues sus límites van enriqueciéndose de islotes de la matriz un tanto oscurecidos. Esta zona de matriz exacerbada, a 500 x, sigue destacando por su densidad y emigración celular hacia las ranuras de reblandecimiento.

La neurosecreción de este caso se adapta completamente al patrón normal.

Vemos pues que en este caso, a pesar de la enorme lesión producida, ésta se encontraba lo suficientemente alejada y circunscrita para no influir en la hipófisis mediante una propagación inflamatoria visible, cuyo pequeño vestigio serían los reblandecimientos indicados, a cuyos márgenes acuden células proliferantes cercanas a la matriz. Por lo tanto, la superficie de contacto, la caverna y la neurosecreción apenas se han derivado del patrón normal.

C-4) *Caso 5*: no hay lesión localizada pero, en cambio, hay un encharcamiento subaracnoideo en declive hacia la hipófisis, que produce reblandecimiento.

Un análisis (fig. 13) a 80 x ofrece una superficie de contacto (S.C.) separada en amplia extensión y una caverna prolongada por reblandecimiento (Y) que invade el lóbulo intermedio y que aísla el pars tuberal, por eso hay partes de lóbulo intermedio que quedan un tanto sueltas entre la caverna y la superficie de contacto, despegada como se indica.

La superficie de contacto (S.C.) puede seguirse analizando a 200 x, precisamente en aquellas partes donde su despegamiento no es completo, sino a base de lagunas infiltradas de líquido cefaloraquídeo. Bajo ella está el lóbulo intermedio y más abajo la zona reblandecida prolongación de la caverna, que está un tanto artefactada, pues los márgenes están raspados y, hacia allí, no se aprecian fenómenos de restitución y, por lo tanto, tampoco emigraciones matrices.

La neurosecreción se dispone de una manera normal, siempre por la zona interna; la zona externa aparece limpia proximalmente, hasta la superficie de contacto; sin embargo el lóbulo intermedio es algo GABE-positivo.

Este caso, que apenas tiene lesión estereotáxica, ofrece sin embargo un encharcamiento subaracnoideo y reblandecimientos hipofisarios manifiestos. La actividad de la matriz no parece haberse interrumpido, manifestándose también la GABE-positividad en la adenohipófisis.

C-5) *Caso 6*: no hay lesión localizable macroscópicamente, pero sí se observa un encharcamiento subaracnoideo infundibular, en declive hacia la hipófisis, que produce algunos encharcamientos de la glándula histológicamente considerables.

El análisis ofrece una superficie de contacto muy infiltrada de matriz lacunar y una caverna, cuya parte rostral no tiene reblandecimiento; no así su parte distal, que lo ofrece muy grande, invadiendo ambos lóbulos hipofisarios.

La neurosecreción es normal y abundante, ofreciendo una zona externa íntegra y lo mismo la superficie de contacto que, a pesar de las lagunas, hace considerar que el transporte de neurosecreción no ofrece barreras especiales.

C-6) *Caso 7*: ofreció una lesión amplia que, macroscópicamente (fig. 2), permitió observar una coagulación maciza con zonas de propagación y encharcamiento.

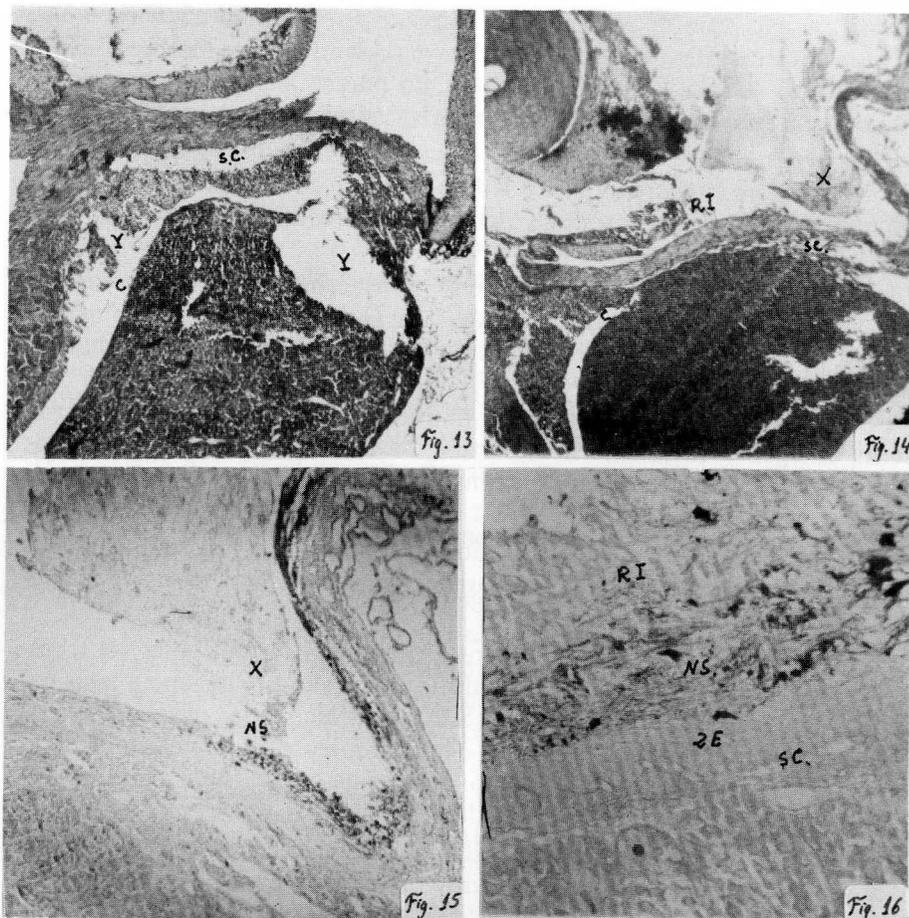
Un análisis a 80 x (fig. 14) ofrece un receso infundibular (R.I.) repleto de exudados propagados desde la lesión; lo que degenera a las paredes. La superficie de contacto (S.C.) está lacunada, despegada, por reblandecimientos propagados del encharcamiento descendente. La caverna (C), sin embargo, está íntegra, a pesar de que el lóbulo intermedio ofrece reblandecimientos artefactados.

La neurosecreción (fig. 15, a 200 x) ofrece un tránsito (NS) en que los abundantes depósitos acumulados rostralmente van desapareciendo caudalmente, lo que está en relación con la alteración por los exudados (X) del receso infundibular (R.I.). A mayores aumentos puede apreciarse el aspecto del tránsito de la neurosecreción, la zona externa y la superficie de contacto así como las matrices disociadas lacunarmente.

C-7) *Caso 9*: no hay lesión localizada, pero en cambio hay un encharcamiento subaracnoideo infundibular en declive hacia la hipófisis, parecido al del caso 6.

C-8) *Caso 10*: amplia lesión, progresiva en sus márgenes, con mucho reblandecimiento por estasis y encharcamiento, como se observa macroscópicamente en la figura 3, y microscópicamente en la figura 8.

Un análisis a 100 x ofrece una superficie de contacto bastante conservada y, bajo ella, el lóbulo intermedio que, a su vez, está limitado inferiormente por la caverna, artefactada por reblandecimientos. Las mismas siglas son válidas para campos a mayores aumentos. En cuanto a las matrices ofrecen un acúmulo junto a la misma superficie de contacto S.C.), en cambio, no acuden a las zonas de reblandecimiento.



La neurosecreción (fig. 16, NS) no es abundante, máxime estando en contacto con exudados del receso infundibular; sin embargo, la zona externa (Z.E.), está limpia, como corresponde normalmente, y adaptada directamente a la superficie de contacto (S.C.).

D) Capacidad proliferante de las matrices hipofisarias:

Al analizar todos nuestros casos en los apartados anteriores hemos apreciado el aspecto de las matrices, casi siempre ostensibles, bajo la superficie de contacto; unas veces concentradas en acúmulos y otras un tanto dissociadas por infiltración lacunar cefalorraquídea. La capacidad matriz proliferante no sólo está en las zonas que indicamos, sino en células sueltas que deben de hacerse ostensibles en algunas circunstancias; así, en grietas por reblandecimiento se observan casos en que las matrices envían emigraciones hacia los bordes de estas grietas.

Como esta observación no es suficiente para razonar sobre la capacidad proliferante o restituyente de las matrices, tuvimos que complementarnos con un estudio de matrices en circunstancias relativamente normales, a ser analizado por cortes ultrafinos a la araldita, lo cual nos obligó a usar la rata, recuadrando la parte rostral de la superficie de contacto, junto a la caverna. Se trataba de 2 ratas que podríamos considerar normales, salvo el hecho de que una de ellas (Rata 13) había sido inyectada con dosis masivas de suero heterólogo y, 10 días después, con una pequeña dosis de la misma substancia, realizando el sacrificio 3 horas más tarde. La rata 17 había recibido simplemente una pequeña inyección de tuberculina y, 3 horas más tarde, fue sacrificada. Estos dos animales integraban un material de ESCOLAR CASTELLON y Col. (1982), destinado a estudiar transformaciones mediante inmunodepositos en el aparato filtrante glomerular del riñón, habiendo obtenido aspectos de transformación en el mesangio glomerular dignos de interés y diferentes en uno y otro caso. Esto nos envió a estudiar la superficie de contacto en estos 2 casos y concretar sobre la capacidad de las matrices, lo que indirectamente podría aportar al mejor razonamiento de nuestra línea. Veamos, por lo tanto, en el aspecto del lóbulo intermedio, del lóbulo anterior y del lóbulo posterior, la relación con las matrices y la superficie de contacto.

En la rata 13 (dosis masiva de suero heterólogo y desencadenante final) el lóbulo intermedio está un tanto disminuido respecto al del caso normal, estando conglomerado en islotes diversos; pero no son sus células las que ofrecen aspecto proliferante, sino más bien otras más anteriores, no concentradas, que pueden tomarse como matrices desde donde salen las distintas células adenohipofisarias que componen el lóbulo anterior, en donde dominan las células turbias, con pocas granulecillas y, por lo tanto, de aspecto basófilo. Detrás de la caverna está el lóbulo posterior, no destacando emigración basófila alguna.

En la rata 17 (pequeña dosis de tuberculina y sacrificio) se aprecia un lóbulo intermedio bastante voluminoso, constituyendo unas largas tiras detrás y delante de la caverna que se encuentra un tanto sinfisada.

Detrás de la caverna, la parte del lóbulo intermedio no tiene aspecto matriz, pero sí lo tienen algunas células de esta tira. El lóbulo anterior ofrece células adenohipofisarias muy cargadas de gránulos opacos.

Hay pues, una cierta diferencia de actividad en el lóbulo intermedio y en la zona matriz, hacia el lóbulo anterior y hacia el lóbulo posterior, pero la superficie de contacto no ofrece aquí el polimorfismo que en animales superiores y, mucho menos, en el caso del hombre.

E) Como control interesó: E-1) Advertir repercusiones wallerianas. E-2) Observar los aspectos concomitantes de transformaciones en vísceras vitales. E-3) Precisar las transformaciones adrenales en relación con el stress.

E-1) En cuanto a *repercusiones wallerianas* hemos analizado el neuroeje con el método de NAUTA y encontrado gránulos que, en unas ocasiones parecen verdaderas degeneraciones, mientras que en otras son aspectos diferentes que merecen discusión especial. Hemos seleccionado los casos con signos de posible degeneración walleriana en relación con sus lesiones y, a este propósito, podremos anotar:

1.º) El caso 1 ofrecía lesión premamilar mínima sin grumos wallerianos.

2.º) El caso 3 ofrecía una lesión infundibular manifiesta relacionada con la cápsula interna y zonas anejas, ofreciendo signos de degeneración walleriana en el neuroeje.

3.º) El caso 4, con una lesión infundibular alta y con una relación algo distante de la cápsula interna y anejas, ofrecía aspectos diversos un tanto discutibles como degeneración walleriana.

4.º) El caso 7, que ofrecía una lesión coagulante maciza con irradiaciones hemorrágicas hacia la cápsula interna y zonas anejas, ofrecía en el neuroeje, también grumos que merecían discusión.

5.º) El caso 10, que ofrecía una lesión amplia infundibular, presentaba en la zona periacueductal mesencefálica aspectos más complejos, cuyas relaciones con una degeneración walleriana podrían ser razonadas.

E-2) En cuanto a los aspectos concomitantes de *transformaciones en vísceras vitales*, hemos analizado el pulmón, el riñón, el hígado y el bazo, por ofrecer campos precisos en las microfotografías. Sus observaciones deben de sumarse a las del cuadro sinóptico del principio, así como al aspecto resultante de la lesión estereotáxica:

GATO	MUERTE	LESION ESTEREOTAXICA	SUPERVIVENCIA	POSTOPERATORIO	VISCERAS
1	Sacrificado	Coagulación mínima	16 días	Normal	
2	Natural	Hemorragia subaracnoidea	2 horas	Postrado, Shock hipovolémico	
3	Natural	Manifiesta irradiada.	6 días	Postrado, Hiporreactivo	Pulmón (fig. 17) Normal Riñón Normal Hígado Degenerado Bazo Congestión portal
4	Natural	Coagulación masiva	16 días	Somnolencia. Hiporreactivo	Pulmón (fig. 18) Focos bronconeum. Riñón Normal Hígado Sinusoid. dilatados Bazo Congestión portal

GATO	MUERTE	LESION ESTEREOTAXICA	SUPERVIVENCIA	POSTOPERATORIO	VISCERAS
5	Sacrificado	Coagulación mínima	31 días	Normal Perdió peso (110 g)	Pulmón Normal Riñón Hidronefrósico Hígado Muy vacuolado. Bazo Normal
6	Sacrificado	Coagulación mínima	24 días	Hiporreactivo. Perdió 650 g.	Pulmón Normal Riñón Mesangio denso Hígado Vacuolado Bazo Normal
7	Natural	Coagulación maciza, amplia y circuncrita.	8 días	Hiporreactivo	Pulmón Algo enfisematoso Riñón Normal Hígado Grupos celulares turbios y vacuolados. Bazo Normal
8	Sacrificado		47 días	Normal	
9	Sacrificado	Coagulación mínima	45 días	Normal	Pulmón Normal Riñón Hidronefrosis Hígado Vacuolar Bowman Bazo Gran congestión portal
10	Natural	Coagulación amplia progresiva	7 días	Hipotermia Hipotonía Hiporreflexia Miosis	Pulmón (fig. 19) Fibrosis interalveolar Riñón Gran dilatación capilar Hígado Sinusoid dilatados Bazo Encharcado en pulpa roja.

De todos estos datos, el caso 10 y el caso 4 ofrecían alteraciones pulmonares, aquel antiguas y éste más recientes. El caso 3 y el caso 7 murieron sin afectación de las vísceras observadas. En cuanto a los restantes, que son los casos 5, 6 y 9, recordemos que fueron sacrificados, mientras que el 2 murió de hipertensión endocraneal.

E-3) Las *transformaciones adrenales*, en relación con el stress, se basan en datos de observación de cristales de colesterina a la luz polarizada y del aspecto histológico de la corteza adrenal. De todo esto podríamos indicar datos en aquellos casos que los ofrecen completos:

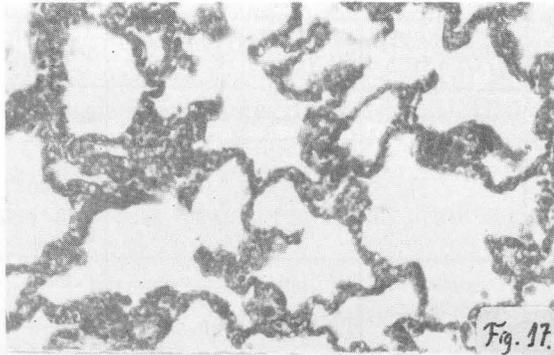


Fig. 17

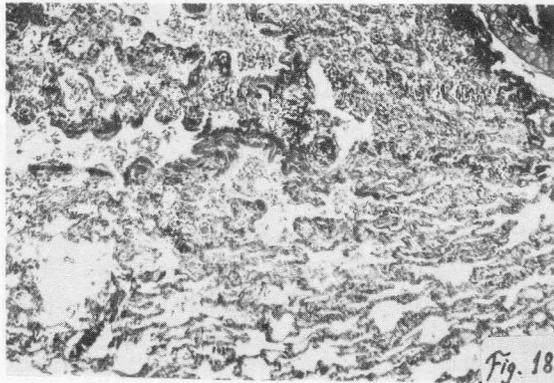


Fig. 18

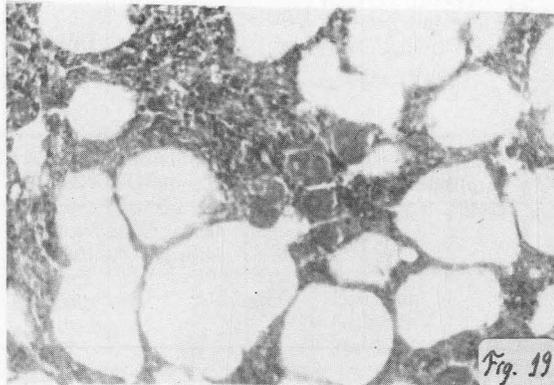


Fig. 19

Los que murieron después de un postoperatorio de varios días eran los casos 3, 4, 7 y 10, y ofrecían depósitos de cristales, irregulares en situación y tamaño, como se aprecia en las figuras 20 y 21.

Los sacrificados (casos 5, 6 y 9), en cambio, ofrecían distribución regular de cristales finos, como puede advertirse en las figuras 22 y 23.

En cuanto al pars adenohipofisario, estudiado en los distintos casos con anterioridad, ofrece datos que no concuerdan con el aspecto de las adrenales.

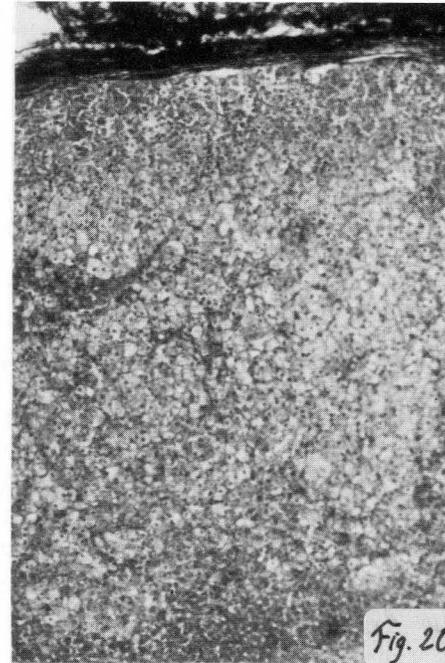


Fig. 20



Fig. 21

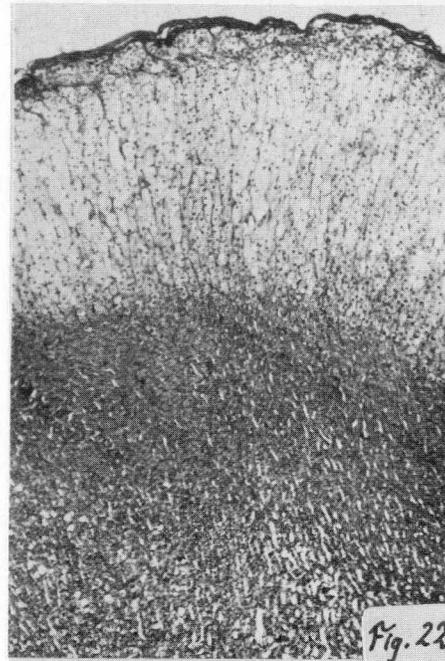


Fig. 22

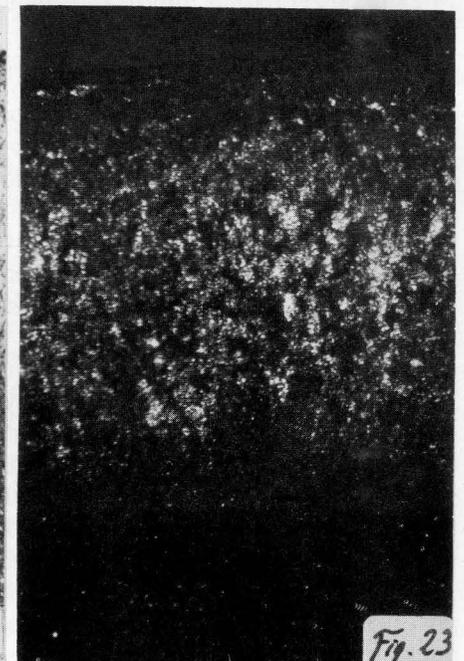


Fig. 23

Resumen

Procede *integrar* los datos obtenidos en el capítulo de hallazgos y, así, poder seleccionar premisas para ser discutidas.

En un orden natural nos interesa, en principio (A) las lesiones estereotáxicas en cuanto (A-1) a su producción y propagación intersticial hacia la superficie de contacto. En cuanto (A-2) a su propagación perivascular subaracnoidea hacia el declive hipofisario.

A continuación nos interesan (B) aspectos de transformación en la superficie de contacto, no sólo (B-1) en el mismo pars tuberal en cuanto a la capacidad de matrices y proliferaciones allí existentes, sino también (B-2) tras el pars tuberal, pues allí se manifiestan signos determinados de intercambio. Lo mismo decimos (B-3) de las transformaciones ante la caverna hipofisaria y (B-4) de las transformaciones tras dicha caverna, precisamente en el lóbulo intermedio.

Seguimos (C) con controles viscerales y terminados (D) concretando en los datos de la suprarrenal y del pars infundibular, circunstancias críticas de stress.

A) *Lesiones estereotáxicas*: son producidas, en este Departamento, por electrocoagulación o por dislocación con la aguja de Halasz y, como en éste último caso las destrucciones y hemorragias son tan intensas e irregulares, no dudamos en aplicar sistemáticamente la electrocoagulación, que de una manera bastante regular y en un medio uniforme (A-1) se va *propagando intersticialmente* y extendiendo su influencia de una forma radiada, progresivamente, pudiendo calcular el diámetro de la coagulación maciza, si bien no se puede calcular el entorno reaccionante a base de una barrera hemorrágica que puede infiltrar la misma coagulación y que se extiende un tanto periféricamente. Su propagación uniforme hacia la superficie de contacto puede ser precisada, macroscópica y microscópicamente, en los casos 3, 4, 7 y 10 de nuestro material, como se indica en las figuras correspondientes. A este propósito, notemos, en el caso 3 (fig. 7), como la lesión (X) se propaga (Z) al quiasma (Ch) y, por lo tanto, al núcleo supraóptico, así como también a los tubérculos mamilares (Mm), (caso 7) y (caso 10, fig. 8), llegando en todos ellos a influir en la luz ventricular del infundíbulo. Por otra parte, se extiende lateralmente hacia la cápsula interna y, aun mejor, a zonas adyacentes, precisamente bajo el agujero de Monro, zona donde se origina el desarrollo del área reticular estriado-diagonal, tan importante en disquisias y en degeneraciones wallerianas metapiramidales.

A-2) La *propagación perivascular subaracnoidea* hacia el declive hipofisario se expresa en encharcamientos visibles y en reblandecimientos de la hipófisis, no solamente a simple vista, sino microscópicamente, como se indica en las figuras que corresponden. Estos encharcamientos son ostensibles en aquellos casos en que la lesión es mínima, como ocu-

re en los casos 1, 5, 6 y 9, y ya no decimos el caso 2, en el que la lesión subaracnoidea produjo la hemorragia masiva de comprensión cerebral, que ya indicamos. El reblandecimiento hipofisario se da también en los casos 3, 4, 7 y 10, de lesiones manifiestas. En todos nuestros casos hay, pues, reblandecimiento hipofisario. Su localización y extensión puede ser recordada en las figuras correspondientes, pudiendo centrarse a nivel del pars tuberal, a nivel de la superficie de contacto y a nivel de la caverna adenohipofisaria, zonas donde la vascularización normal puede quedar un tanto encharcada ante cualquier obstáculo en el retorno venoso.

B) Los aspectos de *transformación en la superficie de contacto* los precisamos (B-1) *en el mismo pars tuberal*, pues las matrices y proliferaciones allí acumuladas adoptan distintos aspectos, como se desprende de la observación de los casos de nuestro material, así: Hemos visto matrices interlacunares en aquellos casos con lagunas y despegamientos en la superficie de contacto, correspondientes a los casos 1, 5, 6 y 7. Hemos visto matrices retraídas, como el caso 3, pareciendo una atrofia cicatricial postinflamatoria. Hemos visto, en fin, matrices concentradas, como en los casos 4, 9 y 10, que emitían emigraciones hacia las grietas adyacentes de reblandecimiento.

B-2) *Tras el pars tuberal*, el intercambio de transporte y de traspaso es poco ostensible, pues precisamente aquí es donde se dan las lagunas y desprendimientos en los casos de nuestro material y también donde quedan matrices aberrantes. Por otra parte, la neurosecreción tiene que atravesar la zona externa, que existe aquí bien manifiesta. Por estos motivos, el intercambio aquí no es precisamente un hecho señalado.

B-3) Las *transformaciones ante la caverna adenohipofisaria* se expresan en una alteración de la misma por reblandecimiento precavernario, bien manifiesto en los casos 1, 5, 6, 9 y 10. Este reblandecimiento precavernario se parece a la reacción lacunar y fibrosa que se desencadena en esta zona tras las castraciones. En la misma observación apreciamos que la caverna está poco alterada en los casos 3, 4 y 7. La neurosecreción forma transporte claro cuando hay abundante depósito, cosa que no ocurre en los casos 3 y 7, donde el depósito de neurosecreción de la zona interna está agotado distalmente.

C) *Controles viscerales*: repasando los datos observados, es difícil concretar; quizás los aspectos extremos de la muerte por gran lesión estereotáxica, y entonces nos referimos al caso 2, por comprensión cerebral. Fuera de éste, tenemos los focos bronconeumónicos del caso 4 y los aspectos degenerativos del hígado del caso 3 y del caso 7.

D) *Datos suprarrenales* y del pars infundibular. El agotamiento de cristales y lipoides en la adrenal de nuestros casos podría estar en relación con una fase de agotamiento y muerte, aunque no tiene carácter absoluto.

Todavía más imprecisas, son las transformaciones en el pars infundibular, pues las vascularizaciones y proliferaciones de las matrices allí existentes no podemos relacionarlas con circunstancias de stress y de muerte que, por sí, tienen poca base.

De toda esta integración de datos resultan algunas *premisas* que nos orientarán la discusión del capítulo siguiente, y éstas son:

- 1.^a) Lesiones estereotáxicas infundibulares en el parénquima y su irradiación regular.
- 2.^a) Propagación endimaria y walleriana.
- 3.^a) Propagación subaracnoidea perivascular con encharcamientos declives y reblandecimientos hipofisarios.
- 4.^a) Transformaciones de la superficie de contacto en el pars, en cuanto a las matrices y circunstancias de stress.
- 5.^a) Transformaciones de la superficie de contacto tras el pars infundibular, en cuanto a transporte y traspaso.
- 6.^a) Transformaciones de la superficie de contacto ante la caverna adenohipofisaria en cuanto a traspasos y transportes y su relación con alteraciones viscerales.
- 7.^a) Transformaciones detrás de la caverna, en cuanto traspasos y transportes, y comparación con zonas análogas en el hombre.

Discusión y consideraciones

Las premisas seleccionadas en el apartado anterior deben ser discutidas aquí:

1.^a) Las lesiones estereotáxicas infundibulares en el parénquima se irradian regularmente en la mayor parte de los casos, siempre que se trate de un medio uniforme. Esto es clásicamente conocido y constituye la base de la prueba control, que se hace en albúmina de huevo con la aguja que precisamente se va a utilizar para realizar la estereotaxis, en relación con la intensidad y el tiempo de aplicación. Esta irradiación de coagulación albuminoidea no es tan regular cuando la irradiación rebasa el parénquima hipotalámico hacia la superficie de contacto. Cuando la esfera de coagulación es pequeña y no rebasa el límite uniforme (ESCOLAR y Col. 1956), la esferilla resulta maciza y progresiva, quedando rodeada por una barrera hemática uniforme, de donde a veces se infiltra hemáticamente el foco coagulado. La zona muerta desde la barrera hemática hacia fuera es difícil de precisar. Precisamente esa zona muerta, que no ofrece alteraciones de coagulación directas, es la que debe de llegar a la superficie de contacto, según nuestras intenciones. En todo caso, la amplitud un tanto imprecisa de la zona muerta obligó a emplear en la estereotaxis procedimientos diferentes de la electrocoagulación, como era el corte con la aguja de Halasz (HALASZ y Col. 1965), pero esto

producía dislocaciones y rupturas vasculares que daban lugar a destrucciones irregulares (ESCOLAR y Col. 1977), peores de precisar que en el caso de la coagulación.

2.^a) La propagación endimaria y walleriana puede acercarse al quiasma y, por lo tanto, al núcleo supraóptico, así como también a los tubérculos mamilares; esto nos lleva a comprender que se altere la neurosecreción, como ya es clásico, y en concreto por los trabajos (ESCOLAR y Col. 1956 y 1977), mencionados anteriormente. Pero para que se altere la neurosecreción no es obligadamente necesario que se lesionen los núcleos supraóptico y paraventricular directamente, sino que basta con que se afecte el tracto supraóptico-hipofisario, que camina subependimariamente por la zona infundibular interna.

En cuanto a la propagación walleriana, tenemos bastantes antecedentes por lesiones subependimarias en esta zona (ESCOLAR CASTELLON, J. de D.), que lesionan subependimariamente el diencéfalo bajo el agujero telediencefálico de Monro (ESCOLAR CASTELLON, J. de D., 1981), donde se encuentra la zona estrio-diagonal de repercusión walleriana descendente (ESCOLAR y Col. 1968), zona compleja cuyo significado debe buscarse en el desarrollo embrionario de esta zona como encrucijada telediencefálica (LAHOZ, 1980).

Las prolongaciones wallerianas descendentes (ESCOLAR y Col., 1968) son relacionables con hallazgos más modernos que interesan por su relación crítica con el locus ceruleus (KUYPERS y Col., 1975; COMMISSIONG y Col. 1978; LOEWY y Col. 1978, BASBAUM y Col. 1979, etc...).

3.^a) La propagación subaracnoidea perivascular, con encharcamientos declives y reblandecimientos hipofisarios, de nuestros casos, coinciden con sugerencias sobre la producción del síndrome de Sheehan (DIZEREGA y Col., 1978) así como con organizaciones y desarrollo de los espacios perivascuales en la neurohipofisis del ratón blanco (ENEMER y Col. 1979).

4.^a) Las transformaciones de la superficie de contacto en el pars tuberal adenohipofisario, hemos visto en nuestro material que se fundamentaban en la actividad de vascularizaciones y matrices adenohipofisarias, adoptando distintos aspectos como se desprendía de la observación del material de este trabajo. A todo esto, podemos añadir que, ya hace tiempo, se demostró una actividad proliferante vascular en esta zona, cuyas matrices adenohipofisarias, no solamente producían tejido celular basófilo, sino que los mismos capilares porta ofrecían esa capacidad proliferativa (HARRIS y Col., 1950 A y B). Todo esto va unido a la relación estresante entre el pars adenohipofisario, su producción ACTH y su influencia sobre la adrenal, ya demostrado (TONUTTI, 1944) a propósito del clásico síndrome de alarma y adaptación. Esto mismo ha sido indagado en la actualidad (ESCOLAR y Col., 1980), pretendiendo demostrar un paralelo de transformaciones en dichos substratos, pero se

requería más material para seguir estudiando. Ahora, con el nuestro, no podemos vigorizar todavía, desde este trabajo, aquel criterio de TONUTTI.

5.^a) Las transformaciones de la superficie de contacto detrás del pars infundibular, corresponden al intercambio de transporte y de traspaso, poco ostensible por las razones aducidas en el capítulo del resumen. Ciertamente que esta zona detrás del pars ya era definida por SPATZ, desde el año 1948 al 1959, en una serie de trabajos en los que se precisaban los sustratos que llegaban desde la zona interna infundibular, donde la neurosecreción tendría que atravesar la zona externa y después la superficie de contacto propiamente dicha; donde nuestro material ofrece tantas variaciones, debido a que esta zona recibe el encharcamiento propagado en declive desde las lesiones infundibulares altas, lo que motiva reblandecimientos de esta misma superficie de contacto, con desprendimientos artefactados e irradiación en lagunas, que constituyen una cierta barrera.

6.^a) Las transformaciones de la superficie de contacto ante la caverna hipofisaria, hemos visto que se expresan como una alteración de la misma por el reblandecimiento precavernario, claramente demostrado en nuestro material. Esto difiere de la fibrosis lacunar que se constituye ante la caverna en la castración crónica (ALLEN 1979), ya que en la aguda existe una reacción estimulante. Este mismo fenómeno se desencadena en circunstancias crónicas de desconexión nerviosa experimental a nivel espláncnico abdominal (SANCHEZ NAVARRO, 1978) e igualmente en el envejecimiento (ALFARO, 1980 y ESCOLAR CASTELLON, M.A., 1978), en el que la fibrosis precavernaria se reblandece, prolongando la caverna hasta tocar casi el pars y haciendo que esto mismo actúe de barrera. Además, delante de la caverna están los portales de NOWAKOWSKY (1951), los cuales permiten explicar las necrosis producidas en la adenohipófisis por coagulación de la zona cavernaria (DANIEL y Col. 1956), así como la influencia proliferativa que nacía en estas necrosis cuando se estimulaba el caso con una castración inmediata (ESCOLAR y Col. 1956).

Quizás esta zona precavernaria sea la más expresiva en transformaciones, máxime cuando el transporte de neurosecreción se interrumpe en nuestros casos de lesión parcial del trayecto supraóptico-hipofisario, que hemos apuntado en dos circunstancias, y porque es aquí donde el traspaso se acusa en la dieta prolongada (SARRAT, 1967).

7.^a) Las transformaciones tras la caverna, en cuanto a traspasos y transportes, es aquí muy limitada, pues el lóbulo intermedio está completamente aislado por la caverna, que queda por delante de él. Lo cual hace comprender que dicho transporte y traspaso se prefiera precavernariamente. Por eso, cuando las barreras adenohipofisarias son extensas, tanto por fibrosis lacunar precavernaria como por prolongaciones de la

caverna hasta el mismo pars, la única relación de la neurohipófisis es con el lóbulo intermedio, exclusivamente, como ocurre en nuestro material y se ratifica con las observaciones de ALFARO (1980) y ESCOLAR CASTELLON M.A. (1978). Además, esta zona retrocavernaria, si la queremos buscar en la hipófisis humana, no lograremos encontrarla fácilmente, pues su resto se encuentra confundido bajo la zona quística en cuña; zona con gran capacidad para traspaso, pues es la única parte hipofisaria humana en que puede realizarse habitualmente, sin barreras (ESCOLAR CASTELLON, M.A. 1978 y 1981).

Conclusiones

1.^a) La coagulación estereotáxica infundibular, en el gato, se propaga uniformemente por el parénquima, como bloque macizo limitado por una barrera hemática, que acaba infiltrando el foco si se reblandece. Así, puede llegar a influir, por contigüidad de sus márgenes, sobre la superficie de contacto adenohipofisaria.

2.^a) Si la propagación coagulante llega al epéndimo ventricular, participa el infundíbulo. Sus detritus resultantes alteran la parte distal del tracto infundíbulohipofisario, que pierde su neurosecreción; no así la parte proximal, que la conserva, influenciada por el núcleo supraóptico, si permanece indemne. En cambio, si la propagación se efectúa lateralmente, alcanza la clásica zona estriodiagonal, con lo que procede una prolongación walleriana descendente de tipo extrapiramidal.

3.^a) Si la propagación se realiza por el espacio subaracnoideo, lo hace siguiendo la vía perivascular, produciendo encharcamientos en declive hacia la hipófisis y acusándose, entonces, reblandecimiento hacia el pars tuberal e intermedio, así como hacia la caverna y, sobre todo, hacia la superficie de contacto, que es donde la vascularización aumenta.

4.^a) En el mismo pars infundibular, las matrices se enfrentan con reblandecimientos por declive, y reaccionan con proliferaciones, cuyas posibilidades varían según las circunstancias.

5.^a) Tras el pars infundibular, los transportes y traspasos habituales ofrecen zonas de máxima actividad, pero el reblandecimiento de la superficie de contacto y su despegamiento ofrecen verdaderas barreras.

6.^a) Las transformaciones ante la caverna consisten en transportes y traspasos que, normalmente, deben alcanzar un grado máximo; pero se ven enfrentadas con reblandecimientos precavernarios. Las alteraciones viscerales observadas no aportan luz concreta sobre el mecanismo patogénico de las alteraciones de esta zona.

7.^a) Las transformaciones en la superficie de contacto detrás de la caverna, corresponden a transportes y traspasos discretos, cuando el lóbulo intermedio está respetado por el reblandecimiento. Esta zona, en

el caso humano, no ofrece resto alguno de caverna que pudiera limitarlos, por lo que se explica que aquí se desarrollen al máximo los transportes y traspasos.

Resumen

La coagulación estereotáxica en el gato se propaga por barrera hemática o por trasudado; puede tomarse la vía subaracnoidea o la ventricular. La consecuencia de esto es un estancamiento subaracnoideo, a nivel de la superficie interhipofisaria, que provoca reblandecimientos, pudiendo transmitirse también a la caverna y al pars infundibular. La superficie de contacto puede recibir la propagación bien por el pars infundibular o bien por vía ventricular.

Summary

Stereotaxic coagulation on the cat spreads by haematic barrier or by trasudation; the subarachnoid or ventricular way may be taken. The consequence of this is a subarachnoid stagnation, to the level of the interhypophyseal surface causing softness, which may also be transferred to the infundibular cavern and the pars. The contact area may receive propagation, either through the infundibular pars or through ventricular way.

Zusammenfassung

Die stereotaxische Koagulation bei der Katze propagiert sich durch eine blutartige Barriere oder durch Transsudat; sie kann auf subarachnoidalem Wege oder ventrikulaerem Wege genommen werden. Die Folge davon ist eine subarachnoidale Stagnierung auf dem Niveau der interhypophysären Oberfläche, was zu Erweichungen führt; das kann sich auch auf die Kaverne und zum Pars-infundibularis ausdehnen. Die Propagierung auf die angrenzende Oberfläche kann ueber den Pars infundibularis oder auch auf ventrikulaerem Wege stattfinden.

Resumé

La coagulation stéréotaxique, chez le chat, se propage par la barrière hématique ou par transsudation; elle peut prendre la voie sous-arachnoïdienne ou la ventriculaire. La conséquence en est un épanchement sous-arachnoïdien, au niveau de la surface inter-hypophysaire, qui provoque des ramollissements, qui peut aussi se transmettre à la caverne et à la pars infundibulaire. La surface de contact peut recevoir la propagation soit par la pars infundibulaire, soit par la voie ventriculaire.

Bibliografía

ALFARO GRACIA, E. (1980): Contribución al estudio del desarrollo y de las transformaciones funcionales de la mama en relación con el substrato endocrino. *An. Anat.* 29, 5-40.

- ALLEN SERRANO, A. (1979): Aportaciones a la transformación del substrato endocrino por la castración. *An. Anat.*, 28, 7-37.
- AMAT, P., R. VAZQUEZ RODRIGUEZ y H.J. HERNANDEZ (1968): Sobre los quistes adenohipofisarios del cobaya. *An. Anat.*, 17, 5-21.
- BARGMANN, W. (1949): Ueber die Neurosekretorischen Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.*, 34, 610-634.
- BARGMAN, W. und A. KNOPP (1960): Uber die morphologischen Beziehungen zum Zwischenlappen der Hypophyse. *Z. Zellforsch.*, 52, 256-277.
- BASBUM, A.I. and FIELDS, H.L. (1979): The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J. Comp. Neurol.*, 187, 513-532.
- BAUER, K. FR. und H. HAUG (1960): Untersuchungen an der Grenze Zwischen Adeno und Neurohypophyse. *Ant. Anz.*, 108, 330.
- BESTUE FUSTER, J.M. (1982): Transformaciones experimentales del mesénquima en el intersticio glomerular del riñón. Inédito.
- BROOKS, MR., PH. BAYLIS and DA. HEATH (1977): Diabetes insipidus and panhypopituitarismo after pituitary infarction in a case of acromegaly. *Br. Med. J.* 2 (6083): 369.
- CABALLERO ALEMANY, A. (1981): Lesiones hipofisarias extrínsecas y su repercusión sobre el substrato endocrino. *An. Anat.*, 30, 7-33.
- COMMISSIONG, J.W., HELLSTROM, S.O. and NEFF, N.H. (1978): A new projection from locus coeruleus to the spinal ventral columns: histochemical and biochemical evidence. *Brain Research* 148, 207-213.
- CROSS, BA. and JB. WAKERLET (1977): The Neurohypophysis. *Int. Rev. Physiol.* 16, 1-34.
- DANIEL, P.M. and M.L. PRICHARD (1956): Anterior pituitary necrosis Infarction of the pars distalis produced experimentally in the cat. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 41, 215-229.
- DANIEL, P.M.; E.J. SPICER and C.S. TREIP (1973): Pituitary necrosis in patients maintained on Mechanical Respirators. *J. Pathol.*, 111, 135-8.
- DI-ZEREGA, G., O.A. KLETZKY and D.R. Jr. MISHELL (1978): Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 132 (4), 348-53.
- ENEMER, A. and L. EURENIUS (1979): Organization and development of the Perivascular Space System in the Neurohypophysis of the Laboratory Mouse. *Cell. Tissue Res.*, 199 (1), 99-116.
- ESCOLAR, J. und J.M. SMITH (1956): Folgen von Kastration Konebiniert mit experimentellen Hypophysentationen. *Verh. Anat. Ges.*, 54, Versammlung in Feerbr/Br, 377-382.
- ESCOLAR, J., J.L. ESCOLAR CASTELLON y P. MESTRES (1968): Die experimentelle Hirneinklemmung in der F.R. Strio-Diagonalis des Frontalpol. *Verhandl. Anat. Gesellschaft*, 489-500.
- ESCOLAR, J., D. GARDEÑES y M.A. ESCOLAR CASTELLON (1976): Sobre la participación de la superficie de contacto hipofisaria en mecanismos metabólicos. *An. Anat.*, 25, 293-307.
- ESCOLAR, J., D. GARDEÑES und M.A. ESCOLAR CASTELLON (1977): Experimentelle Distorsionen in der jungen Katze in Beziehung zu nachfolgenden Transformationen des endokrinen Systems. *An. Anat. Ges.*, 71, 1092-1102.

- ESCOLAR, J., D. GARDEÑES und M.A. ESCOLAR CASTELLON (1977): Experimentellen distorsionen in der Hypophysis bei der jungen Katze in Beziehung zu nachfolgenden Transformationen des Endokrinen Systems. *Verh. Anat. Ges.*, 71, 1097-2102.
- ESCOLAR, J., J.L. ESCOLAR CASTELLON; M.^a A. ESCOLAR CASTELLON y A. MARTIN RUIZ (1978): Aportaciones a la morfodinámica experimentales a nivel del contacto interhipofisario. *An. Anat.*, 26, 45-62.
- ESCOLAR, J., M.A. ESCOLAR CASTELLON und J.L. ESCOLAR CASTELLON (1980): Vergleichende Entwicklung der Hypophysen-Kontakt-fläche Nephron und Lungenalveolen (Abstract). *Verh. Anat. Ges.*, 74, S. 411.
- ESCOLAR, J.; M.A. ESCOLAR CASTELLON y J. de D. ESCOLAR CASTELLON (1980): La superficie de contacto hipofisaria; el pars tuberal y la parte rostral de la caverna adenohipofisaria en el gato como zonas de transformación funcional. *An. Anat.*, 29, 335-366.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A. (1976): Aportaciones al desarrollo somático. *An. Anat.*, 25, 37-74.
- ESCOLAR CASTELLON, J.L. (1976): Aspectos críticos sobre la expresión morfológica experimental en la superficie de contacto interhipofisaria de signos circulatorios de alarma y de actividades emigratorias. *An. Anat.*, 27, 279-299.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A. (1978): Particularidades del desarrollo de la zona de contacto en la zona interhipofisaria del gato. *An. Anat.*, 27, 301-308.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A., J.L. ESCOLAR CASTELLON y J. ESCOLAR (1978): Transformaciones en el contacto interhipofisario a nivel de la zona precavernaria del gato. *Actas del X Congreso de la Sociedad Anatómica Española*, 189-194.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A. (1978): Aportaciones a la morfodinámica de la superficie interhipofisaria del hombre. *An. Anat.*, 27, 63-75.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A. (1980): Superficie de contacto interhipofisaria humana con sentido funcional. *An. Anat.*, 29, 455-471.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D., M.A. ESCOLAR CASTELLON y L. MARTINEZ MILLAN (1981): Trazadores referibles a zonas yuxtaependimarias de significado vital. *An. Anat.*, 30, 151-163.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. y J.M. BESTUE FUSTER (1982): Prolongaciones interpodocíticas del mesangio glomerular del riñón. *An. Anat.*, 31, 61-67.
- ESCOLAR CASTELLON, M.A. y A. USON GARCIA (1982): Dinámica comparativa durante la retracción de la caverna adenohipofisaria. *An. Anat.*, 31, 77-86.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. y J.M. BESTUE FUSTER (1982): Transformaciones ultraestructurales específicas en el mesangio glomerular del riñón. *An. Anat.*, 31.
- ESCUDERO ESCUDERO, A. (1981): Parcelaciones ováricas experimentales y transformaciones ulteriores en la superficie de contacto hipofisaria. *An. Anat.*, 30, 181-212.
- FROHLICH, H. (1901): Ein Fall Tumor der Hypophyse ohne Akromegalie. *Wien. Klin. Rundsch.*, 15, 883.
- HALASZ, B. and L. PUPP (1965): Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. *Endocrinology*, 77, 553-562.
- HARRIS, G.W. and D. JACOBSON (1950): Proliferative capacity of the hypophyseal portal vessels. *Nature (London)*, 165-854.

- HARRIS, G.W. and R.T. JOHNSON (1950): Regeneration of the hypophyseal portal vessels after section of the hypophyseal stalk in the monkey. *Nature (London)*, 165-819.
- HENNEQUET, L., A. TORRES y R. SARRAT (1981): Tipos morfológicos del pars intermedia en la hipofisis humana. *An. Anat.*, 30, 333-346.
- JOVANOVIĆ, R. and G. STEVANOVIĆ (1979): Morphologic analysis of a case of Sheehan's postpartal hypophyseal necrosis. *Jugosl. Ginekol. Opstet*, 18, 37-41.
- KUYPERS, H.G.J.M. and MAISKY, V.A. (1975): Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brain stem groups in the cat. *Neurosci. Lett.*, 1, 9-14.
- LABORIT, H. (1976): On the Mechanism of activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal reaction to changes in the environment (the alarm reaction). *Resuscitation*, 5, 19-30.
- LAHOZ GIMENO, M. (1980): Aportaciones al significado de los centros cerebrales derivados de la encrucijada diencefálica. *An. Anat.*, 78, 525-551.
- LOEWY, A.D., C.B. SAEPER and R.P. BAKER (1979): Descending projections from the pontine micturition center. *Brain Research.*, 172, 533-538.
- NOVAKOWSKI, H. (1951): Infundibulum und Tuber Cinereum der Katze. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 165, 349-363.
- ORTMANN, R. (1954): Veränderung des Hypophysenzwischenlappens der Ratte um Durstversuch. *Anat. Anz.*, 101, 117.
- POPA, G.T. (1937). Les veisieux portes hypophyseires. *Rev. Franc. Endocr.*, 15, 122.
- POPA, G.T. (1938). Le drainage de l'hypophyse vers l'hypothalamus. *Press med.*, 663.
- ROBERT, F., G. PELLETIER and J. HARDY (1978): Pituitary adenomas in Cushing's disease. A histologic ultrastructural and immunocytochemical study. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 102 (9), 448-455.
- RODECK, H. (1960): Über die Alterung des Neurosekretorischen Zwischenhirnsystem in Zusammenhang mit der Regulation des Wasserhaushalters. *Z. Zellforsch.* 52, 604.
- ROMANOVA, V.M. (1975): State of the hypothalamus-hypophysis-adrenal-cortex system in children with after effects of birth injuries of the spinal cord. *Pediatrics* (12), 22-24.
- SAEGER, W. and D. HANKE (1978): Pituitary necrosis: Correlations to shock. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 62, 301-306.
- SLAVNOV, V.N., E.V. LUCHITSKII and I.V. KOMISSARENKO and A.K. CHEBAN (1978): Various mechanism of disorders of the hypothalam-hypophyseal-adrenal system in Cushing's syndrome. *Probl. Endokrinol. (Mosk)*, 24 (1), 30-35s
- SANCHEZ NAVARRO, F. (1978): Desconexiones nerviosas experimentales a nivel espláncico abdominal, en relación con transformaciones endocrinas viscerales concomitantes del área de inervación. *An. Anat.*, 27, 657-694.
- SARRAT, R. (1967): Modificaciones de la pars intermedia y posterior de la hipófisis producidas por el hambre y la sed. *An. Anat.*, 16, 59-98.
- SARRAT, R. y J. LAWZEWITSCH (1971): Transformaciones del substrato neurohipofisario en animales deshidratados. (Estudio en el pollo con microscopía electrónica). *An. Anat.*, 20, 543-553.

- SCHARRER, E. (1969): The role of neurosecretion in neuroendocrine integration "comparative endocrinologie". Gorbman Edit., New York, 134.
- SPATZ, H., R. DIEPEN und V. GAUPP (1948): Zur Anatomie des Infundibulum des Tuber Cinereum beim Keninchem. Dtsch. Z. Nervenheilk., 159, 229-268.
- SPATZ, H. (1951): Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. Acta Neuroveg Wien., 3, 5-49.
- SPATZ, H. (1957): Des Hypophysär-Hypothalamischen System. Klin. Wschr., 35, 424-432.
- SPATZ, H. (1959): Die proximals (saprasselläew) Hypophyse, ihre Beziehungen zum Diencephalon un ihre Regenerations potenz. IN: Phatophysiologia diencephalica (herausgez von Cuni, Martini und Kovac), S., 53-77. Wien: Springer.
- TONUTTI, E. (1944): Ueber die Sekretions biologie des Hypophysenvorderlappers betrachtet an den Wechselbeziehungen von schilddreise und Nebennierenrinde. Vitamine u Hormone, 5, 108-123.
- USON GARCIA, A. (1982): Aportaciones a la transformación de la superficie de contacto interhipofisaria en circunstancias críticas de clínica humana. An. Anat., 31.
- WEINER, P., J. BEN-ISRAEL and L. PLAVNICK (1979): Sheehan's syndrome with diabetes insipidus. A case study. J. Med. Sci., 15 (5), 431-433.
- ZIEGLER, B. (1963): Licht und Electronikroskopische Untersuchungen an Pars intermedia und Neurohypophyse der Ratte. Z. Zellforsch., 59, 486.

Dr. Vicente CANALES CORTES
Departamento Anatómico
Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

APORTACIONES A LA ORGANIZACION SOBRE LA CUPULA PLEURAL

(Desarrollo embrionario hacia la región
supraclavicular del adulto)

Por

V. CANALES CORTES y P. CONTAMINA GONZALVO

LOS elementos que en adulto confluyen sobre la cúpula pleural para integrar la región supraclavicular ofrecen un conjunto, un tanto complejo, pero claramente definido. Ello da incentivos a quienes se han introducido universitariamente en este camino anatómico para vigorizar organizaciones, haciéndolas más sencillas al acercarse al porqué básico de esa organización, acudiendo al desarrollo.

A tal propósito, la mecánica de ese desarrollo refiere clásicamente las inducciones primordiales a su localización en tejidos indiferenciados y, en concreto, a aquellas partes flojas de mesénquima, limitante de paredes viscerales (WILLIER y Col., 1955), inducciones que conforme van consumando su misión y, por lo tanto, perdiendo su fuerza intencional, son invadidas por condensaciones de mesénquima para formar esqueleto, lo que es una huella que rememora tales influencias retrospectivamente, como razonan GERSH y Col. (1949 y 1950) y consideran tantos autores desde los tiempos pioneros de BARDEEN (1908), hasta DEGENHARDT y Col. (1955) y siguiendo en la actualidad.

Cuando SPEMANN (1938) demostró la influencia metamérica en la inducción se dio entrada al mecanismo organizador metamérico vasculo-nervioso y, todavía más, cuando MANGOLD (1937) especificó esta influencia en arcos branquiógenos. Así, se dio significado al desarrollo del sistema vascular en fases segmentarias (INGALLS, 1920) y al significado de las condensaciones somáticas y notocorda en esas fases (KINGSBURY, 1924). Todo ello serviría de punto de referencia al acúmulo de elementos de relleno, como puede ser el sistema venoso y, sobre todo, el linfático, que canalizan un retorno, así como a condensaciones conjuntivo-aponeuróticas que tabican espacios intermedios de aspecto pseudolinfático que, si bien se destacan como artefactos, pueden señalar la existencia de pseudolinfáticos naturales poco manifiestos.

Por ello interesa analizar: 1.º) El mesénquima (tanto el primitivo flojo, como el condensado, el esquelético y el fibroso, más o menos artefactado). 2.º) La vascularización arterial y condensaciones nerviosas metaméricas y branquiógenas de la zona. 3.º) El relleno venoso y linfático confluyendo a la cúpula pleural. 4.º) El límite de progresión de todo el conjunto hacia la cúpula pleural, como receptáculo de estas formaciones, con sus referencias esqueléticas que señalan primitivas inducciones.

Todo fue estudiado en embriones de distinto grado de desarrollo, 6 mm., 21 mm., 40 mm. y 45 mm., cuyas series estaban preparadas en el Departamento según las pautas clásicas. También fuimos ayudados por algunas referencias bibliográficas, especialmente los horizontes de STREEETER, centros de osificación en el embrión humano de HALL (1906); así como bioquímica del mesénquima durante la morfogénesis (NEEDHAM, 1942).

El orden de estudio y presentación de nuestro material se inició con el embrión de 40 mm. por encontrar allí los rasgos en su aspecto más sencillo, pero perfectamente identificables con el caso adulto. Después acudimos al embrión de 45 mm., pues se deducía fácilmente del de 40, si bien sus rasgos resultaban muy acusados, sobre todo en las condensaciones conjuntivas que iban resultando. En estas condiciones resultó fácil retroceder al embrión de 21 mm., cuyos rasgos son muy simples pero perfectamente deducibles de las referencias nuestras que tomamos en principio. Así, pudimos terminar con el embrión de 6 mm. basados en las referencias que venimos considerando.

Observaciones:

1) Embrión Humano de 40 mm.:

En un nivel alto (fig. 1) apreciamos un fondo de mesénquima ampliamente lacunado referible a formaciones destacadas, perfectamente definibles, por ejemplo las yugulares (Y) destacan bastante a ambos lados con sus coágulos sanguíneos interiores. En el centro, en cambio, se encuentran el esófago y la tráquea resaltando sin necesidad de sigla indicadora alguna, el timo (Tm) ofrece su parte más elevada, se nota claramente el tronco arterial braquiocefálico derecho (BC), así como la arteria carótida izquierda (A.C). La lacunación conjuntiva es bien manifiesta a ambos lados del esófago, en forma de amplias bolsas (L) que corresponden a los sacos linfáticos cervicales clásicos. Por delante de la tráquea en cambio, satélite de los troncos arteriales indicados, el conjuntivo se condensa más. Sin embargo, hay detalles en su seno que ofrecen importante referencia. Tal es el caso de la arteria subclavia (A.S.) y de la arteria vertebral (V), a cuyo alrededor se condensan bridas nervio-

sas dependientes del ganglio simpático estrellado (S), que en niveles más inferiores quedará bien manifiesto. Encontramos igualmente condensaciones del parasimpático en el lado derecho y en el lado izquierdo (P), así como los recurrentes (R) a ambos lados de la tráquea.

En un nivel algo más inferior (fig. 2) pueden identificarse los mismos elementos, con las mismas denominaciones. A este propósito, la yugular (Y), en ambos lados, va formando troncos venosos braquiocefálicos, pudiendo apreciar claramente la tráquea y el esófago, así como el timo (Tm). Los troncos arteriales referidos en el nivel anterior aparecen aquí igual, como es el braquicefálico (BC), la carótida izquierda (A.C), los parasimpáticos derecho e izquierdo (P) y el recurrente (R), en este caso del lado izquierdo. Más afuera notamos la arteria subclavia (A.S) ante la raíz séptima cervical (7-C), así como entre el escaleno anterior y la masa escalénica posterior, que no señalamos. El ganglio estrellado ofrece una voluminosa masa simpática (S) junto a la columna vertebral, pero siempre entre el músculo largo del cuello y el escaleno anterior, que se observan claramente y no señalamos. El conjuntivo intermedio, muy lacunado, ofrece afluencias a los sacos linfáticos cervicales situados más superiormente.

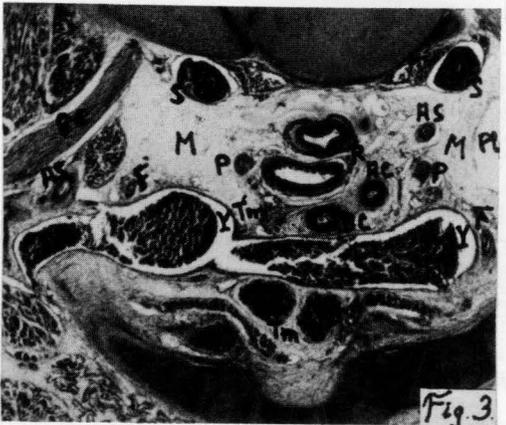
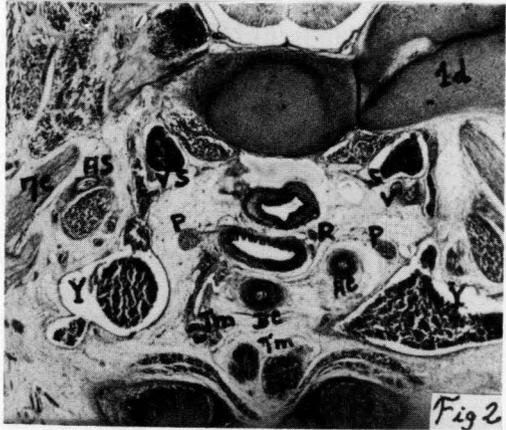
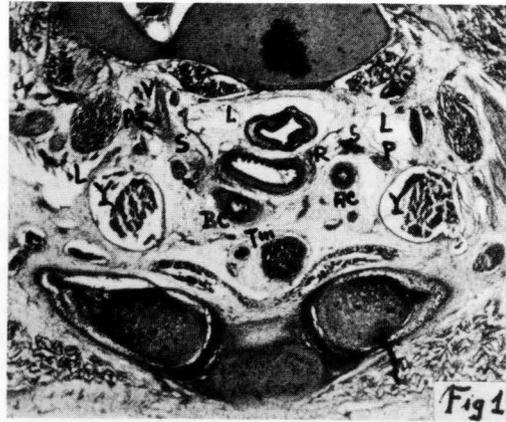
Las referencias de focos de organización pueden corresponder a la primera costilla (1-D), pues antes de orientarse hacia el esqueleto, corresponde al mesénquima que centrará inducciones en esta zona.

El corte más inferior que presentamos (fig. 3) ya ofrece la cúpula pleural (PL) en el lado izquierdo; mientras que en el lado derecho todavía se aprecia un amplio mesénquima (M). El resto del área ofrece las clásicas referencias, perfectamente resaltables, como son: las dos yugulares (Y) que ambos lados confluyen formando troncos braquiocefálicos y cava superior, el timo (Tm) en su mayor parte delante de los troncos venosos braquiocefálicos y un resto por detrás (Tm). Los troncos arteriales braquiocefálicos (B.C.) y arteria carótida izquierda (A.C), así como las arterias subclavias (A.S.), de las cuales la derecha, ya muy alejada, se ha integrado al paquete vasculonervioso braquial, en el que se reconoce la octava raíz cervical (8-C); notando el escaleno anterior y la masa escalénica posterior muy claramente, por cuyo motivo no señalamos. Los parasimpáticos (P) en el lado derecho y en el lado izquierdo, así como el recurrente izquierdo (R). Por último, se aprecia claramente el simpático cervical correspondiente al ganglio estrellado, ocupando la situación supraretropleural de los anatómicos clásicos.

2) Embrión Humano de 45 mm.:

Con detalles más acusados, se notan los mismos elementos.

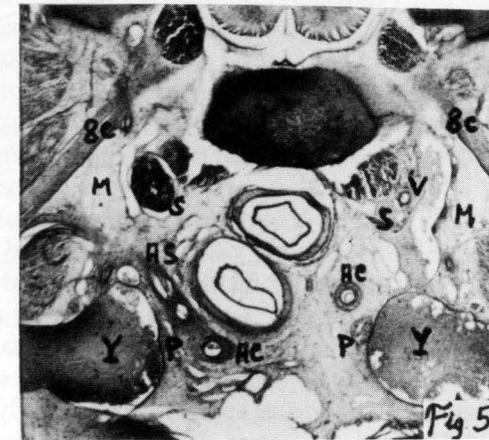
En un nivel superior (fig. 4) reconocemos, en el centro, la tráquea y el esófago un tanto dilatados y, a ambos lados, las yugulares (Y), las arterias carótidas derecha e izquierda (A.C.), así como la arteria subcla-



Figs. 1, 2 y 3.— E.H. de 40 mm. a 50 x.

via (A.S.) que se acerca al pedículo vásculo-nervioso braquial. Apreciamos los 2 parasimpáticos (P), así como el simpático (S), a base de integrantes nerviosos que más abajo han de confluir al ganglio estrellado. Apreciando aquí, precisamente en el lado derecho, la arteria vertebral (V) muy ampliamente. El conjuntivo ocupa un espacio más o menos triangular, que se ha de ir ensanchando sobre la cúpula pleural en niveles más inferiores.

En un nivel más inferior (fig. 5) merece la pena destacar la tráquea y el esófago en el centro y, muy lateralmente, las yugulares (Y). Las secciones de las arterias carótidas (A.C.), así como de la arteria subclavia (A.S.), son fácilmente reconocibles; igualmente está el parasimpático en ambos lados y, sobre todo, el ganglio cervical inferior (S) con diferente aspecto en cada lado, pues en el derecho está claramente manifiesto ante el músculo largo del cuello y la octava raíz cervical (8-C), mien-



Figs. 4 y 5.— E.H. de 45 mm. a 50 x.

tras que en el lado izquierdo está un tanto difuminado y mejor se aprecia la arteria vertebral (V). Entre todas estas formaciones, se encuentran, a ambos lados, los espacios mesenquimatosos (M) que se van ensanchando cada vez más supra-retropleuralmente, como corresponde a la fosita clásica donde se ha de alojar el ganglio estrellado adulto. En cuanto a posibles referencias de zonas inductoras primordiales, hemos señalado la existencia del esqueleto del primer arco costal, que debe influir en la condensación de los elementos que abraza. Lo mismo podemos decir de la clavícula que ya viene formándose y dosificándose en fases anteriores y que, en este caso de 45 mm., destaca tan intensamente. Sin embargo, esta zona clavicular, en todo caso, podría influir en la integración de los componentes superficiales de la región supra-clavicular.

3) Embrión Humano de 21 mm.:

El mesénquima y los elementos en él contenidos se ofrecen con gran claridad en un aspecto muy parecido al de los embriones precedentes. Sin embargo, en esta fase de 21 mm. los apreciamos con gran sencillez y en medio de un mesénquima todavía más abundante, con lo que se ratifica el clásico criterio del asentamiento mesenquimático de los inductores primordiales.

En el nivel más superior (fig. 6) notamos el esófago y la tráquea completos en su aspecto fundamental. Los brotes tiroideos, aquí (Ts) están muy claramente expresados, apreciando la arteria carótida claramente en el lado izquierdo (A.C.), a pesar del brote tiroideo izquierdo que se interpone delante. En cambio, en el lado derecho (A.C.), el brote tiroideo de este lado (Ts) tiende a enmascararla. Notemos las arterias subclavias (A.S.) dispuestas a incurvarse hacia la raíz del miembro. Los ganglios simpáticos (S) están bien manifiestos integrando la cadena, apreciando la concentración del lado izquierdo y la disgregación en el lado derecho, todo bastante próximo a la arteria subclavia y a la vertebral, que a mayores aumentos se reconocen entre algunos de los grumos simpáticos sueltos de este panorama. Lo más claro de todo corresponde al nervio parasimpático (P), de considerable tamaño, inmediatamente por dentro de la vena yugular (Y), distingamos los nervios recurrentes (R) ascendiendo en el lugar que les corresponde, más afuera aún nos encontramos con los clásicos sacos pseudolinfáticos o linfáticos del embrión (S.L.) de considerable tamaño. Restos organizadores se ofrecen en patrones cartilagosos de arcos viscerales a nivel del octavo segmento cervical (8-C), que corresponde a apófisis transversas, en situación disgregable, en relación con la séptima costilla cervical, que en este embrión no se distingue. Entre todas estas formaciones y rodeando los sacos linfáticos, apreciamos un mesénquima suave que, más abajo, ha de aumentar el volumen.

A un nivel medio de nuestra observación (fig. 7) reconocemos los mismos elementos de más arriba y, por tanto, el esófago, la tráquea con los recurrentes (R), las arterias carótidas (A.C.), así como la arteria subclavia (A.S.) del lado izquierdo emitiendo la arteria vertebral (V) y el tronco intercostal (T.I). También está la arteria subclavia del lado derecho (A.S.), pero cortada transversalmente. El ganglio estrellado está intercalado en la cadena simpática (S) alrededor de la arteria subclavia, sobre todo en el lado izquierdo. El parasimpático está claramente diseñado (P) por dentro de las yugulares (Y), considerablemente dilatadas porque están integrando el tronco venoso braquiocefálico. Apreciamos también restos de timo (Tm). Notemos por último que, entre las yugulares y el ganglio estrellado, quedan formaciones mesenquimatosas que más abajo han de extenderse.

En el nivel más inferior de nuestro estudio (fig. 8) seguimos reconociendo elementos del panorama precedente alrededor de la tráquea y del esófago tan claramente manifiestos. Así: el tronco arterial braquiocefálico (B.C.), la arteria carótida izquierda (A.C.), la arteria subclavia izquierda (A.S.) y el ganglio estrellado simpático (S). Igualmente apreciamos los troncos venosos braquiocefálicos recibiendo las yugulares (Y), así como los parasimpáticos (P) y los recurrentes (R). El timo (Tm) está más engrosado. Por último, el mesénquima (M) ocupa una amplia área supra-retropleural, porque inmediatamente debajo ya se aprecia la cúpula pleural. Esta zona, tan mesenquimatosa y tan amplia, puede servir perfectamente de referencia de asentamiento al dispositivo organizador, que concentra todos los elementos sobre la cúpula pleural.

4) Embrión Humano de 6 mm.:

En los únicos dos cortes que presentamos reconocemos claramente, sin necesidad de señalar, el tubo nervioso, al tubo digestivo y a las vías aéreas, estando estos dos conductos englobados en un mesénquima muy proliferante. Podemos señalar la notocorda (Nt).

Si nos referimos al corte a nivel superior (fig. 9) apreciamos las aortas descendentes (A.A.), que aquí todavía forman arcos independientes, y por detrás de ellas el sistema simpático en forma de migraciones (S) que se acercan a las arterias indicadas. Más afuera, las cardinales superiores, correspondientes al sistema yugular del adulto (Y) y, por dentro de ellas, el parasimpático (P). Muy lateralmente está el plexo braquial (P.B.), íntegro en el lado derecho, mientras que en el lado izquierdo ofrece artefactos. Notemos un mesénquima (M) que, por dentro del simpático, está un tanto indiferenciado, pero que corresponde al techo pleural, ya que en el nivel más inferior (fig. 10) aparecen los fondos de saco pleurales (P.I), que empujan las aortas descendentes (A.A.) con los simpáticos (S) hacia dentro, el plexo braquial (P.B.) hacia atrás y las yugulares (Y) hacia delante.

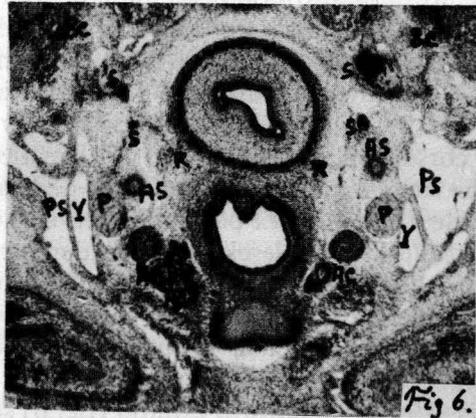


Fig 6.

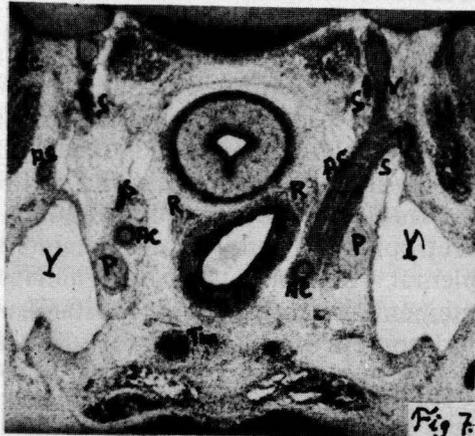


Fig 7.

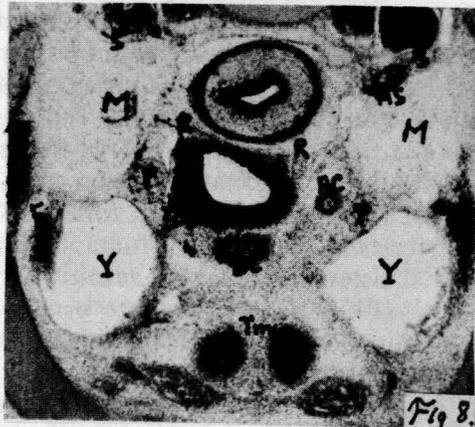
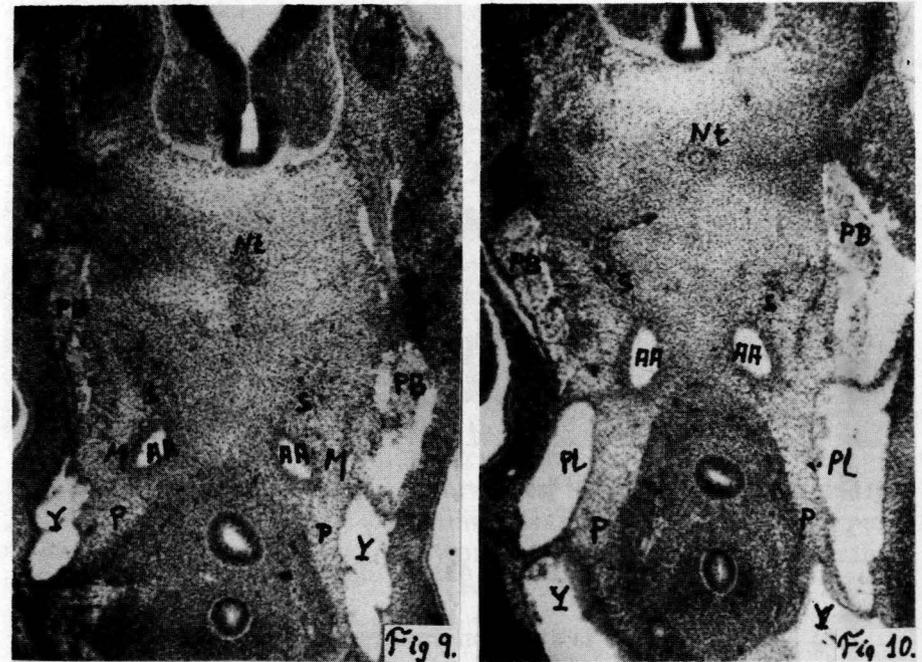


Fig 8.

Figs. 6, 7 y 8.— E.H. de 21 mm. a 80 x.



Figs. 9 y 10.— E.H. de 6 mm. a 150 x.

Como recopilación del estudio de los embriones presentados nos referimos a campos concretos, como ocurre al embrión de 21 mm. (fig. 11), que ofrece los componentes supracupulares pleurales así: por detrás la vértebra (V) y la primera costilla (1-D) restos de zonas organizadoras, igualmente tenemos el primer metámero dorsal representado por la raíz nerviosa (1-D) y el octavo metámero cervical representado por su raíz nerviosa (8-C) por delante la vena yugular (Y) y por dentro, referibles a la tráquea y al esófago que asoman ligeramente, está la arteria subclavia (A.S.) que emite el tronco intercostal (T.I.), apreciando fragmentos del sistema simpático (S), desde donde parten nervios que envuelven la subclavia, entre ésta y la yugular (Y). El parasimpático (P) está por dentro de la yugular. Espacios pseudolinfáticos (Ps) se notan, en este corte, por fuera del esófago, estando más manifiestos a otros niveles. Todo esto destaca en una zona mesenquimática supra-retropleural que, en cortes más bajos, está manifiesta.

Esta misma zona, trasladada al embrión humano de 6 mm. (fig. 12) ofrece la arteria aorta descendente (A.A.), emitiendo la arteria vertebral (A.V.) y la arteria subclavia (A.S.), siendo una zona fuertemente PAS-positiva, cuyos granos, concentrados en la adventicia arterial, se difunden lateralmente por el mesenquima, sobre todo hacia la yugular (Y).

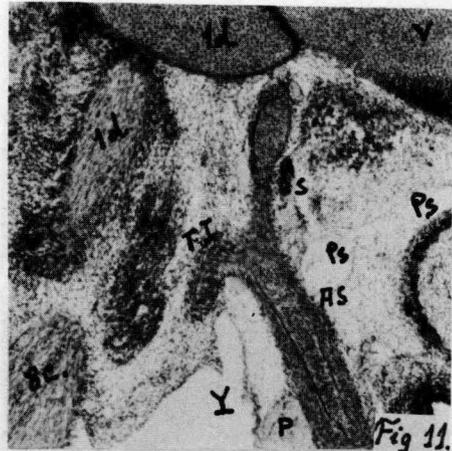


Fig. 11.— E.H. de 21 mm. a 100 x.

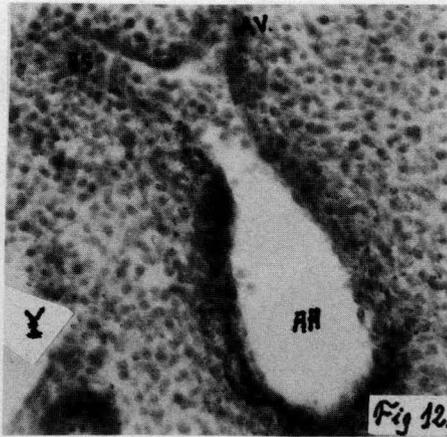


Fig. 12.— E.H. de 6 mm. a 250 x.

Ordenación de datos y discusión:

1.º) Nos ha llamado la atención un mesénquima en situación supra-retropleural en todos los embriones estudiados y lo mismo las condensaciones periféricas de los arcos viscerales esqueléticos que lo rodean. Este aspecto mesenquimatoso supra-retropleural coincide con la fosita supra-retropleural del adulto, cuyos restos mesenquimatosos son los ligamentos suspensorios de la pleura, así como la cabeza de la primera costilla y apófisis transversa de la séptima cervical, donde el germen de la séptima costilla cervical puede existir en algunos casos, pero siempre con significado de resto organizador primitivo.

Este criterio, que refiere al mesénquima capacidades organizadoras, ya se recoge un tanto en estudios pioneros de osificación de jóvenes embriones, desde MALL (1906) hasta NOBACK y Col. (1951), aunque siempre considerando la capacidad organizadora del mesénquima notocordal (KINGSBURY, 1924; DEGENHARDT y Col. 1955), que se va vigorizando a lo largo del tiempo (GERSH, 1950; WILLIERS, 1955, etc...).

2.º) Hemos podido referir a los arcos arteriales branquiógenos 3.º y 4.º la arteria carótida y sus ramas conforme se van desarrollando. Todo ello en el seno del mesénquima, así como la PAS-positividad en forma de gránulos concentrados en la adventicia de estos vasos. A este propósito nos basta citar un estudio concreto, un tanto antiguo (INGALLS, 1920), en que refiere primeras fases embrionarias humanas, donde la segmentación y el sistema vascular ofrecen una especial referencia.

3.º) El sistema ortosimpático, a base del ganglio estrellado, es una

importante referencia en nuestro trabajo; habiéndolo seguido en las fases embrionarias desde sus comienzos, coincidiendo esto con las observaciones morfológicas de TELLO (1926) en cuanto a su afinidad por el sistema vascular, y que otros autores recogen más tarde (ROSSI, 1931).

También distinguimos el sistema parsimpático de la zona y los recurrentes (MABINESCO y Col., 1908).

4.º) Hemos podido seguir con el desarrollo, la situación de relleno del mesénquima restante en forma de conjuntivo y, sobre todo, lagunas venosas braquiocefálicas que integran el aflujo venoso a nivel de la cúpula pleural, y a este propósito, GERSH (1950) nos ofrece criterios de plasticidad del tejido conjuntivo. Igualmente, los horizontes de STREETER (1942) nos ofrecen fases, cuyo substrato es comparable con algunas imágenes de este trabajo.

5.º) Por último, atendemos a restos mesenquimatosos de relleno, también a base de sacos linfáticos cervicales, tan abundantes en estadios precoces, así como ranuras pseudolinfáticas que están dispuestas para mejor deslizamiento en el adulto, y que se ponen de manifiesto durante la fijación, gracias a su artefacto retráctil. Todo ello coincide con las observaciones de KAMPMEIER (1960).

Resumen:

El mesénquima supra-retropleural, tan destacable en primeras fases, sirve de confluencia al ganglio estrellado, arterias subclavia y vertebral, así como a los lagos venosos braquiocefálicos, que allí se adaptan, juntamente con los sacos linfáticos cervicales, también tributarios a este sistema venoso.

Summary:

The "fossa supraretropleuralis" which is classic in the adult man, offers in early stages a mesenchymatic tissue, as a confluence during the development of the sympathetic cervical ganglion, the subclavian and vertebral arteries, the brachiocephalic veins and the lymphatic cervical sacs.

Zusammenfassung:

Die "Fossa supraretropleurale" von erwachsenen Mensch zeigt, während der Entwicklung ein weites mesenchymatisches Gewebe an, womit das sympathische cervicale Ganglion, die subklavia und vertebrale Arterien, die brachiocephalischen Venen und auch die lymphatischen Sacken miteinander verbunden sind.

Resume:

Le "mesenchyme supraretropleural", si remarquable dans les premières phases, sert de confluent au ganglion étoilé, aux artères subclavie et vertèbrale, aussitôt qu'aux veines brachiocephaliques, qu'elles s'adaptent avec les sacs lymphatiques cervicaux, aussi tributaires de ce système veineux.

Bibliografía

- BARDEEN, C.R. (1908): Early development of the cervical vertebrae and the occipital bone in man. *Amer. J. Anat.*, 8: 181-186.
- DEGENHARDT, K.H. and J. KLADETZKY (1955): Wirbelsäulenmissbildung und Chordaanlage. *Zeitschr., Mensch. Vererg u Konstit, Bd. 33, S.*, 151-192.
- GERSH, I. and H.R. CARCHPOLE (1949): The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. *Amer. J. Anat.*, 85: 457-521.
- GERSH, I. (1950): Ground substance and the plasticity of connective tissues. *Harvey Lectures, 1949-1950*, Charles C. Thomas, Publisher po., 211-241.
- INGALLS, N.W., (1920): A human embryo at the beginning of segmentation, with special reference to the vascular system. *Carnegie Cont to Emb.*, 11, 61-90.
- KAMPMEIER, O.F. (1960): The development of jugular lymph sacs in the light of vestigial, provisional and definitive phases of morphogenesis. *Amer. J. Anat.*, 107: 153-176.
- KINGSBURY, B.F. (1924): The developmental significance of the notochord (chorda dorsalis). *Zeitschr. f. Morph. u. Anthropol.*, Bd. 24, S. 59-74.
- MALL, F.P. (1906): On Ossification centers in human embryos less than 100 days old. *Amer. J. Anat.*, 5: 433-458.
- MANGOLD, O. (1937): Insulationsversuche zur Analyse der Entwicklung der Gehör-, Kiemen- und Extremitätenregion bei Urodelen. *Acta Soc. pro Fauna et Flora Fenn.*, 60: 3-44.
- MABINESCO und MINEA (1908): Ueber die microsympatische hipospinalen Ganglien. *Neurologisches Zentral Blatt*, 4: 147.
- NEEDHAM, J. (1942): *Biochemistry and Morphogenesis*. The MacMillan Co London.
- NOBACK, C.R. and G.G. ROBERTSON (1951): Sequences of appearance of ossification centers in the human skeleton during the first five prenatal months. *Amer. J. Anat.*, 89: 1-28.
- ROSSI (1931): Neue Befunde ueber die Entwicklung des Sympaticus. *Anat. Gesellschaft*, 72: 89.
- SPEMANN, H. (1938): *Embryonic development and induction*. Yale University Press. New-Haven. Connecticut.
- STREETER, G.L., (1942): Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13-20 somites, and age group XII, 21-29 somites. *Contrib Embryol. Carneg. Instn.* 30: 211-245.
- TELLO (1926): Sobre la formación de las cadenas primarias y secundarias en el embrión de pollo. *Boletín sociedad española de biología*, 11.
- WILLIER, B.H., WEISS, P.A. and HAMBURGER, V. (1955): *Analysis of development (the determination of size)*, pp: 621-629. W.B. Saunders Company.

V. CANALES CORTES
Departamento Anatomía
Facultad de Medicina - Universidad
Zaragoza

ASPECTOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DE TIROIDES Y APARATO YUXTAGLOMERULAR DEL RIÑÓN

Por

Víctor M. CAMPOS ARILLO (*)

y

Santiago RODRIGUEZ GARCIA (**)

FUE GOORMAGHTIGH (1939) quien comprobó que las células yuxtaglomerulares del aparato yuxtaglomerular del riñón (AY) intervienen en un ciclo secretor encargado de regular, por intermedio de la renina-angiotensina, el metabolismo hidrosalino y la tensión arterial (TOBIAN, 1960). Precisamente la regulación hidrosalina la lleva a cabo por su acción directa sobre la capa glomerular de la corteza suprarrenal (DUNIHUE, 1949; RODRIGUEZ, 1970).

Junto a estas relaciones del AY, muy conocidas y ampliamente verificadas, existen algunas otras: como la influencia del tiroides sobre la presión arterial (FREGLY y GONZALEZ, 1961; FREGLY, 1966, 19/1); la existencia de sustancias renales capaces de deprimir la actividad tiroidea (FIELD y Cols. 1972; LUTHERER y Cols. 1971) y las relaciones morfológicas entre tiroides y AY (MORALES y RODRIGUEZ, 1976), que es sobre lo que queremos aportar con este trabajo.

Material y métodos

El animal de experimentación ha sido la rata blanca en tres grupos de cinco animales cada uno, de aproximadamente igual peso y de ambos sexos: Un grupo control, otro tratado con drogas antitiroideas (Neocarbazol) a las dosis de 20 mgr/día, disueltos en 2 c.c. de suero fisiológico (vía subcutánea), durante 10 días, y un tercero tratado con triyodotironina (T₃) a la dosis de 50 gammas/día disueltas en 2 c. c. de solu-

(*) Profesor ayudante. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

(**) Catedrático. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

ción alcalina a pH 12, (vía subcutánea), durante 10 días. Todos ingirieron dieta standard para rata de la casa Panlab y agua corriente. Los animales fueron sacrificados y un riñón, tiroides y ambas suprarrenales fueron estudiados histológicamente mediante el tricómico de Masson-Goldner y Hematoxilina-Eosina. El otro riñón se estudió mediante el método de Bowie modificado por SMITH (1966) que nos permite observar los granos secretorios de renina en el protoplasma de las células yuxttaglomerulares. La valoración morfológica del conjunto de granos de las células yuxttaglomerulares se hizo mediante el cálculo del Índice de Granulación Yuxttaglomerular (IGY) de HARTROFT y HARTROFT (1953).

Resultados

La glándula tiroides de los animales tratados con antitiroideos se observa hipertrófica, hiperplásica y con escaso coloide debido a la falta de hormona tiroidea circulante en sangre. En las ratas tratadas con T_3 , el tiroides da justamente una imagen contraria: abundante coloide, epitelio mucho más bajo, menor tamaño glandular, etc.

El estudio del AY no da, sin embargo, diferencias significativas entre las ratas hipo e hipertiroideas ya que la media del IGY en las tratadas con antitiroideos es de 18,5 y la de las tratadas con T_3 de 19,1. En los animales controles es de 24,2.

Discusión

FREGLY (1966) observa que el hipotiroidismo preserva o elimina la hipertensión creada experimentalmente por actuaciones sobre el riñón. Otros autores como HUGER-KLEVENE y Cols. (1977) sugieren, asimismo, que las hormonas tiroideas aumentan la secreción de renina en la rata. NARA (1973) en humanos observa que en hipertiroideos hay un aumento de la actividad renínica en plasma, mientras que en los pacientes hipotiroides existe una disminución de la actividad renínica en plasma. SARUTA y Cols. (1980) observan que la actividad renínica en plasma disminuye con el hipotiroidismo, no siendo tan clara su relación con la aldosterona en plasma, posiblemente, según los autores, debido a una disfunción entre el AY y la capa glomerular de la suprarrenal. Desde el punto de vista morfológico MORALES y RODRIGUEZ (1976) observan una disminución de los granos secretorios en el AY en animales hipotiroides. Este dato se confirma en este trabajo, pero sin embargo no existe una correlación lógica en el hecho de que los animales tratados con T_3 sigan con deplección yuxttaglomerular, sobre todo teniendo en cuenta que no hemos notado variaciones significativas en la capa glomerular suprarrenal de unos y otros animales.

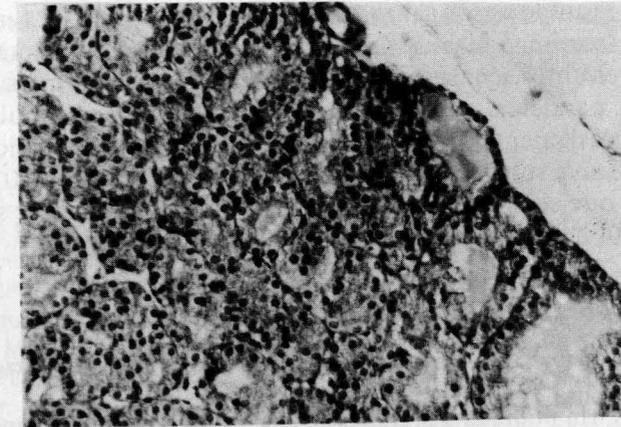


Fig. 1

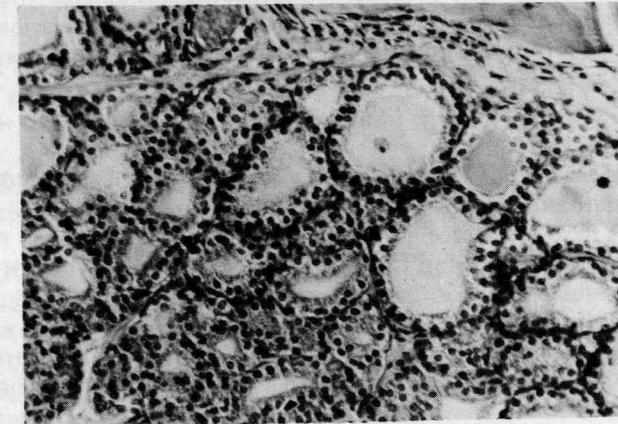


Fig. 2

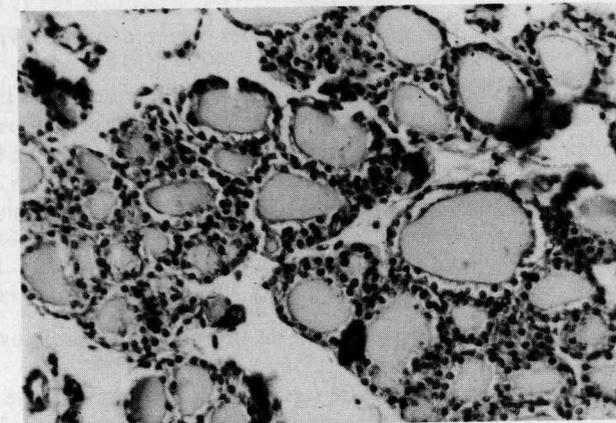


Fig. 3

Nuestros resultados son, al menos desde el punto de vista morfológico, un tanto sorprendentes y no encajan con las observaciones hechas por los autores antes señalados en las que la actividad renínica e hipertiroidismo van paralelos; esto nos lleva a pensar que la estimulación del AY, con la consiguiente hipergranulación de las células epitelioides, por influencia de una sobredosis de T_3 no ocurre durante los 10 días empleados, sino que se necesita más tiempo de tratamiento. Este será el camino que sigan nuestras próximas investigaciones.

Resumen

“Aspectos morfológicos y funcionales de tiroides y aparato yuxtglomerular del riñón”.

Los autores han utilizado tres grupos de ratas albinas: el primer grupo, control; el segundo formado por animales tratados con drogas hipotiroideas (Neocarbimazole) durante 10 días; y el tercero tratado con triiodotironina durante 10 días. En las ratas hipotiroideas se observa una disminución del Índice de Granulación Yuxtglomerular. En las hipertiroideas no se observa, como cabría esperar, un aumento del mencionado índice.

Summary

“Morphologicals and functionals aspects of the Thyroid Gland and the juxtglomerular apparatus in the kidney.”

The authors have used three groups of albino rats: The first group was formed by the control rats; the rats from the second group were treated with Hypothyroidic drugs (Neocarbimazole) for ten days; and the rats from the third group were treated with triiodothyronine for ten days. In the hypothyroidism rats we see a decrease of the Juxtglomerular Granulation Index (JGI). In the hyperthyroidism group we don't see, as it could be expected, an increase of the above mentioned JGI.

Zusammenfassung

“Morphologische und funktionelle Aspekte der Thyreoiden und des juxtglomerularen Apparates.”

Die Verfasser haben drei Gruppe zur Kontrolle, eine andere, die mit antithyreoiden Drogen (Neocarbimazol) behandelt wurde und eine dritte mit Triiodotironine. In beiden Fällen während 10 Tagen. In den Hypothyreoiden Ratten beobachtet man eine Abnahme des juxtglomerularen Granulationsindex (IGY). In den Hyperthyreoiden beobachtet man nicht, wie zu erwarten gewesen wären, eine Zunahme des erwähnten IGY.

Resume

“Aspects morphologiques et fonctionnels de thyroïde et appareil juxtglomerulaire du rein.”

Les auteurs ont utilisé trois groupes de rats albinos: Le premier fut le control; le second, des animaux traités avec drogues hypothyroïdeés (Neocarbimazole) pendant 10 jours; et le troisième traité avec triiodotironine pendant 10 jours. Dans les rats

hipotiroideés on observe une diminution de l'Index de Granulation Juxtglomerulaire (IGJ). Dans les hyperthyroïdeés nous n'avons pas observé, comme nous devrions attendre, une augmentation du nommé IGJ.

Bibliografía

- DUNIhue, F. W. (1949): The effect of adrenal insufficiency and desoxicorticosterone acetate on the juxtglomerular apparatus. *Anat. Rec.*, 102, 442.
- FIELD, F. P.; FREGLY, M. J.; and KIM, K. J. (1972): Studies on a thyroiddepressing factor of renal origin in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 21, 556.
- FREGLY, M. J. (1966): The thyroid gland and experimental hypertension. *Arch. Biol. Med. Exper.*, 3, 148.
- (1971): Modification of thyroid activity during development of experimental renal hypertension in the rats. *Texas Rep. Biol. Med.*, 29, 63.
- and GONZALEZ, J. V. (1961): Activity of the thyroid gland during development of renal hypertension. *Amer. J. Cardiol.*, 8, 694.
- GOORMAGHTICH, N. (1939): Existence of endocrine gland in media of renal arterioles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 42, 688.
- HARTROFT, P. M.; and HARTROFT, J. S. (1953): Studies on renal juxtglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxicorticosterone acetate. *J. Exp. Med.*, 97, 415.
- HAUGER-KLEVENE, J. H.; DE VITO, E.; and FASCILOLO, J. C. (1977): The effect of thyroid hormone on renin production and release by rat kidney slices. *Acta Physiol. Lat-Am.*, 27, 37.
- LUTHERER, L. O.; BURNS, A. H.; FREGLY, M. J.; and FIELD, F. P. (1971): Inhibitory effect of an ultracentrifugal fraction of rat renal homogenate on TSH-stimulated ^{125}I uptake by bovine thyroid slices. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138, 414.
- MORALES, J. M.; y RODRIGUEZ, S. (1976): Transformaciones del aparato yuxtglomerular del riñón tras acciones experimentales sobre el tiroides. *An. Anat.*, 25, 137.
- NARA, Y. (1973): Clinical observations on plasma renin activity in various types of hypertensive subjects and hyperthyroidism. *Acta Med. Biol.*, 21, 113.
- RODRIGUEZ, S. (1970): Sobre las relaciones morfofuncionales entre el aparato yuxtglomerular del riñón y la corteza suprarrenal. *An. Anat.*, 19, 173.
- SARUTA, T.; KITAJIMA, W.; and HAYASHI, M. (1980): Renin and aldosterone in hypothyroidism: Relation to excretion of sodium and potassium. *Clin. Endocrinol.*, 12, 483.
- SMITH, C. L. (1966): Rapid demonstration of juxtglomerular granules in mammals and birds. *Stain Tech.*, 41, 291.
- TOBIAN, L. (1960): Interrelationship of electrolytes, juxtglomerular cells and hypertension. *Physiol. Rev.*, 40, 280.

Víctor M. CAMPOS ARILLO
 Profesor ayudante.
 Departamento de Anatomía
 Facultad de Medicina.
 Colonia de Santa Inés. Málaga.

APORTACIONES A LA ORGANIZACION PEDICULAR DEL MEDIASTINO

(Encrucijadas e intersticios en desarrollo)

Por

P. CONTAMINA GONZALVO y V. CANALES CORTES

LA variabilidad del mediastino, debido a la elasticidad de sus rellenos intersticiales, es un hecho ya señalado desde hace tiempo por diversos autores tanto en el campo anatómico (ESCOLAR, 1941) como en el quirúrgico (SAUERBRUCH, 1904 y 1907). Sus órganos vitales contenidos ofrecen pedículos cardiovasculares y pulmonares resultantes del desarrollo a partir de un primordium relativamente sencillo. La bibliografía tan extensa del primordium cardíaco se escapa a las referencias de este trabajo, aparte de que es dominio clásico tanto en aspectos morfológicos (BRACHET, A., 1935, BOYD, 1965) como histoquímicos (BRACHET, J., 1957 y 1960), así como en morfogénesis comparativa (De HAAN, 1965). Todo esto nos da una referencia sobre los pedículos cardiovasculares que resultan encrucijadas básicas en el bloque mediastínico. A partir de estos pedículos son también clásicas las transformaciones en desarrollo de los arcos aórticos en general (CONGDON, 1922), así como en algunos casos particulares (LICATA, 1954) y más adelante inducciones avanzadas para constituir los septos cardíacos acabando en el del bulbo arterioso (NOBACK y col., 1951) que demuestra restos conjuntivos avanzados y que se comprueban en el material de STREETER (1942), lo que hace tener en cuenta restos de tejido organizador a lo largo del desarrollo (GROBSTEIN, 1956), implantados primitivamente en el seno del mesénquima (WILLIER y col., 1959) y que embriólogos experimentales (SPEMMAN y col., 1924, 1933, 1938; DALCQ, 1938) tienen tan en cuenta en sus experimentos. Conjuntivo rellenando espacios residuales puede ser referido también a los linfáticos yugulares y mediastínicos (KAMPMEIER, 1960).

Por todo ello interesa analizar: primero, el mesénquima (lo mismo el laxo primitivo como el que va ofreciendo condensaciones fibrosas

más o menos artefactadas por las técnicas de inclusión); segundo, los pedículos cardiopulmonares en su progresivo desarrollo en relación con las condensaciones nerviosas metaméricas y branquiógenas de la zona; por último, el relleno linfático y encrucijadas fibrosas que pudieran señalar el estado adulto.

Para realizar este trabajo disponíamos de embriones en distintos grados de desarrollo (2 mm, 6 mm, 21 mm, 40 mm y 45 mm), preparados según las clásicas pautas y archivados en este Departamento, que procedimos a estudiar. Empezamos por el estudio que encontramos ofrecía la más sencilla referencia al caso del adulto, como es el embrión humano de 40 mm. Creímos práctico pasar a continuación al de 45 mm, pues sus detalles se refieren al de 40 mm pero están bastante más avanzados. Entonces procedió retroceder a fases más precoces como es el estadio de 21 mm y así, sin dificultades, pasamos al de 6 mm y terminamos con el de 2 mm.

Observaciones

Embrión humano de 40 mm

En el nivel más superior estudiado (fig. 1), los grandes troncos vasculares se refieren a los arcos arteriales branquiógenos en donde nos permitimos señalar la arteria aorta ascendente (AA) y la arteria aorta descendente (AA) ante las cuales se encuentran redes venosas centradas en el conducto de Cuvier derecho que en esta fase se parece más a la cava superior (CS). Más adelante aún, encontramos el timo (Tm). En cambio, detrás, ante la columna vertebral, aparecíamos la tráquea y el esófago que no han sido señalados en la figura. Notemos, lateralmente a las vértebras, el sistema ortosimpático (S) que ofrece posible continuación caudal del ganglio estrellado; dicho ganglio está tapizado por la porción apical de la pleura (PL). Con esta referencia, el relleno de los intersticios mediastínicos podría ser analizado así: notemos unas masas un tanto complejas, pues por unas zonas tienen límites precisos y por otras difusos, que son referibles al parasimpático (P), así como sus difusiones cardíacas por el lado derecho y el lado izquierdo (X). En cortes intermedios se ve como estas masas han recibido más arriba difusiones del ganglio estrellado, por lo tanto aquí podrían contener ya derivaciones ortosimpáticas y parasimpáticas. Notemos el nervio frénico dcho (F) detrás de la gran cava superior, y el nervio frénico izquierdo (F) muy por delante del parasimpático izquierdo pues se encuentra separado de él por redes venosas cardinales o ázigos izquierdas. A ambos lados, y detrás del esófago, el conjuntivo es areolar y ofrece lagunas y cisternas, un tanto nubladas en este corte, representantes del sistema linfático. Más adelante, por los intersticios de los grandes conductos mediastínicos ya referidos, el conjuntivo se dispone en capas adventicias conteniendo las ramificaciones del parasimpático indicadas anteriormente.



Al descender de nivel (fig. 2), observamos que el bulbo arterioso aparece aquí prácticamente independizado en la arteria pulmonar (AP) y la arteria aorta (AA), observando después la parte descendente aórtica en la parte más posterior (AA) y comprendiendo la amplia existencia del futuro resto arterioso cuya adventicia (X) ha sido aquí cortada tangencialmente. En cuanto a la cava superior (CS) está recibiendo a la vena ázigos (Az), así como los grandes apéndices auriculares derecho e izquierdo cortados. Igualmente se nota la tráquea bifurcada y el esófago detrás, ante la columna vertebral. El parasimpático (P) ocupa el sitio que le corresponde en el lado derecho y en el izquierdo. En cuanto a las lagunas y cisternas conjuntivas linfáticas (L) se encuentran en esta fase muy manifiestas detrás del esófago. Más adelante, el conjuntivo se condensa precisamente entre los troncos arteriales pulmonar y aórtico recién individualizados.

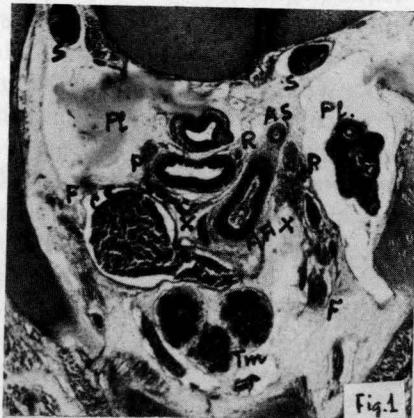
En un nivel inferior (fig. 3), se ponen bien de manifiesto los arcos y pedículos pulmonares, destacando los bronquios, todavía pediculares, y las dos arterias pulmonares, la derecha por delante del bronquio y la izquierda por detrás. (AP). La arteria aorta está manifiesta en su parte ascendente y descendente (AA) y también está manifiesto el sistema cava superior (CS) y la ázigos (Az). El amplio conjuntivo retroesofágico, muy laxo, ofrece lagunas linfáticas (L); en cambio, por delante, a nivel de los pedículos pulmonares, el conjuntivo (X) se dispone transversalmente. Más adelante aún, el miocardio aparece separado del resto del mediastino por la cavidad pericárdica.

Embrión humano de 45 mm

Los principales detalles mediastínicos indicados en el estadio precedente pueden ser reconocidos aquí con gran facilidad pues sus perfiles están más acusados.

A este propósito, en el nivel superior presentado (fig. 4), notamos el pedículo cardiovascular y la independización arteriosa, pudiendo apreciar la arteria aorta ascendente y la descendente (AA) así como la pulmonar (AP) y la adventicia del futuro resto arterioso (X) que todavía es manifiesto. Igualmente podemos apreciar los parasimpáticos (P), el recurrente del lado izquierdo (R), la gran cantidad de lagunas linfáticas (L) retroesofágicas, sobre todo detrás de la aorta, y el tejido conjuntivo condensado ofreciendo algunos tabiques pseudolinfáticos hacia el mediastino anterior, no debiendo ser confundidos con algunas zonas que podrían ser referidas a una cava superior algo vacía (CS).

Descendiendo de nivel (fig. 5), apreciamos los pedículos pulmonares, donde destacan las arterias pulmonares del lado derecho e izquierdo, con los bronquios muy amplios recién individualizados. Igualmente se aprecia el esófago y la arteria aorta ascendente y descendente (AA). Los parasimpáticos (P) aparecen delimitados en el lado derecho y un



Figs. 1, 2 y 3. - E. H. de 40 mm (50x)

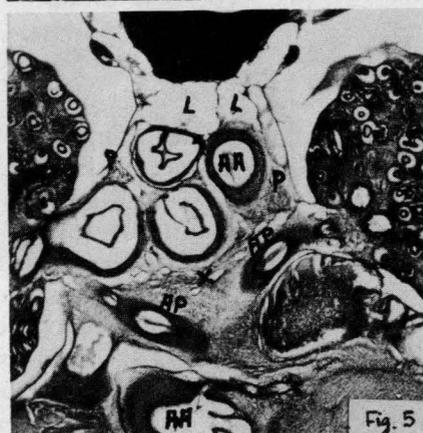
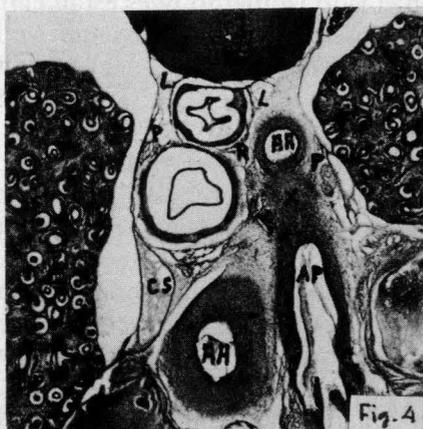
tanto más difusos en el lado izquierdo pues están emitiendo el nervio recurrente y aproximándose al esófago. El conjuntivo laxo retroesofágico acusa grandes lagunas (L) representantes del conducto torácico. El conjuntivo, hacia los pedículos pulmonares, está un tanto condensado en láminas transversales (X).

En el nivel más inferior (fig. 6), apreciamos restos del pedículo pulmonar a base de las venas pulmonares (VP) en cada lado. La arteria aorta descendente (AA) y el esófago ocupan el lugar que les corresponde. De parasimpático (P) vemos una condensación ante el esófago. Notemos aquí las lagunas conjuntivas laxas, muy amplias, que seguramente son pseudolinfáticos, pues el conducto torácico linfático (L) se encuentra muy destacado. Señalemos que la laminación conjuntiva transversal del nivel superior (fig. 5, X) no se aprecia en este nivel, lo que hace pensar que se ha abierto y separado lateralmente hacia cada pedículo pulmonar.

Embrión humano de 21 mm

Aunque este estadio es mucho más primordial, vamos a encontrar las mismas referencias. En un nivel superior (fig. 7), apreciamos el pedículo cardíaco a base de la arteria aorta (AA) tanto ascendente como descendente, así como la arteria pulmonar, que en su origen cardíaco está muy marcada y vuelve a estar cortada algo más atrás, que deja conexiones adventicias (X) con la aorta. En este intersticio pedicular aórtico-pulmonar notamos un conjuntivo algo más flojo que el de la adventicia arteriosa pero con unas zonas laminares más contrastadas tintorialmente. Este intersticio se continúa hacia atrás en conexión con la tráquea; el esófago, en cambio, queda más libre. Podemos apreciar el parasimpático (P) en el lado derecho y en el lado izquierdo, notándolo siempre por dentro del sistema ázigos (Az) en uno y otro lado, sistema ázigos que en lado derecho aboca a la cava superior (CS). Apreciamos las cavidades pleurales (PI) en uno y otro lado, viendo en el lado derecho el engrosamiento del nervio frénico (F). Lagunas linfáticas (L) hacia el conducto torácico se notan tras el esófago y aorta, rebasando el límite de la figura.

En un segundo nivel, (fig. 8), se reconocen elementos tan claramente que no merece la pena señalarlos. Ante todo vemos el pedículo pulmonar a base de los bronquios y advirtiendo que apenas hay arterias y venas pulmonares, y mucho menos grandes troncos, pues la masa pulmonar no los exige. El esófago, muy manifiesto, ofrece los dos parasimpáticos (P) que se acercan a él por uno y otro lado. La arteria aorta descendente (AA) es referencia de las dos ázigos (Az) algo alejadas de ella y de la cadena simpática (S), más alejada todavía. En cambio, el conducto torácico linfático (L) está claramente manifiesto. El resto del conjuntivo mediastínico se dispone en un aspecto laxo y lacunar retroesofágica-



Figs. 4, 5 y 6. - E. H. de 45 mm (50x)

mente y un tanto condensado por delante del esófago (X), como si correspondiese al ligamento broncodiafragmático del adulto. Es de hacer notar que, precisamente en esta zona, tenemos contrastes de tinción que caminan (flecha) interauricularmente, teniendo en cuenta también que estos mismos contrastes de la misma naturaleza; todo esto es una continuidad que casualmente corresponde como septum arterioso (fig. 7, flecha) y como iniciación de septum interauricular (fig. 8, flecha).

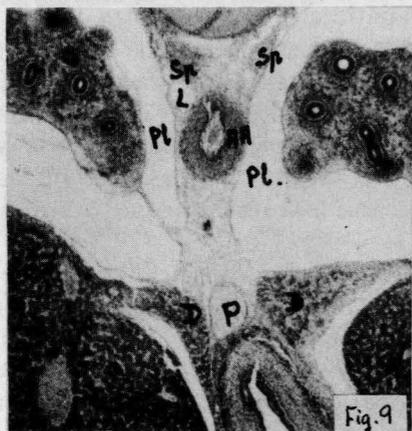
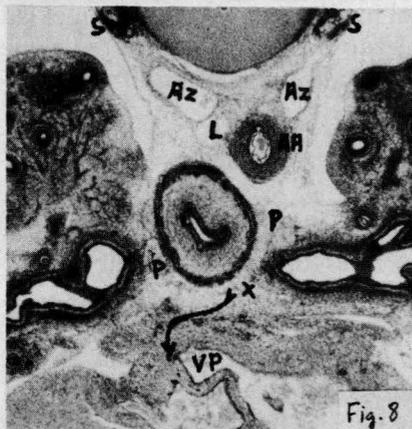
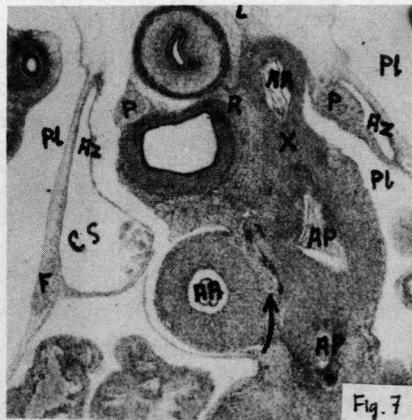
En el corte más inferior (fig. 9), apreciamos un mediastino estrecho pues las pleuras (PI) son empujadas hacia la aorta. Detrás de ella se acercan los espláncnicos abdominales (sp) que han nacido de la cadena simpática. Por delante de la aorta, el mediastino, más estrecho aún, llega justo a la abertura diafragmática del esófago, estando muy condensada la musculatura esfintérea del diafragma (D), en el momento en que el parasimpático posterior (P) pasa junto al esófago. Advertimos restos de ligamento que unen el mediastino al pulmón en el lado derecho, mientras que en el lado izquierdo no se aprecian. Este ligamento, en el corte precedente, no existe porque se encuentra el pedículo pulmonar de donde parte.

Embrión humano de 6 mm

Encontramos un primordium mediastínico cuyos detalles, aunque muy primordiales, son fácilmente reconocibles en dos niveles sucesivos que presentamos.

En el nivel superior (fig. 10) se distinguen los vestíbulos pulmonares revestidos de mesénquima haciendo hernia en las cavidades pleurales (PI). Notamos el esófago, central, de muy pequeño calibre que no hace falta reseñarlo, así como las arterias aortas (AA) descendentes recibiendo emigraciones simpáticas (S) por su parte dorsal. Más fuera aún están las cardinales, referidas al sistema yugular del adulto (Y) manifiestas en un solo lado. El fondo pleural, que es celómico, ofrece eminencias del nefros rellenas de venas (V) tributarias de las cardinales. Con esto apreciamos que el celoma, tanto pleural como peritoneal están confundidos aún, si bien ya se aprecian unos repliegues frénicos (Fr) que desde los lados tienden a acercarse a la línea media para establecer las divisiones serosas del adulto.

En un nivel algo más inferior (fig. 11) reconocemos los mismos elementos del corte precedente. Así: las arterias aortas (AA) descendentes se acaban de unir a la línea media con lo que las eminencias del nefros y rellenos venosos se encuentran más concentrados, destacándose siempre las emigraciones simpáticas (S) hacia las arterias; notamos las pleuras (PI) aún confundidas con el peritoneo, así como el repliegue frénico (Fr) que desde los lados tiende a establecer divisoria. La notocorda (Nt) está bastante alejada para pensar en una inducción directa sobre la zona. Los pedículos cardiovasculares y pulmonares se encuentran más ele-



Figs. 7, 8 y 9. - E.H. de 21 mm (80x)

vados en este embrión y no son cogidos por el corte. Por otra parte, como su aspecto es de arcos arteriales branquiógenos preferimos referirlos a un embrión todavía más joven.

Embrión humano de 2 mm

El mediastino aquí no está claramente expresado.

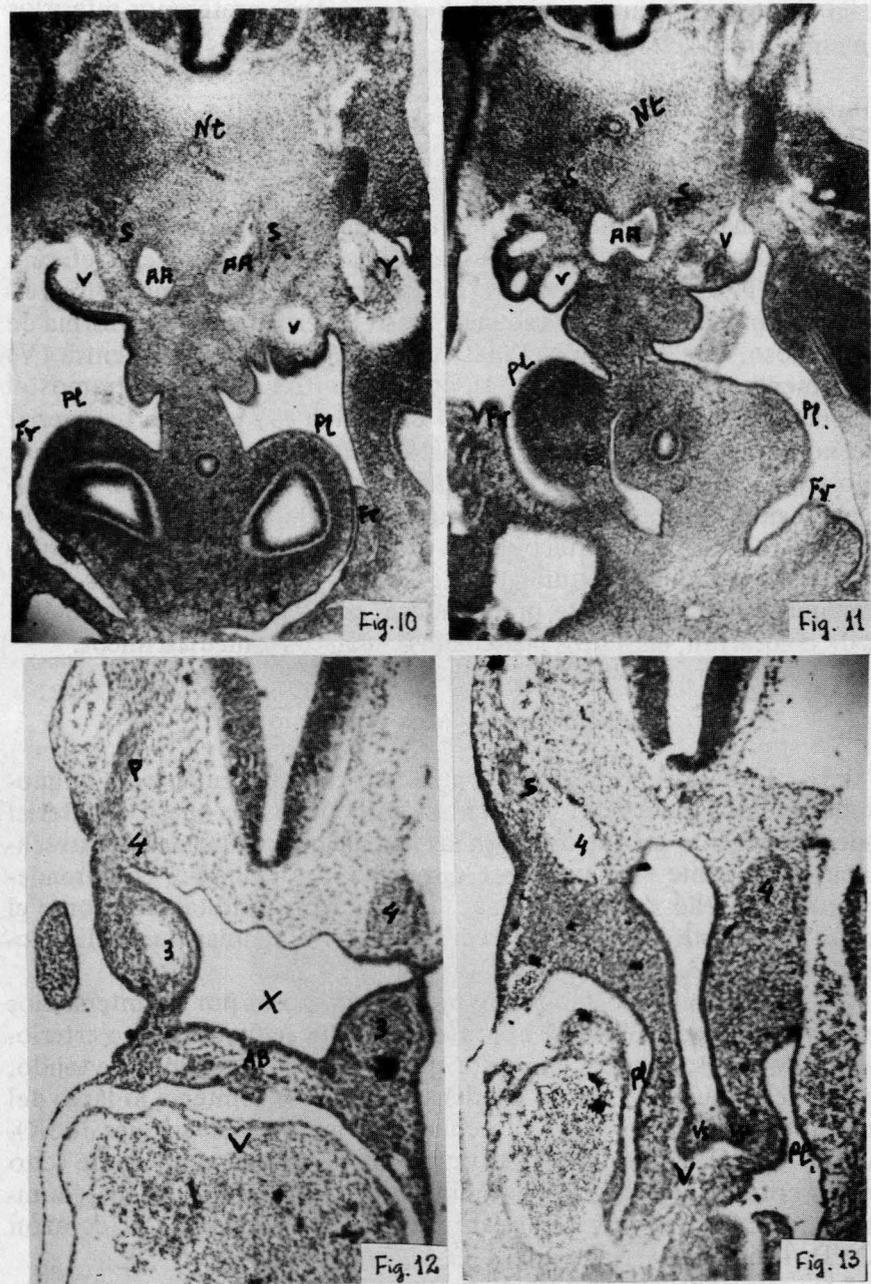
En el nivel inferior que presentamos (fig. 13) apreciamos los vestíbulos pulmonares (Vs) haciendo hernia hacia el mesénquima mediastínico y éste, a su vez, en las cavidades celómicas que nos conviene referir a las pleuras (Pl). Regueros venosos (V) parten del mesénquima de los vestíbulos pulmonares hacia el sistema venoso general, todavía en forma de seno venoso, que en un nivel más superior (fig. 12), se encuentra (V) ampliamente distendido. Ante la boca primitiva (X) encontramos el comienzo de los arcos ascendente o carotídeo (3) y el cuarto arterial descendente o aórtico (4). Los cuartos arcos arteriales aórticos, más abajo (fig. 13), descienden a ambos lados y por detrás del tubo digestivo, apreciándose ante ellos el mesénquima condensado que se introduce, como relleno mediastínico, entre el celoma y los vestíbulos pulmonares. Este tejido mesenquimatoso es el que en fases sucesivas se va aplastando intersticialmente precisándose, como se contrasta por métodos de coloración, en septos pediculares cardíacos y mediastínicos.

Ordenación de datos y discusión

1.º.— El desarrollo clásico del pedículo cardiovascular y del pulmonar ha podido seguirse en los estadios disponibles de nuestro material desde el momento en que destacan las formaciones indicadas del mesénquima circundante tan laxamente dispuesto. Sin embargo, comprendemos que todo ello es mesénquima, tanto las partes destacadas como el fondo. Sobre este particular merecen destacarse algunas puntualizaciones.

2.º.— Hemos observado restos mesenquimatosos por los intersticios que se van formando durante el proceso de tabicación del bulbo arterioso hacia los septos cardíacos, mejor que por una continuidad de tejido, por una serie de contrastes de condensación que se repiten a lo largo del mesénquima indicado. Todo ello coincide con las observaciones de NOBACK y col. (1951) referibles al bulbo arterioso humano y sobre todo con los criterios de WILLIER y col. (1955) a propósito del mesénquima, lo cual es recogido clásicamente en el desarrollo del corazón (BOYD, 1965).

3.º.— En continuidad con la formación mesenquimatososa precedente encontramos una zona retropericardíaca fibrosa que desciende hacia el diafragma, pero que en las fases precoces en que éste no está constituido todavía establece continuidad con la fascia mesenquimatososa retrope-



Figs. 10 y 11. - E. H. de 6 mm (80x)
Figs. 12 y 13. - E. H. de 2 mm (200x)

ritoneal de Treitz, lo que se relaciona con hallazgos de otros autores (GROBSTEIN, 1956; ESCOLAR CASTELLON, J. de D., 1981).

4.º.— El mesénquima mediastínico, hacia la columna vertebral, ofrece lagunas linfáticas que confluyen hacia el conducto torácico observables durante el desarrollo, así como resquicios pseudolinfáticos que en el adulto permitirán deslizamientos y elasticidades mediastínicas. Estos espacios destacan en nuestro trabajo como artefactos técnicos al ser fijados. En el adulto la elasticidad mediastínica posterior ya fue reseñada desde hace tiempo (SAUERBRUCH, 1904 y 1907; ESCOLAR, 1941) y puede estar relacionada con estas observaciones. Lo mismo decimos del desarrollo de las lagunas linfáticas caminando hacia los sacos linfáticos yugulares (KAMPMEIER, 1960).

Resumen

El mesénquima de tabicación del bulbo arterioso, en primeras fases, ofrece ciertos contrastes que se continúan en los septos cardíacos y en el septo mediastínico transversal bajo el pedículo pulmonar, que ofrece una suave continuidad temprana con el tejido mesenquimatoso retroperitoneal de Treitz.

Summary

The mesenchim of tabicación of the bulbus arteriosus offers in early stages a clear contrast to be continued along the heart septums and specially throught a transversal one, caudal to the lung pediculus. When the dyaphragm is not yet formed, the mediastinal tissue is continued till to the retroperitoneal mesenchim.

Zusammenfassung

Während der Trennung des Bulbus Arteriosus zeigt das Messenchym eine besondere Kontrast an. Es wird eine Fortsetzung der Hertzseptums geworden, und noch weiter nach kaudaler Richtung vom Lungpedikulum aus, bis zu dem retroperitonealen Messenchym, obwohl die Zwerchfell noch nicht gebildet ist.

Resumé

Le mesenquime de division du bulbe artériel, dans les premières phases, nous présente certains contrastes qui ont continuation par les cloisons cardiaques et le cloison mediastinique transversal sous le pédicule pulmonaire, et aussi il nous offri une faible et précoce continuation avec le tissu mesenquimateus retroperitoneal du Treitz.

Bibliografía

- BRACHET, A., (1935): *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, Ed. Masson, París.
BRACHET, J., (1957): *Biochemical Cytology*, Academic Press, New York and London.
— (1960), *The Biochemistry of Development*, Pergamon Press, London.

- BOYD, J. D., (1965): Development of the heart, in: *Handbook of Physiology-Circulation*, III, 2.511-2.543, Amer. Physiol. Soc., Washington, D. C.
- CONGDON, E. D., (1962): Transformation of the aortic-arch system during the development of the human embryo, *Contrib. Embryol. Carneg. Instn.*, 14: 47-110.
- DALCO, A. W., (1938): *Form and causality in Early Development*, Cambridge Univ. Press, London.
- DeHAAN, R. L., (1965), Morphogenesis of the vertebrate heart, in: *Organogenesis*, (eds.: DeHaan and Ursprung), 377-419, Rinehart and Winston, New York.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D., (1981): El declive diafragmático del fondo abdominal en desarrollo, *An. Anat.*, 30: 45-53.
- ESCOLAR GARCIA, J., (1941): Sobre el mediastino y su variabilidad morfológica, *Tesis doctoral*, Zaragoza.
- GROBSTEIN, C., (1965): Inductive tissue interaction in development, *Adv. Cancer Res.*, 4: 187 - 236.
- KAMPMEIER, O. F., (1960): The development of the jugular lymph sacs in the light of vestigial, provisional and definitive phases of morphogenesis, *Amer. J. Anat.* 197: 153-176.
- LICATA, R. H., (1954): The human embryonic heart in the ninth week, *Amer. J. Anat.*, 94: 73-125.
- NOBACK, G. J., ANDERSON, F. D. and COOPER, W. G., (1951): On the presence of nerve tissue in the media of the human ductus arteriosus, *Anat. Rec.*, 109: 331.
- SAUERBRUCH, (1904): Zur Pathologie des offenen Pneumotorax, *Med. und Chir.*
— (1907), Die Bedeutung des Mediastinalenphsisms in der Pathologie des Spannungsneumotorax, *Clin. und Chir.*, LX.
- SPEMANN, H. and MANGOLD, H., (1924): Uber Induktion von embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren, *Arch. Entw. (Roux)*, 100: 599 - 638.
- FISCHER, F. G. and WEHMEIER, E., (1933): Fortgesetzte Versuche zur Analyse der Induktionsmittel, *Naturwissenschaften*, 21: 505 - 506.
— (1938), *Embryonic Development and Induction*, Yale Univ. Press, New Haven.
- STREETER, G. L., (1942): Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13-20 somites, and age group XII, 21-29 sinutes, *Contrib. Embryol. Carneg. Instn.*, 30: 211 - 245.
- WILLIER, B. H., WEISS, P. A. and HAMBURGER, V., (1955), *Analysis of development (The determination of size)*, W. B. Saunders Co., 621 - 629.

P. CONTAMINA

Depto Anatómico
Facultad de Medicina - Universidad
Zaragoza

EL ESPACIO SUBARACNOIDEO INFUNDIBULO-HIPOFISARIO Y SU DRENAJE

Por

ESCOLAR-CASTELLON, J. de D. y V. CANALES CORTES

LA zona referida, cuyo contenido cefalorraquídeo subaracnoideo baña exteriormente el infundíbulo-hipofisis, se integra en la clásica cisterna basilar central. Esta recibe corriente de "Licuor", desde cisternas situadas a más bajo nivel, como la pontocerebelosa, basilar e interpeduncular, para continuar ascendiendo hacia la cisterna ambiens, hendidura cerebral de BICHAT, VALLE de SILVIO, intersticio interhemisférico, etc.: Así la corriente, siempre ascendente, alcanza los corpúsculos de PACHIONI, que drenan el "Licuor" al seno venoso longitudinal superior. Esta clásica organización se relaciona frecuentemente con patologías de traumatismos en la base del cráneo que previamente podrían haber acarreado rupturas del sifón carotídeo y seno cavernoso allí englobados; lo mismo ocurre con aneurismas del polígono de WILLIS, referidos en casuísticas neuroquirúrgicas, así como en muchas lesiones leptomeningíicas de la base encefálica.

Lesiones diencefálicas propagadas por el espacio subaracnoideo, motivan estancamientos de "Licuor", en la superficie hipofisaria, lo que reblandece la glándula, como demostró CANALES (1982), tras estereotaxis infundibular en el gato. Es tan frecuente este hallazgo de reblandecimiento hipofisario, que merecería precisarlo, para aplicarlo a la Patología clínica; lo que motiva el presente estudio.

Material y métodos

Se utilizaron dos lotes de gatos jóvenes: En uno de ellos (ESCOLAR y Col. 1981) se pretendía demostrar la distribución vascular de la zona perfundiendo con tinta china; siendo unos casos normales para control, mientras que otros había sufrido previamente estereotaxis infundibular. Después eran todos fijados, decalcificados, incluidos en celoidina y cortados enteros sagistalmente. El otro lote de gatos fué sometido en cantidad a estereotaxis diversas, pero todas en el infundíbulo, y tras su fija-

ción, sin perfundirse en tinta china, fué aislada la zona infundíbulo-hipofisaria, incluida en parafina y cortada sagitalmente, para estudio detallado de la organización microscópica (CANALES 1982).

El material permitió observaciones en:

a). Casos control. b). Casos con encharcamiento y alteraciones circulatorias visibles. c). Casos con reblandecimientos hipofisarios por estancamiento subaracnoideo o ventricular.

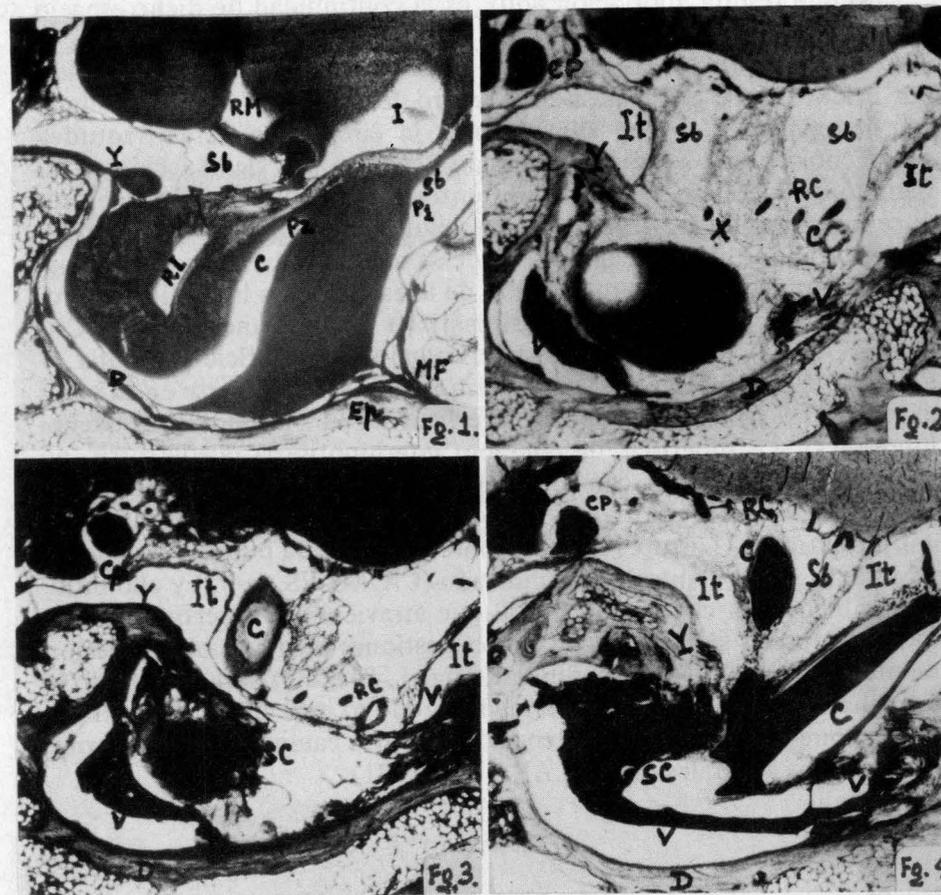
Observaciones: (Figs. 1, 2, 3 y 4, todas a 10x)

En corte sagital (Fig. 1) se aprecia la duramadre (D) revistiendo la silla y rebasando exteriormente por el clivus. Igualmente se aprecia la superficie de la glándula separada de la dura por un amplio espacio que a causa del artefacto no puede decirse si es inter o subaracnoideo. Este artefacto por retracción, abre la caverna (C) inferiormente, pero respeta el infundíbulo (I), así como sus recesos: Receso infundibular (RI) y receso premamilar (Rm). Notemos el espacio epidural (Ep) muy manifiesto en el joven así como el pedículo de la matriz faríngea (MF). Apreciamos algo de espacio subaracnoideo infundibular (Sb). Igualmente condensaciones portales de los largos vasos de POPA (P1) precavernarios (P2).

Separándose progresivamente del plano sagital medio, vamos apreciando cortes tangenciales de la glándula, así: En un corte parasagital a 1 milímetro de la línea media (fig. 2) se aprecia el espacio subaracnoideo (Sb) infundibular, cilíndrico, bastante travado en la parte central y bien delimitado del espacio interaracnoideo (It). Notemos que aquel espacio se prolonga en sentido descendente hacia la glándula, encontrándose el tránsito ligeramente condensado (X). Apreciamos allí secciones vasculares como la carótida (C) y ramas carotídeas (RC) así como la cerebral posterior (Cp) y arterias hipofisarias anteriores. Aparte están las ramas venosas (V) confluyendo posteriormente (Y) hacia el clivus.

Un corte parasagital, medio milímetro, aún más afuera (fig. 3), ofrece el mismo aspecto con las mismas siglas para leyendas, así: El espacio subaracnoideo contiene la carótida interna (C), ramas carotídeas (RC) y cerebrales posteriores (CP). Igualmente se aprecian venas (V) que caminan hacia el clivus (Y) y hacia el seno cavernoso (SC). Notemos que el espacio interaracnoideo (It) destaca perfectamente del subaracnoideo.

Medio milímetro más separado aún del corte sagital, medio (fig. 4), tenemos la sección del seno cavernoso (SC) recibiendo venas hipofisarias (V) y enviándolas al seno coronario ante el clivus (Y). Advertimos aquí el sífon carotídeo (C), englobado por el seno cavernoso; las cerebrales posteriores (Cp). Todo ello, incluido en el espacio subaracnoideo (Sb) completamente delimitado del interaracnoideo (It). No apreciamos espacio epidural, pero sí, una duramadre muy adherida y engrosada tapizando la silla turca.



Leyenda común de las 4 figuras: (C): Arteria carótida interna; (CP): Arteria cerebral posterior; (D): Duramadre; (Ep): Espacio epidural; (I): Infundíbulo ventricular; (It): Espacio interaracnoideo; (MF): Matriz faríngea hipofisaria; (RC): Ramas carotídeas; (RI): Receso infundibular; (RM): Receso premamilar; (Sb): Espacio subaracnoideo; (SC): Seno cavernoso; (V): Venas; (X): Condensación subaracnoidea; (Y): Confluencia venosa hacia el clivus.

Consideraciones y discusión

El espacio subaracnoideo que rodea el infundíbulo hipófisis se ofrece como un grueso cilindro que además, engloba venas aferentes al seno cavernoso y ramas terminales de la carótida interna. Ese espacio está perfectamente delimitado por una aracnoides visceral bastante condensada, que a su vez, le separa del espacio interaracnoideo. Esto, que aquí hemos revisado, es admitido clásicamente y demostrable en diversas circunstancias.

Lo que resulta aportación aquí, es la continuidad de dicho espacio subaracnoideo a través del amplio orificio tentorial hipofisario en el caso del gato. Aquí el espacio "lleno de licuor" está ligeramente travado por bridas que se condensan en el centro del cilindro, mientras se ahuecan marginalmente. Por allí asciende la circulación cefalorraquídea subaracnoidea, si bien puede estancarse cuando hay algún accidente inflamatorio que estrecha el orificio tentorial indicado. Entonces se producen encharcamientos que alteran la nutrición de la superficie glandular, resultando reblandecimientos, que se acusan más, a causa de la fijación. Según la altura y propagación de la estereotaxis infundibular producida experimentalmente, se sistematizan estos estancamientos (CANALES 1982), que empiezan deteriorando la superficie glandular, y después, la caverna hipofisaria que empieza a reblandecerse en su parte más inferior. Igual ocurre con la superficie del pars infundibular adenohipofisario. La superficie de contacto interhipofisaria puede sufrir, no sólo a partir del encharcamiento subaracnoideo del pars indicado, sino también por detritus inflamatorios acumulados en la parte ventricular del infundíbulo. La superficie de contacto se afecta pues en caso de estereotaxis, según el mecanismo indicado (CANALES, 1982) y ello influye también en la circulación portal que atraviesa esa superficie de contacto. Entonces se intensifican las congestiones portales, bien anteriormente a nivel del pars infundibular, (fig. 1, P1 y P2). Mientras tanto se estrechan las redes capilares intermedias; todo lo cual coincide con transformaciones portales desencadenadas por otras causas, como trastornos circulatorios generales (ESCOLAR y col. 1981).

Resumen

El espacio subaracnoideo infundíbulo-hipofisario se abulta como un grueso cilindro sobre el tentorio de la hipófisis. Infratentorialmente se continúa con gran facilidad en el caso del gato. El drenaje resultante puede sufrir encharcamientos subaracnoideos que repercuten en la superficie de la glándula a la que acaba reblandeciendo zonalmente, pasando después a la caverna adeno-hipofisaria; alterando por último, la circulación portal intermedia.

Summary

The subaracnoidean space is surrounding the hypophysary infundibulum. It is continued very easily infratentorially by the cat. Its alterations causes influences on the surface of the gland, being transmitted to the adenohipophysary caverna and also to the interhypophysary portal circulation.

Zusammenfassung

Die Subaraknoidraum, die dem hypophysären Infundibulum umgibt, setzt sich gleich, bei der Katze untertentorialisch fort. Wenn diesen Raum zerstört wird, eine

Entweicherung der hypophysen Oberfläche in Beziehung zum Hypophysenhöhle ist der Folge. Veränderungen der Pfortalgefäßen kommen zu Ende.

Resumé

Le lieu subaracnoideum qui enveloppe l'infundibulum hipofisaire est continué avec facilité au dessous le tentorium. Quand t'il est alteré il aparais desorganisation dans la surface glandularie et aussi dans la caverne et les vaiseans portales intermediaires.

Bibliografía

- CANALES CORTES, V. (1982): Transformaciones en la superficie interhipofisaria en relación con estereotaxis adyacentes. (Tesis Doctoral). An. Anat. (Diciembre) v. XXXI, n.º 83.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D. y M.^a A. ESCOLAR CASTELLON. (1981): Transformaciones de la vascularización emigraciones en el contacto interhipofisario desencadenadas experimentalmente. An. Anat. v. XXX, n.º 80, 143-150.

J. de D. ESCOLAR CASTELLON
Departamento de Anatomía.
Facultad de Medicina-Universidad.
Zaragoza.

APORTACIONES A LA ORGANIZACION DEL EPITALAMO Y SU ENTORNO

Por

M. LAHOZ GIMENO

EXISTE un tránsito entre el telencéfalo y el diencefalo, que en primordium es un cuello de paso cuyas paredes emiten emigraciones, (Lahoz, 1980). Por la parte ventral de este cuello o pedículo, las emigraciones confluyen integrando centros de la base encefálica adulta, como es el striatum, cinta diagonal y subtálamo reticular, constituyendo una encrucijada reticular striodiagonal (Escolar y col. 1971), que proporciona aquí múltiples conexiones mutuas. La parte dorsal de la encrucijada, en cambio, constituye plexos coroideos que suministran vascularización a lo que allí va apareciendo, y que es el epitálamo en la parte media, así como el hipocampo lateralmente (Lahoz, 1980). En el adulto se expresa a base del fornix, que limita dorsalmente el agujero de Monro, máxime por cuanto que las relaciones de plexos coroideos, hipocampo y epitálamo se han ido distanciando según las especies (Molero, 1979).

El conocimiento del epitálamo como basamento de órganos pineales ha motivado extensas recopilaciones bibliográficas, orientando significados centrados en la epífisis, donde se destaca la producción de melatonina, bajo la influencia de radiaciones luminosas, lo que integra mecanismos circadianos en el metabolismo, en la circulación capilar, en la función genital, etc., etc., (Pelham y col. 1973, Vaughan y col. 1976, Arendt y col. 1977, Matthews y col. 1977, Fevre y col. 1978, etc.). Es tan extensa la bibliografía al respecto, que el anatómico se ha de apoyar en el sustrato, máxime cuando la producción de melatonina no es exclusiva de la epífisis. Los pinealocitos y otros componentes, así como su drenaje desde la epífisis, habrán de ser referidos en lo posible al desarrollo embrionario en una amplia zona que abarque todos los integrantes pineales, su entorno coroideo, y sobre todo sus conexiones nerviosas, en los mamíferos habitualmente disponibles de cercana comparación al hombre.

Por todo lo dicho, el disponer de material en desarrollo de gato y humano, preparado y archivado en este Departamento, así como de rata y ratón, junto a una abundante bibliografía, nos anima a insistir en el sustrato, precisando detalles que permitan llenar lagunas de conocimiento.

Observaciones y hallazgos

Hay pues que relacionar en lo posible las observaciones y los datos bibliográficos disponibles, a partir del embrión de gato que es el que más abundante material dispone y su referencia al hombre, para después, tomar detalles comparativos del embrión de rata y del ratón.

Embriones de Gato.

En la fase de 30 mm. (1 mes intrauterino) (Fig. 1) existe un acusado receso (X) en la parte más dorsal del ventrículo medio (V3), de gruesas paredes que crecen rostralmente empujando la ancha comisura posterior (CP), si bien más rostralmente quedan algunas fibras de esa comisura un tanto residuales (CR). Estas se encuentran delimitadas por un nuevo receso (Y) de los mismos plexos coroideos (PI).

El acusado receso (X) ya indicado en principio, engruesa aún más sus paredes lateralmente formando matriz a la habénula (H1), que emite emigraciones cercanas y lejanas en 2 estratos (H2 y H3). Observemos que dicha habénula a pesar de formarse en ambos lados del gran receso, ha sido cogida en uno de sus lados porque el corte no era completamente sagital. Por éllo mismo, no fue cogido el acueducto mesencefálico. Sin embargo, sí se seccionó el engrosamiento subcomisural (SC), que es continuidad de la pared inferior del gran receso. Notemos la amplitud de la comisura posterior ya indicada (CP), extendida hacia los colículos (Col.)

Esta organización del embrión de gato de 30 mm. se comprueba en otro corte sagital de la serie, algo más apartado de la línea media aún (Fig. 4) donde los estratos habenulares indicados (H1, H2, H3) bajo los plexos coroideos (PL) y ante la comisura posterior (CP), son centro de sustancia blanca, referencia de diversos haces en parte conocidos: el habenulo interpeduncular (HI) y el velo medular talámico (VM). Notemos por último que tras el haz habenuointerpeduncular (HI), que es descendente existen fascículos dorsales entre los que se encuentran los aminérgicos ascendentes (Asc.) del locus ceruleus clásicos separados por tejido del rafe mesencefálico (RH).

En la fase de gato de 70 mm. (cerca de dos meses de desarrollo intrauterino) (Fig. 2) volvemos a advertir el receso (X), aunque no tan acusado como en el caso anterior, pues sus paredes proliferan dorsalmente constituyendo el cuerpo pineal, ya con un tamaño considerable,

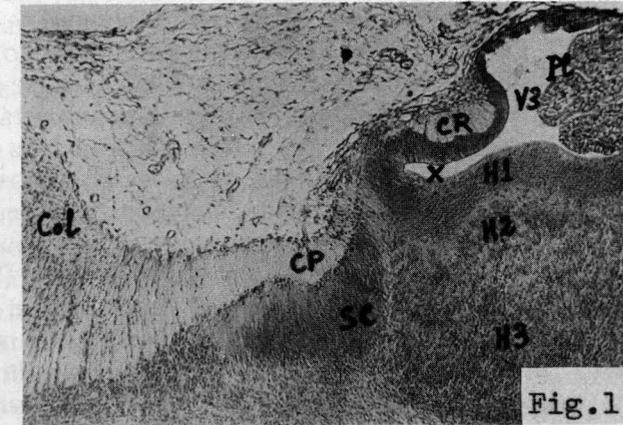


Fig.1

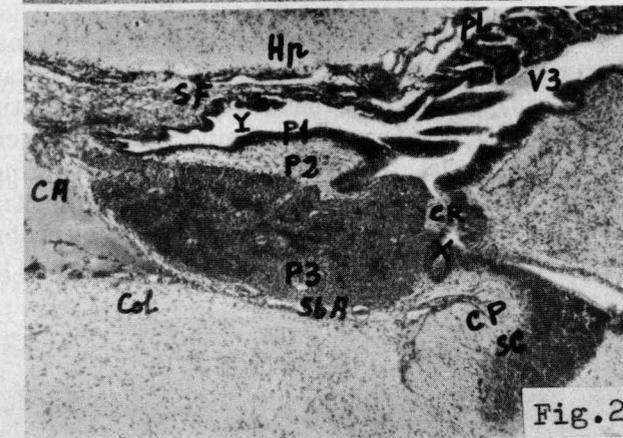


Fig.2

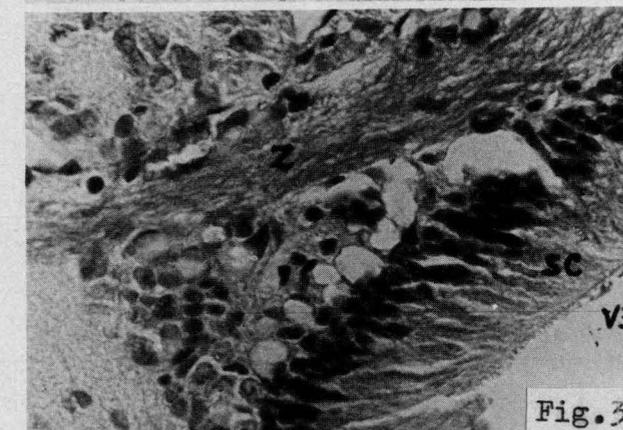


Fig.3

Fig. 1 (80x), E. Gato 30 mm.

Fig. 2 (80 x), E. Gato 70 mm.

Fig. 3 (350x), Rata adulta.

en forma de cono, que rebasa superiormente la extensa comisura posterior, (CP). Así, esta comisura queda oculta entre la pineal y el órgano subcomisural (SC). La pineal ofrece un cuerpo parenquimatoso (P3) y sobre él, fibras comisurales residuales (CR) que en buena parte se extienden y lo cubren, formando un manto (P2) que a su vez está cubierto por el epitelio del receso coroideo (Y) que había avanzado mucho y permanece grueso (P1), llamado corteza pineal por algunos autores, constituyendo siempre límite posterior de los plexos coroideos (PL) y limitado por una luz superior unida a la ventricular (V3). El cono pineal indicado ocupa una zona rodeada de espacio subaracnoideo (SbA) que es filiforme sobre los colículos (Col), pero que hacia atrás se hace amplia, como la cisterna ambiens (C. A.), mientras por la parte más dorsal de la glándula y superiormente vuelve a aplastarse bajo el hipocampo (Hp), máxime existiendo aquí tejido referible al órgano subfornical (SF).

A mayores aumentos (Fig. 5, 200 x) apreciamos en esta misma fase, los 3 sustratos pineales a base de la corteza (P1); debajo, fibras comisurales residuales en sábana (P2) y algunas aisladas (CR); por último el parenquima glandular (P3), donde resaltan algunos islotes fuertemente teñidos, ramificación de las clásicas rosetas pineales matrices y que dan lugar al parenquima que las circunda. A nivel del sustrato fibrilar residual (P2) y hacia el epitelio del órgano subcomisural se aprecian fibrillas nerviosas (Z) que caminan por el mesénquima subaracnoideo de los plexos

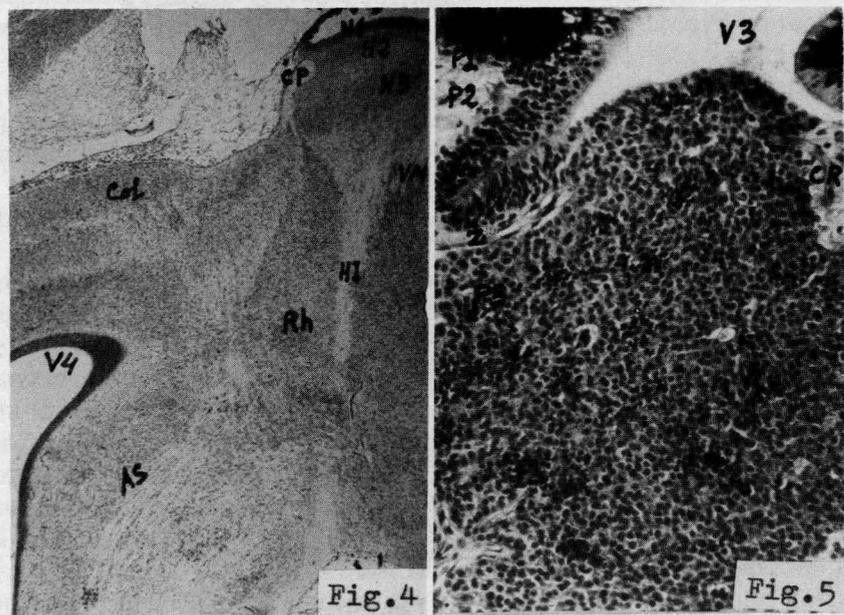


Fig. 4 (80x), E. Gato 30 mm.

Fig. 5 (200 x), E. Gato 70 mm.

coroideos. Estas fibras se acusan aún más en la rata, como se comprueba a mayores aumentos aún (Fig. 3, 350 x) (Z), frente al órgano subcomisural (SC).

En la misma fase del embrión de gato de 70 mm. comprobamos lo indicado, pero ahora en cortes transversales seriados: así, en el corte más posterior, (Fig. 6), tenemos la comisura posterior (CP) bien concentrada, y bajo ella el órgano subcomisural (SC), engrosamiento del ependimo. Encima, se observa la epífisis recibiendo algunas fibras de la comisura posterior. No dejemos de apreciar (Flechas descendentes) el haz habenuointerpeduncular.

En un 2.º corte (Fig. 7), tomando como referencia aún la comisura posterior (CP) ya no encontramos el órgano subcomisural (SC), pero sí amplios fondos de saco del 3.º ventrículo (V3) un tanto engrosados formando los clásicos estratos habenuares a partir de la matriz H1, siguiendo con el cercano H2 y el alejado H3, apreciando siempre haces nerviosos descendentes (Flechas).

En un 3.º corte, (Fig. 8) el sustrato habenuar (H1, H2, y H3) está muy manifiesto entre fibras nerviosas de relleno, origen de haces ascendentes (Flechas), apreciando ya en la parte más alta extensas ramificaciones de los plexos coroideos (PL). En el corte más anterior, (Fig. 9) notemos las mismas siglas, pero los sustratos grises habenuares (H1, H2, y H3) están ahogados entre fibras nerviosas dominantes, origen de fascículos descendentes (Flecha).

En el *embrión de gato de 90 mm.* apreciamos las mismas características, si bien, más definidas, como ocurre, (Fig. 10) a la comisura posterior, el espacio subaracnoideo prepifisario, la aleta pineal (AP), el órgano subcomisural (SC), los tractos descendentes (Flecha), mientras que en el corte más anterior (Fig. 11), resaltan las mismas siglas así como los recesos ya indicados (X, Y) y los sustratos habenuares H1, H2 y H3, en forma de lobulaciones, separadas por sustancia blanca, que hacia abajo, (Flechas) forman haces descendentes.

Vemos pues que en este embrión seguimos haciendo énfasis de los tractos nerviosos de la zona.

En el *feto a término de gato* (fig. 12) bueno es advertir la comisura posterior (CP), el órgano subcomisural (SC), los sustratos pineales (P1, P2, P3) y los plexos coroideos (PL) así como el espacio subaracnoideo (SbA) que circunda la epífisis. Todo más claramente destacado que las bases precedentes. A mayores aumentos (500 x) advertimos las rosetas pineales, matrices de las células circundantes que forman un parénquima lobulado de pinealocitos en cuyos detalles no podemos entrar, pero sí, advertir (flechas) las abundantes mitosis allí existentes.

En el *gato recién nacido* (12 cms) (fig. 14) advertimos los sustratos epifisarios (P1, P2, P3) formando cuerpo y rodeados de recesos (X) sobre la comisura posterior (CP) y el órgano subcomisural (SC) y bajo la

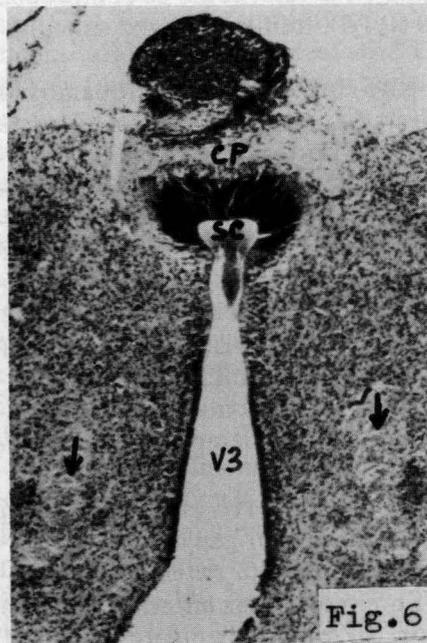


Fig. 6

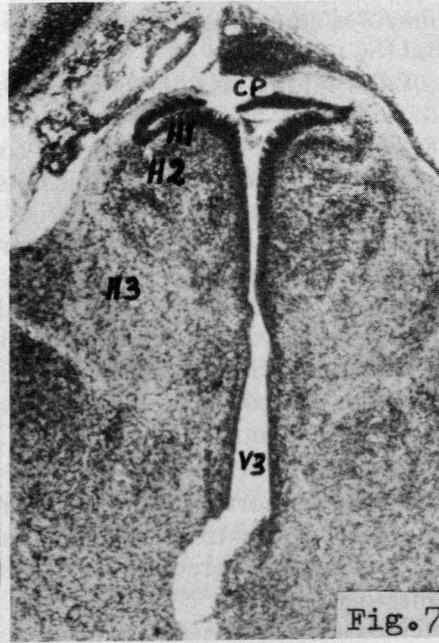


Fig. 7

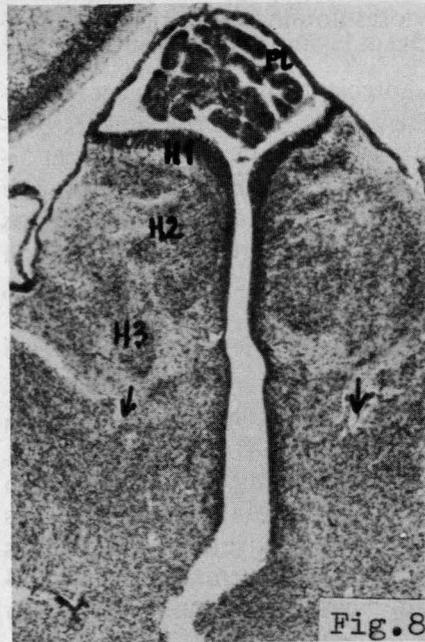


Fig. 8



Fig. 9

E. Gato (80x) 70 mm.

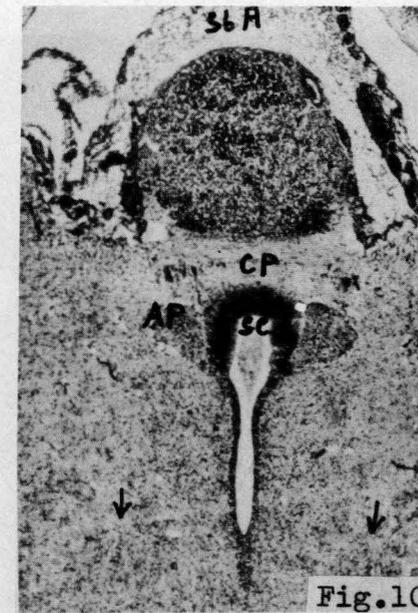


Fig. 10

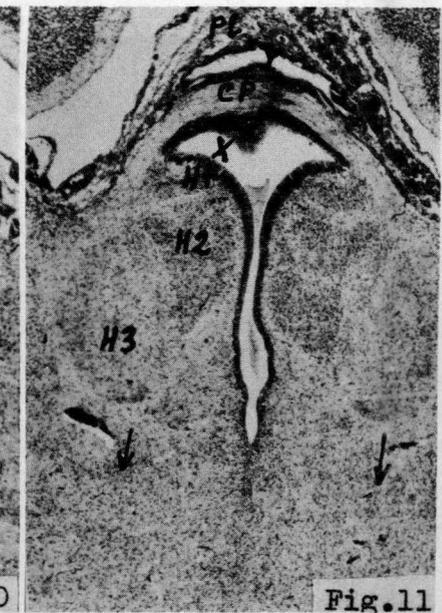


Fig. 11

E. Gato (80x) 90 mm.

luz ventricular (Y) limitado por los plexos coroideos (PL). Advertimos aquí el órgano subfornical (SF) entre el hipocampo y los plexos coroideos, constituido a expensas de las formaciones entre las que se encuentran. En el corte más anterior (fig. 15) del mismo caso apreciamos los mismos detalles con las mismas denominaciones, pero ya no hay epífisis, sin embargo queda amplio el tercer ventrículo (V3) con los plexos coroideos (PL).

En estas últimas fases de desarrollo del gato, hemos hecho énfasis del drenaje epifisario y precisado el órgano subfornical.

Embriones Humanos

Aquí se trata de señalar lo ya resaltado en el desarrollo del gato. Así: En el *embrión humano de 20 mm.* está la habénula con sus tres estratos (H1, H2, H3) apreciando la comisura posterior (CP) y el comienzo del haz habénulointerpeduncular (HI), advertimos que aquí el órgano habenular está comprimido e invaginado en la luz del tercer ventrículo (V3). Algo más anteriormente (fig. 17) quedan restos habenulares (H) referibles a la tenia habenular y sobre ella amplios fondos de saco (X) cuyas matrices corresponden la habénula y epífisis llegando hasta los plexos coroideos (PL). Por fuera de la habénula (H) vemos un amplio manto de sustancia blanca formada muy primitivamente, referible a los tractos de conexión habenular ya referidos anteriormente.

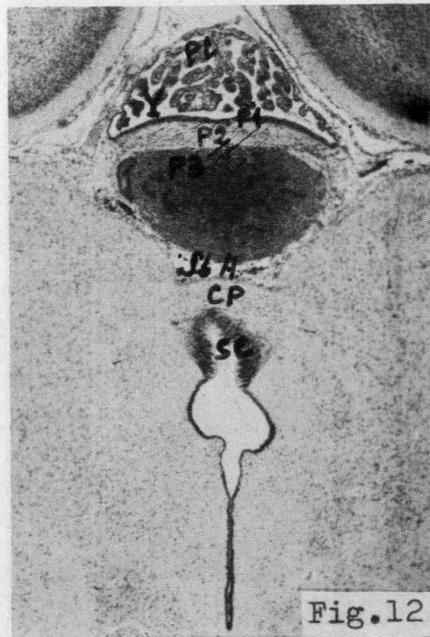


Fig.12

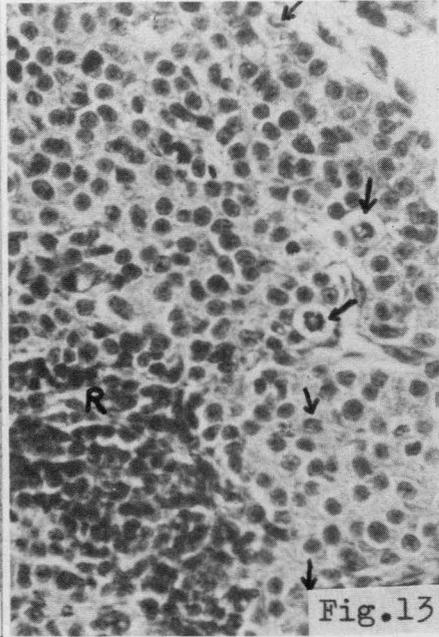


Fig.13

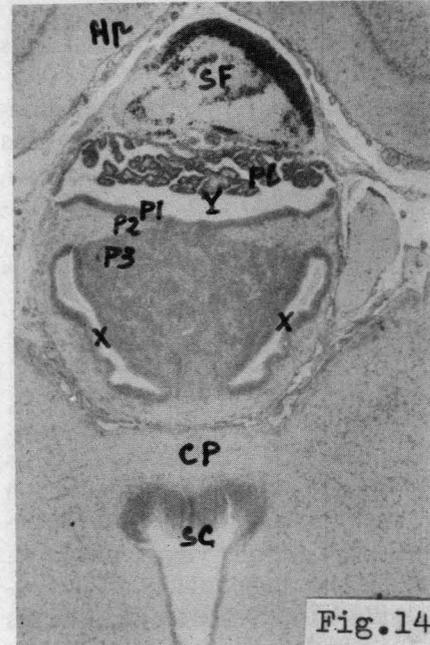


Fig.14

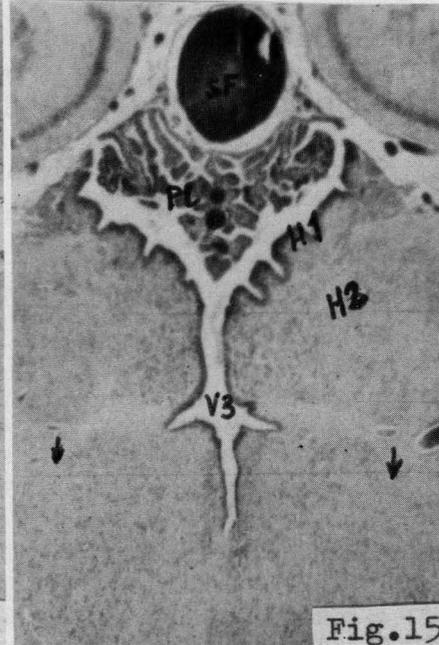


Fig.15

Fig. 12 (80x), F. gato term.
Fig. 14 (80x), Gato R.N.

Fig. 13 (500x), F. gato term.
Fig. 15 (80x), Gato R.N.

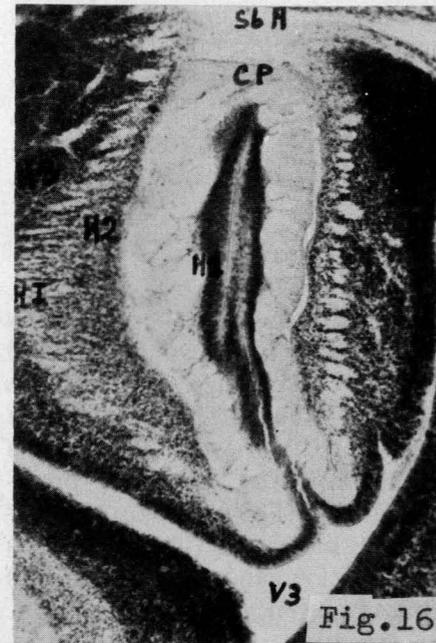


Fig.16



Fig.17

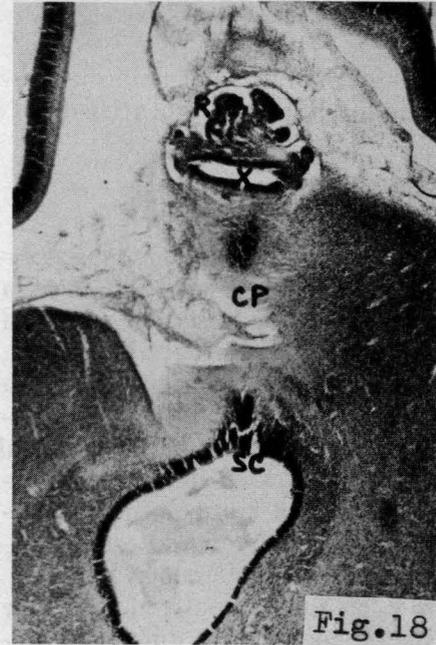


Fig.18



Fig.19

Fig. 16 (80x) E.H. 20 mm.
Fig. 18 (80x) E.H. 40 mm.

Fig. 17 (80x) E.H. 20 mm.
Fig. 19 (80x) E.H. 40 mm.

En el *embrión humano de 40 mm.* se aprecia el fondo de saco pineal primitivo (X) y las rosetas (R) epifisarias primordiales, igualmente se indica la comisura posterior (CP) y el órgano subcomisural (SC) un tanto artefactados. Mas rostralmente, el corte siguiente (fig. 19) ofrece los estratos habenuares (H1, H2, H3) así como abundante sustancia blanca, que desciende como velo medular talámico (VM). En estos embriones humanos podemos hacer énfasis de cómo destaca la sustancia blanca, centro de tractos de conexión.

Rata

En la rata adulta (fig. 20) apreciamos los mismos detalles señalados con las mismas siglas, que no es necesario repetir. No apreciando el cuerpo epifisario pero sí las aletas pineales (AP) que más hacia adelante (fig. 20) (AP) se van a continuar con la tenia habenuar (TH), que hacia adelante (fig. 22 TH) constituye un haz bien manifiesto, hasta que ya en el límite más anterior (fig. 23) se va a confundir (TH) con la formación reticular striodiagonal (FR) sobre el fornix (Fo) pudiendo apreciar también la comisura gris (GGr) y la luz del tercer ventrículo (V3). En este mismo panorama podemos considerar el órgano subfornical (SF) entre los plexos coroideos (PL) y el hipocampo (HP).

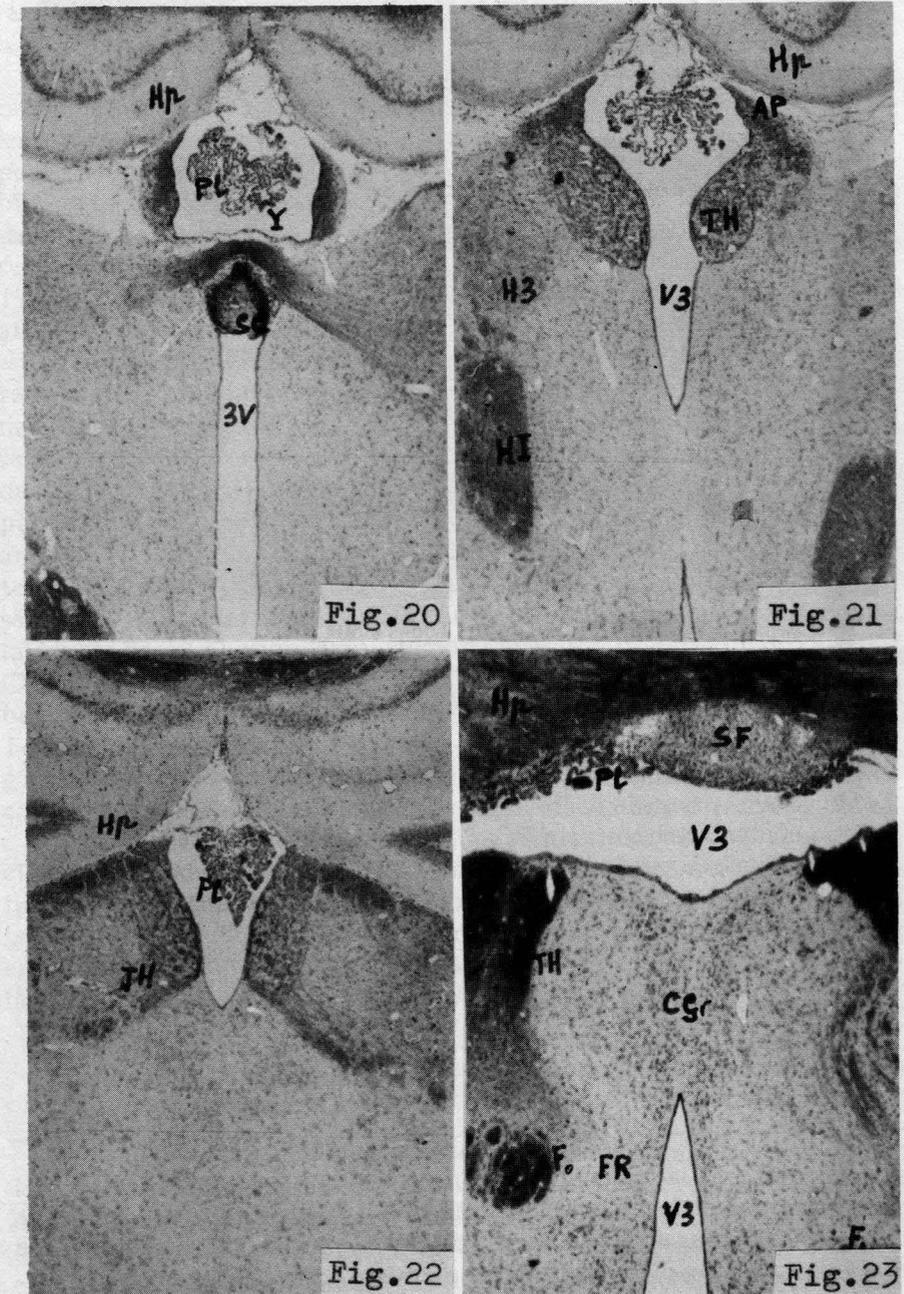
Ratón

El caso adulto que presentamos se limita a ratificar los mismos recesos señalados con las mismas siglas pero más intensamente acusados.

Selección de datos y discusión.

Las bibliografías disponibles sobre el desarrollo de los órganos pineales en los mamíferos proporcionan útiles datos descriptivos en cada especie. Sin embargo, al referir el desarrollo a los recesos y comisura posterior se establece un paralelo ontogénico y filogénico (Bargmann, 1943) útil para la orientación de este trabajo. A estos efectos interesa igualmente el criterio de Frauchiger (1963) sobre mecanismos inductores, y en concreto la capacidad contenida en el mesénquima primordial del dorso prosencefálico relacionada con la capacidad inductora del tejido paracordal. (Spemann, 1938), para influir en la organización y desarrollo del tránsito telencefálico (Lahoz, 1980). Siguiendo estas máximas encontramos muy útil establecer las siguientes referencias:

El desarrollo de la epifisis y habénula, en nuestro material, deriva de emigraciones seriadas a partir de una matriz ependimaria que emite acúmulos que se detienen a distancia de la zona originaria. Estos acúmulos son referidos en cada uno de los dos órganos indicados, en 3 estratos sucesivos que por parte de la pineal se señalan como P1, P2 y P3, mientras



Rata adulta. Todas a 80x.

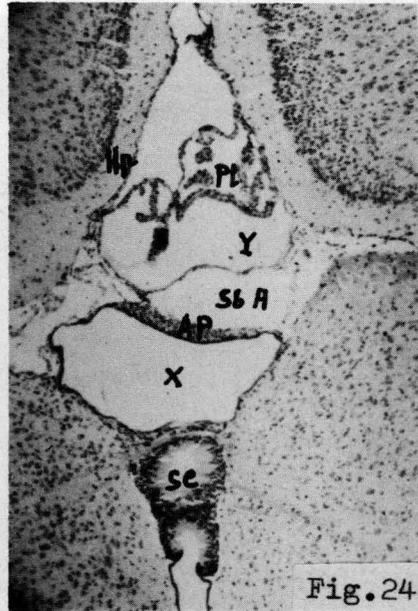


Fig. 24

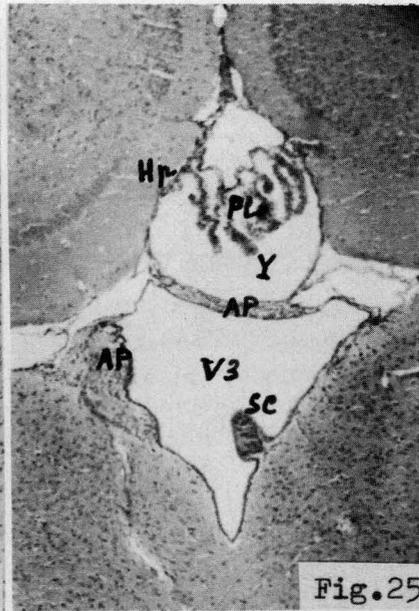


Fig. 25

Ratón adulto. Todas a 80x.

Leyenda común de las figuras

- | | |
|--|-----------------------------------|
| (As).— Haz aminérgico ascendente del locus ceruleus. | (P1, P2, P3).— Estratos pineales. |
| (AP).— Aletas pineales | (PL).— Plexos coroideos. |
| (CA).— Cisterna ambiens. | (R).— Rosetas. |
| (CGr).— Comisura gris. | (Rh).— Rafe mesencefálico. |
| (Col).— Colículos. | (SbA).— Espacio subaracnoideo. |
| (CP).— Comisura posterior. | (SC).— Organo subcomisural. |
| (CR).— Fibras comisurales residuales. | (SF).— Organo subfornical. |
| (Fo).— Fornix. | (TH).— Tenia habenular |
| (FR).— Formación Reticular. | (V3).— Ventriculo medio. |
| (H1, H2, y H3).— Estratos habenulares. | (V4).— 4.º ventriculo. |
| (HI).— Haz habénulointerpeduncular. | (VM).— Velo Medular Talámico. |
| (Hp).— Hipocampo. | (X, Y).— Recesos ventriculares. |
| | (Z).— Fibrillas nerviosas. |

que por parte de la habénula existen otros tres estratos, H1, H2, y H3; estos estratos celulares están separados por tejido flojo, rico en fibras nerviosas derivadas de la comisura posterior. A todo esto puede referirse el órgano subcomisural y las aletas pineales, que resultan engrosamientos del epéndimo más dorsal del 3^{er} ventrículo, verdadera matriz de los órganos de nuestro estudio.

El crecimiento epifisario es seguido en el gato y en el hombre, en forma de *rosetas* proliferantes, que como ya indicó Holmes (1957) en la

rata, constituyen una matriz profunda que va dando el parénquima celular envolvente que integrará los pinealocitos del adulto.

Al referirnos a los *drenajes epifisarios*, interesaron las ranuras subaracnoideas que alrededor de la epíffisis alfuyen a la cisterna ambiens. Tales drenajes y espacios son más acusados en la rata, que ofrece a este respecto abundante bibliografía. También nos interesó el ratón, que ofrece bibliografía escasa al respecto. Los espacios referidos a recesos y cisternas de la zona son tratados en la rata con cierto detalle, sobre todo sus relaciones con los pinealocitos en desarrollo (Gardner, 1949, Quay 1964, Clabough 1973, etc). En nuestro trabajo referimos este material al estudiado en gato y humano.

Al referirnos a las *conexiones nerviosas pineales y habenulares*, interesa la comisura blanca posterior como primordium de todos los tractos nacientes; comisura que se extiende bajo el techo pineal como manto residual y que a su vez confluye lateralmente hacia la habénula en abundancia. De allí parten emisiones fasciculares; unas descendentes periependimarias que se confunden con las ascendentes clásicas del sistema aminérgico de locus ceruleus (Dahlstrom y col. 1966); otras descendentes habénulointerpedunculares clásicas alcanzan los núcleos del rafe mesencefálico (Escolar y col. 1979); otras difundidas por el velo medular talámico hacia el subtálamo, demostradas por la peroxidasa (Escolar Castellón, J. de D. y col. 1981) y otros por fin, a lo largo de la tenia habenular hasta la encrucijada reticular striodiagonal (Escolar y col. 1971). Todo ello, sin olvidar fibrillas nerviosas ortosimpáticas que desde el ganglio cervical superior caminarán periarterialmente hacia los plexos coroideos hasta la epíffisis (Gardner 1953, Machado y col. 1968, 1971).

Esta profusión de fascículos y tractos nerviosos es muy acusada en el material de desarrollo de gato, y más aún en el humano que hemos estudiado. En cambio, es escasa en la rata y ratón, lo que hace pensar que las vías de influencia predominan en cuanto a las conexiones nerviosas en el primer grupo indicado, mientras que en el segundo grupo dominan las vías de drenaje subaracnoideo y ventricular.

Consideraciones

No puede evitarse el sugerir integraciones funcionales unitarias con los conocimientos acumulados. Por ello interesa ante todo la producción de melatonina por radiaciones luminosas y térmicas, referidas sobre todo a los vertebrados inferiores, peces, anfibios y reptiles, tan debatido en bibliografías. Todo ello ofrece cierta base para mecanismos circadianos que producen cíclicamente algunas sustancias como la serotonina y sus principios fundamentales útiles en la circulación capilar. Así y todo constituye fundamentos de mecanismos rítmicos en metabolismo basal, sobre la temperatura y metabolismo general, con tantas derivaciones

en estudio; en la misma acción genital tan señalada (Reiter, R. J. desde 1967 hasta 1978, etc., etc.), como tantos otros autores siguen ocupados. Las zonas de influencia inductora desde el mesénquima primordial (Frauchiger, 1963); la organización a base de emigraciones estratificadas en la epífisis y habénula; los drenajes y los tractos nerviosos, en fin, serían los medios o caminos de actuación circadiana sobre los sustratos nerviosos adyacentes que pudieran corresponder.

Resumen

La estratificación emigratoria de la pineal y habénula, a partir de matrices ependimarias junto al órgano subcomisural y plexos coroideos, es relacionada aquí, con los drenajes subaracnoideos y ventriculares, así como con los tractos nerviosos en desarrollo desde la comisura posterior, como vías de actuación.

Summary

The stratum of migration of both pineal gland and habenula from ependymary matrix next to the subcommissural organ and plexus choroideus is related with the subaracnoidean and ventricular drainage, as well as with the nervous tracts in development from the dorsale commissure.

Zusammenfassung

Die epändigäre Matrix, die an dem subkomisuralen Organ und Plexus choroideus angeschlossen sind, erzeugen in einer bestimmten Anordnung Migrationen, um die pineale und habenuläre Organen zu bilden. Solche Migrationen werden mit den subaracnoideus und ventriculäre Liquor in Bezug gebracht, ebenso auch mit den nerven Trakten, die während der Entwicklung aus der dorsalen weissen Komisur abtammen.

Resumé

L'estratification migratoire de la glande pineale et de l'habénule à partir des matrices ependimaires a côté de l'organe subcommissurel et plexus choroïdes est rapporté ici avec les drainages subaracnoïdeus et ventriculaires de même qui avec les éléments nerveux in développement dès la commissure postérieure.

Bibliografía

- ARENDR, J., WETTERBERG, L., HEYDEN, T., SIZONENKO, P. C., PAUNIER, L., (1977): Radioimmunoassay of melatonin: human serum and cerebrospinal fluid. *Hormone Res.* 8, 65-75.
- BARGMANN, W., (1943): Die Epiphysis cerebri. In: *Hdb. Mikrosk. Anat. Mensch.*, Bd. VI, 4 pp. 309-502. Hrsg. W.w. Möllendorf. Berlin: Springer.

- CLABOUGH, J. W., (1973): Cytological aspects of pineal development in rats and hamsters. *Amer. J. Anat.*, 137, 215-230.
- DAHLLSTROM, A., K. FUXE, and N. A. HILLARP, (1966): Demonstration and Mapping out of central DA, NA, and SHT Neuronsystems and their reactions psychopharmacia. *"Farmacol. Rev."* 18: 727-741.
- ESCOLAR, J. y J. L. ESCOLAR CASTELLON, (1971): Die Organization der F. R. zwischen Striopallidum und Diagonalband in Beziehung zur experimentellen Disquinesien, 65, *Vers. anat. Ges. Wurtzburg. Verhand. anat. Ges.* p. 129-136.
- ESCOLAR, J.; J. L., ESCOLAR CASTELLON und F. OROZCO, (1979): Die Area mesencephalica an der Raphe und ihre Bedeutung (Eine stereometrische Rekonstruktion bei der Katze. *Anat. Anz.* 145, 498-507.
- ESCOLAR CASTELLON, J. de D.; ESCOLAR CASTELLON, M. A. y MARTINEZ MILLAN, L. (1981): Trazadores referibles a zonas yuxtaependimarias de significado vital. *"An. Anat."* 30, 151-163.
- FEVRE, M.; SEGEL, T.; MARKS, J. F., BOYAR, R.M. (1978): LH and melatonin secretion patterns in pubertal boys. *J. clin. Endocr.* 47, 1.383-1.386.
- FRAUCHIGER, E. (1963): Altes und Neuere über die Zirbeldrüse (Epiphysis cerebri). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 105, 183-194.
- GARDNER, J. H. (1953): Innervation of pineal gland in hooded rat. *J. Comp. Neurol.* 99, 319-339.
- GARDNER, J. H., (1949): Development of the pineal body in the hooded rat. *Anat. Rec.* 103, 538-539.
- HOLMES, R. L. (1957): Iris reactions to homo and auto-grafts of pineal tissue in rats and rabbits. *Anat. Rec.* 127, 173-185.
- LAHOZ GIMENO, M. (1980): Aportación al significado de los centros cerebrales derivados de la encrucijada telendiencefálica. *"An. Anat."* 29, 525-551.
- MACHADO, A. B. M., LEMOS, V. P. J. (1971): Histochemical evidence for a cholinergic sympathetic innervation of the rat pineal body. *J. neuro. visc. Rel.* 32, 104-111.
- MACHADO, A.B.M.; MACHADO, C.R.S.; WRAGG, L. E. (1968): Catecholamines and granular vesicles in adrenergic axons of the developing pineal body of the rat. *Experientia (Basel)* 24, 464-465.
- MATTHEWS, C. D.; KENNAWAY, D.J.; FRITH, R.G.; PHILLIPOU, G.; LE CORNU, A.; SEAMARK, R.F. (1977): Plasma melatonin values in man and some domestic animals: initial observation on the effects of pregnancy in man and pinealectomy in sheep. *J. Endocr.* 73, 418-428.
- MOLERO RUIZ, C. (1979): Aportaciones a la filogenia y significado del striopallidum, epitalamo y corteza cerebral, *An. Anat.*, 28, 643-673.
- PELHAM, R. W.; VAUGHAN, G. M.; SANDOCK, K. L.; VAUGHAN, M. K. (1973): Twenty four hour cycle of a melatonin like substance in the plasma of human males. *J. clin. Endocr.* 37, 341-344
- QUAY, W.B. (1964 a): Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxyindole-3-acetic acid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 115, 710-713.
- QUAY, W.B. (1964): Circadian and estrous rhythms in pineal and brain serotonin. *Progr. Brain Res.* 8, 61-63.
- REITER, R.J. (1967): The effect of pineal grafts, pinealectomy and denervation of the pineal gland on the reproductive organs of male hamsters. *Neuroendocrinology* 2, 138-146.

REITER, R. J., RUDEEN, P. K., PHILO, R. C. (1978): Influence of chronic melatonin availability on the reproductive quiescent period in male hamsters exposed to natural photoperiods during the winter months. *Curr. Sutd. Hypothal. Function* 2, 175-182.

SPEMANN, H. (1938): *Embryonic Development and Induction*. Yale University Press, New Haven. Connecticut.

VAUGHAN, M. K.; VAUGHAN, G. M.; BLASK, D. E.; BARNETT, M.P.; REITER, R. J.. (1976): Arginine vasotocin: Structure-activity relationships and influence on gonadal growth and function. *Amer. Zoologist*. 16, 25-34.

Dr. M. LAHOZ

Prof. Ayudante
 Depto. de Anatomía
 Facultad Medicina-Universidad
 Zaragoza

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA DISTRIBUCION DE NEUROTRANSMISORES EN LA VIA CORTICO-COLICULAR Y TECTO-TALAMICA. ⁽¹⁾

Por

CARLOS MATUTE ALMAU

EN la red de conexiones del sistema nervioso central son los axones de las células nerviosas los que fundamentalmente llevan a cabo la comunicación entre los distintos elementos neuronales. El axón conduce los impulsos nerviosos de una neurona a otra transmitiendo así la información temporo-espacial elaborada en el tejido nervioso. Aunque en algunos casos la conexión entre las neuronas tiene lugar a través de sinapsis eléctricas, son principalmente las uniones o sinapsis químicas las encargadas de unir los distintos elementos neuronales. Concretamente en la parte presináptica de estas sinapsis tiene lugar la liberación de un transmisor que mediará el paso de los impulsos nerviosos a la parte post-sináptica de la unión neuronal.

Las conexiones nerviosas se han venido estudiando mediante métodos ya clásicos como el de Marchi, Nauta y variantes, que han posibilitado visualizar vías y regiones terminales del tejido nervioso. Pero el cúmulo de conocimientos electrofisiológicos obtenidos mediante sofisticadas técnicas de registro intracelular han exigido que en el estudio de una vía nerviosa se integren datos no sólo sobre su origen y terminación sino sobre la morfología de los somas neuronales origen de la vía, y cuando sea posible, estudio de las arborizaciones dendríticas. Estos datos pueden obtenerse aplicando técnicas recientes de trazadores enzimáticos o trititados que casi siempre son moléculas de tamaño medio o pequeño.

El descubrimiento de los neurotransmisores, su localización morfológica así como la dinámica de su transporte exige igualmente la carac-

(1) Resumen de la Tesis Doctoral realizada en el Departamento Anatómico de la Facultad de Medicina de Zaragoza en coordinación con el C.S.I.C. y dirigida por el Dr. L. Martínez Millán. Juzgada en Zaragoza el 2 de Julio de 1982, calificada de Sobresaliente "Cum Laude".

Tribunal. Prof. J. Escolar García (presidente), Profs. Drs. J. Bueno, A. Piñero, F. Doñate (vocales) y Dr. L. Martínez-Millán (secretario).

terización de las vías nerviosas según el neurotransmisor que utilicen para su funcionalismo.

El sistema nervioso visual tan accesible a la experimentación y sobre el que se conocen abundantes datos morfo-fisiológicos permite caracterizar algunas de sus vías según los criterios morfoquímicos acabados de señalar. El techo óptico es una parte del sistema visual que ofrece la máxima riqueza de conexiones dentro de este sistema, algunas de las cuales son ya bien conocidas. La descripción de otras nuevas me ha movido a llevar a cabo el presente trabajo de experimentación que lo presento como Tesis Doctoral con el título de: "Estudio experimental de la distribución de neurotransmisores en la vía cortico-colicular y tecto-geniculada".

Antecedentes bibliográficos

Desde su introducción en 1971 (KRISTENSSON y Col., 1971; LAVAIL, 1972), el uso del transporte axonal retrógrado de trazadores macromoleculares, como la peroxidasa de rábano, se conoce como un método sensible para la identificación de los somas origen de los axones que proyectan a un lugar determinado dentro del sistema nervioso central y periférico. La posterior demostración de que la peroxidasa es transportada por los axones anterógradamente (LYNCH, y Col., 1974; LAVAIL y LAVAIL, 1974), y que puede detectarse si el procesado histoquímico es óptimo, extendió todavía más la utilidad de esta técnica.

Cuando se inyecta peroxidasa sin traumas en el tejido nervioso es captada principalmente por los terminales sinápticos mediante un mecanismo de pinocitosis (TURNER y HARRIS, 1974). Con estudios de microscopía electrónica se ha demostrado que tras la inyección la peroxidasa aparece sucesivamente en vesículas, sacos membranosos, túbulos y cuerpos multivesiculares o densos, desapareciendo de estos elementos más tarde. La captación por los terminales está relacionada directamente con su actividad sináptica (HOLIZMAN 1977), lo que explica que se reduzca al inhibirse dicha actividad eliminando una entrada excitadora (SINGER y Col., 1977) y que se incremente con estimulación.

El transporte retrógrado parece depender de la integridad de los microtúbulos, ya que los agentes que los bloquean, tal como la colchicina, impiden el movimiento de la peroxidasa hacia el soma (LAVAIL y LAVAIL, 1974). La velocidad de este transporte se calcula del orden de 70-120 milímetros/día (HANSSON 1973). Las vesículas, sacos y túbulos cargados de peroxidasa llegan a la región perinuclear y se acumulan durante unos 3 días a partir de los cuales empiezan a degradarse por acción de los lisosomas (TURNER y HARRIS, 1974). Una pequeña parte se transporta a las neuronas adyacentes.

El método que más se ha utilizado para poner de manifiesto esta enzima una vez inyectado en tejido nervioso, es el de GRAHAM y KAR-

NOVSKY (1966), que requiere como substrato la 3,3 dianimobencidina tetrahidrocloreto en la reacción histoquímica, y proporciona un color marrón de intensidad variable en relación lineal con la cantidad de actividad enzimática existente en el tejido (STREEFKERK y VON DER PLOEG, 1973). Posteriormente se introdujeron modificaciones al método haciéndolo más sensible (ADAMS, 1977 MALGREM y OLSSON, 1978).

El uso de la 3,3 diaminobencidina tetrahidrocloreto como cromógeno para el revelado histoquímico de la peroxidasa forma un compuesto que es osmiofílico y por consiguiente se puede visualizar al microscopio electrónico y estudiar la ultraestructura y relaciones sinápticas de las neuronas que han resultado marcadas retrógradamente. Así, en el gato, se identificaron ultraestructuralmente las neuronas del geniculado que envían a la corteza visual (WINFIELD, 1979), y las motoneuronas e interneuronas del núcleo abducens (SPENCER y STERLING, 1977).

La inyección de pequeñas cantidades de leucina o prolina tritiada en el sistema nervioso central, ha conseguido marcar haces de fibras del tracto óptico, del cuerpo caloso y de la comisura ventral del hipocampo (COWAN y Col., 1972; GOTTLIEB y COWAN, 1973; SWANSON y Col., 1974), las conexiones cortico-corticales del mono (MARTINEZ MILLAN y HOLLANDER, 1975) y topografiar la conexión cortico-geniculada del macaco (HOLLANDER y MARTINEZ MILLAN, 1975).

Más recientemente, HUNT y KUNZLE (1976), utilizaron el transporte bidireccional de la adenosina tritiada para el estudio de las conexiones nerviosas, apuntando su posible utilidad como marcador retrógrado en determinadas vías del sistema visual. Dado que la adenosina se transporta anterógrada, retrógradamente y además atraviesa la sinapsis (WISE y Col. 1978) su empleo puede resultar problemático en conexiones recíprocas. REPERANT y Col. (1980) estudiaron las aferencias de la retina en la serpiente *vipera apis* y los resultados obtenidos fueron coherentes con los datos de la peroxidasa.

Los terminales nerviosos presentan mecanismos de alta afinidad que captan los compuestos que supuestamente actúan como neurotransmisores (IVERSEN, 1971; SNYDER y Col., 1970 y 1973). Esta captación parece ocurrir selectivamente en aquellas neuronas que producen y liberan el transmisor a la vez que se almacena para su posterior reutilización (IVERSEN, 1971). Este fenómeno de captación específica supone la base para un método simple y sensible para el trazado de vías nerviosas identificando el transmisor que fisiológicamente contienen.

Cuando se inyectan los neurotransmisores marcados con tritio a concentración elevada se observa un claro marcado de algunos de los somas cuyo axón acaba en la zona de inyección, lo que hace suponer que tras la captación específica hay un transporte retrógrado hasta el soma. STREIT (1980) y CUENOD y Col. (1982) han propuesto un método

para la identificación de algunas vías y su neurotransmisor en base al transporte retrógrado de éste. El método consiste en la microinyección de transmisor marcado radioactivamente, o de una molécula relacionada con él, en un área del sistema nervioso. Los terminales axónicos que emplean el transmisor inyectándolo acumulan y transportan retrógradamente hacia el soma donde puede visualizarse por autorradiografía.

Esta técnica ha sido utilizada con éxito para neurotransmisores tales como el glutamato y aspartato en sistemas cortico-fugales (STREIT, 1980; BAUGHMAN y GILBERT, 1981; RUSTIONI y CUENOD, 1982), y la proyección retinotectal de la paloma (BEAUDET y COL., 1981). En la paloma, la vía glicinérgica desde el núcleo subtectal del istmo al colículo superior se marca retrógradamente con la inyección de glicina tritiada en esta última estructura (HUNT y Col., 1977; STREIT y Col., 1980), mientras que la parte presumiblemente gabaérgica de la misma conexión se marca retrógradamente con GABA (HUNT y Col., 1977). Igualmente se ha demostrado la existencia de transporte retrógrado en el sistema estriado-nigral tras inyectar GABA en la sustancia negra (STREIT, 1980), en el sistema rafe-bulbo olfatorio con la serotonina inyectada en este último (ARANEDA y Col., 1980), y en la vía nigro-estriada con dopamina administrada en el estriado (STREIT, 1980).

El GABA es el primer aminoácido que ha mostrado características de neurotransmisor en el sistema nervioso de vertebrados e invertebrados. La amplia distribución neuronal del mismo junto con los datos neurofisiológicos de su acción sugieren que las neuronas que liberan GABA juegan un papel clave en prácticamente todos los niveles de la función nerviosa. En el Colículo superior, el GABA parece jugar un papel importante como transmisor, puesto que en esta estructura son muy altas la actividad de la glutámico-decarboxilasa, así como la concentración y la captación mediante elevada afinidad del GABA (OKADA 1976; KARLSEN y FONNUM 1978; RANNEY MIZE y Col. 1981).

El ácido glutámico parece ser un importante neurotransmisor de las conexiones cortico-fugales (KARLSEN y FONNUM, 1978). Estos autores han demostrado que tras la ablación del cortex visual el nivel de L-glutámico se reducía en un 32 % en el geniculado lateral dorsal y un 17 % en el colículo superior ipsilateral, y que la captación por alta afinidad del D-aspartico y L-glutámico disminuía en torno al 50 % en ambas estructuras subcorticales. En este mismo estudio comprobaron que el L-aspartico y L-glutámico comparten el mismo mecanismo de captación.

El colículo superior ofrece conexiones aferentes y eferentes que han sido objeto de multitud de estudios en una amplia serie de especies filogenéticas. En los peces, CAJAL (1904) estudió los tipos celulares de esta estructura y los agrupó en 10 capas, utilizando una terminología que se ha conservado fundamentalmente en el resto de las especies. En el hombre esta estructura se ha reducido notablemente de tamaño y sirve

primariamente como centro relacionado con los movimientos oculares (TRUEX y CARPENTER 1969).

GIOLLI y GUTHRIE (1969) observaron en el conejo que el colículo superior recibe una gran mayoría de los aferentes retinianos del lado opuesto en comparación con las aferencias ipsilaterales. En el quiasma óptico tiene lugar un cruzamiento del 90 al 95 % de las fibras ópticas de un lado al opuesto. A nivel colicular se superponen las aferencias ipsi y contralaterales. Las ipsilaterales terminan en una banda lateral a nivel estrato griseo superficial.

Estos mismos autores, estudiaron la organización de la proyección de las áreas visuales I y II sobre el colículo superior del conejo, observando que las organizaciones retinotópicas de las áreas visuales I y II se conservan en las proyecciones desde estas áreas al colículo. Esta proyección tiene su origen en la capa V, fundamentalmente, y en la IV (SWADLOW y WEYAND 1981). La velocidad de conducción de los axones de esta conexión cortico-tectal es rápida, al contrario que ocurre con las proyecciones del área visual II y al geniculado lateral (SWADLOW y WEYAND 1981). Estos autores también demostraron que al menos un tercio de los axones cortico-tectales proyectan una colateral al tálamo. Tanto las proyecciones corticales como las retinianas al colículo superior se limitan al estrato zonal, estrato griseo superficial y estrato óptico.

En un estudio autorradiográfico de las proyecciones eferentes del colículo superior del gato, GRAHAM (1977) señaló que desde el estrato gris superficial se emiten axones hasta el núcleo parabigeminal, núcleo del tracto óptico y núcleo pretectal olivar; a la lámina C del núcleo geniculado lateral dorsal, a la porción magnocelular del núcleo geniculado lateral ventral y a la porción magnocelular del núcleo posterior del tálamo.

En la tupaia glis. GRAHAM y CASAGRANDE (1980) llevaron a cabo inyecciones de peroxidasa a nivel del núcleo geniculado lateral y del núcleo pulvinar. Los somas retrógradamente marcados que enviaban sus conexiones al geniculado lateral se localizaban en los dos tercios superiores del estrato gris superficial, y los que las envían al pulvinar se sitúan en el tercio inferior de este estrato. En un estudio paralelo comparativo mediante impregnación argéntica tipo GOLGI vieron que las neuronas de los dos tercios superiores eran de somas pequeños con arborizaciones dendríticas estrechas y verticales, mientras que las del tercio inferior poseían somas mayores con arborizaciones dendríticas más amplias. Mediante evisceraciones oculares y lesiones del córtex visual observaron que la retina envía sus terminales a la parte superior del estrato griseo superficial y el córtex visual lo hace a la parte inferior de este mismo estrato.

Este estudio morfológico estaba basado en un trabajo neurofisiológico efectuado por ALBANO y Col. (1978). Estos autores hallaron que la distribución de los tamaños y tipos de los campos receptivos varía

según la profundidad dentro del estrato gris superficial del colículo superior del tupaia glis. En los dos tercios superiores de este estrato, la gran mayoría de las células son desiguales en respuesta a los estímulos estacionarios, poseen centros de campos receptivos pequeños y baja actividad espontánea, ofreciendo respuestas transitorias rápidas frente al comienzo y terminación de estímulos visuales estacionarios. Las células del tercio profundo poseían centros de campos receptivos amplios sin respuesta a estímulos estacionarios. Eran un grupo heterogéneo con cuatro clases, de las que, al menos dos, recibían impulsos de la retina.

Se han observado resultados similares a los de GRAHAM y CASABRANDE (1980) en la tupaia glis (ALBANO y Col., 1979), en el gato (KAWAMURA y Col., 1980), en el conejo (GRAHAM y BERMAN, 1981) y en el galápago senegalensis (RACZKOAWSKI y DIAMOND 1981).

Estudios electrofisiológicos en el conejo sugieren que el colículo superior envía fibras al geniculado lateral dorsal y es capaz de modular el mensaje neuronal retino-cortical a nivel del geniculado lateral dorsal (MOLOTCHNIKOFF y LACHAPELLE, 1980). Los resultados de estos autores reflejan dos efectos separados y opuestos del colículo superior en el geniculado lateral dorsal: la estimulación eléctrica del colículo superior incrementa la actividad de algunas células del geniculado lateral dorsal e inhibe a otras.

Los estudios comparativos del colículo superior se ven facilitados por una serie de datos comunes comprobados en diversas especies. En los mamíferos consta de al menos siete capas fibrosas y celulares alternantes (KANASEKI y SPRAGUE, 1974) divididas en superficiales y profundas, según datos fisiológicos y del comportamiento. Las capas superficiales responden a estímulos visuales, y las profundas también a estímulos somáticos, acústicos y multimodales (STEIN y ARIGBEDE 1972; CASAGRANDE y DIAMOND 1974; FINLAY y Col. 1971; entre otros).

Las aferentes a las capas superficiales provienen de la retina y córtex visual y núcleo parabigeminal (LATIES y SPRAGUE, 1968; VALVERDE, 1973; KAWAMURA y Col., 1974; GRAYBYEL, 1975 y 1976; HUBEL y Col., 1975; HARTING y GUILLERY, 1976; KONNO, 1979). En el conejo, las proyecciones al colículo superior desde el área estriada o visual I se distribuyen en el estrato gris superficial y estrato zonal (HOLLANDER y Col. 1979).

En el gato las conexiones eferentes de las capas superficiales se dirigen principalmente a los núcleos visuales del tálamo dorsal (geniculado lateral y pulvinar), mientras que las capas más profundas proyectan más ampliamente (GRAHAM 1977).

El pretectum ha sido considerado durante mucho tiempo como el centro óptico primario que media el reflejo pupilar a la luz (RANSON y MAGOUND 1933). Sin embargo, estudios recientes hacen suponer que

se trata de una de las áreas funcionales más importantes del sistema visual subcortical y que está implicado en una amplia variedad de respuestas visuales y de seguimiento de objetos (SPRAGUE y Col. 1970; HOFFMAN y SCHOPMANN 1975).

Las principales aferencias al pretectum parten de la retina (KANASEKI y SPRAGUE 1974), córtex cerebral (GAREY y Col. 1968; KAWAMURA y Col. 1974) y núcleo geniculado lateral ventral (GRAYBIEL 1974). Las conexiones eferentes del pretectum han sido estudiadas en el gato como degeneración (ITOH, 1977) demostrándose que el núcleo pulvinar del tálamo, el posterior lateral, el lateral dorsal y el geniculado lateral dorsal y ventral reciben axones de este centro, apareciendo también terminales degenerados en el colículo superior láminas II, III y IV. Mediante autorradiografía se precisó que el núcleo del tracto óptico envía axones al geniculado lateral dorsal del gato (GRAYBIEL y BERSON 1980). Inyectando peroxidasa se comprobó que neuronas de varios núcleos del complejo pretectal se envían a una misma estructura (WEBER y HARTING 1980). El complejo pretectal se divide en cinco partes: Núcleo pretectal anterior, Núcleo del tracto óptico, Núcleo pretectal olivar, Núcleo pretectal medial y Núcleo pretectal posterior (SCALIA, 1972).

Planteamiento del problema

En la revisión detallada de los antecedentes bibliográficos sobre la conectividad del tubérculo cuadrigémino anterior ó colículo superior se aprecia que faltan por precisar algunas de las conexiones que unen esta estructura con el núcleo geniculado lateral y núcleo pulvinar del tálamo. Igualmente, no son conocidos los sistemas de transmisores de estas vías. Las posibilidades técnicas disponibles nos permitieron intentar llenar algunas de estas lagunas. Para ello precisamos en principio utilizar marcadores de transporte retrógrado que se inyectaron en el geniculado lateral dorsal y ventral, así como en el núcleo pulvinar. Los dos marcadores que utilizamos en este estudio son el enzima peroxidasa, que es el habitual para los estudios de transporte retrógrado, y la adenosina tritiada que desde hace poco tiempo se viene utilizando con buenos resultados con la misma finalidad que la peroxidasa. Ambos marcadores se administraron en los núcleos talámicos citados y tras la supervivencia adecuada habían de ser detectados en la región tectal y pretectal a fin de conocer los somas neuronales origen de los axones que van hasta los lugares de inyección. El enzima peroxidasa se puso de manifiesto mediante el método histoquímico correspondiente y la adenosina con la técnica autorradiográfica para microscopía de luz.

Los posibles sistemas de neurotransmisores de la conexión que va desde el colículo superior al geniculado lateral dorsal se exploraron ad-

ministrándolos marcados en esta última estructura. Dados los antecedentes era aconsejable someter a examen los siguientes sistemas: GABA, dopamina, ácido aspártico y ácido glutámico, todos ellos marcados con tritio.

Debido a la particularidad que poseen estos neurotransmisores de ser transportados retrógradamente hasta los cuerpos neuronales de los que salen axones hacia el lugar de inyección, el material se procesó para la técnica de autorradiografía de microscopía de luz, a fin de ver el marcado en tálamo, pretectum y mesencéfalo, indicativo de neuronas pertenecientes a uno de los sistemas de neurotransmisores citados.

Una importante conexión que recibe el colículo superior, especialmente las capas superficiales del mismo, es la que viene de la corteza visual. En este trabajo me planteé localizar las neuronas origen de esta conexión, estudiar algunas características de su sinaptología y detectar algunos de los sistemas de neurotransmisores a los que pertenecen. Esto exige la inyección del marcador retrógrado peroxidasa a nivel de las capas superficiales del colículo superior y mediante la reacción histoquímica correspondiente poner de manifiesto las neuronas corticales que envían su axón al colículo superior. En algunos casos el material se procesó de forma que pudiera ser incluido en resinas sintéticas para su posterior estudio al microscopio electrónico. Por lo conocido sobre otras áreas corticales, las conexiones cortico-eferentes suelen ser glutamérgicas o aspartérgicas y fueron estos dos neurotransmisores marcados los que se inyectaron en el colículo superior para intentar localizar aquellas neuronas de la corteza visual retrógradamente marcadas. También se administró GABA tritiado, como control. Este último grupo de material fue procesado mediante la técnica de autorradiografía para microscopio de luz.

Material y métodos

El animal de experimentación utilizado es el conejo adulto ya que presentaba las estructuras encefálicas objeto de estudio con un tamaño adecuado.

El total de animales empleados fue de 93, que tenían un peso de 1 a 2 kg. y una edad entre los 2 y 3 meses.

La anestesia se llevó a cabo con la técnica de MONTERO y Col. (1977) que consiste en inyectar primero Ketolar subcutáneamente a razón de 40 mg/kg. de peso en la región cervical posterior; pasados 10 minutos se inyectó el uretano al 20 % en la cantidad de 0,75 gr/kg. de peso, por vía intraperitoneal.

La técnica de inyección consiste en introducir el extremo de una microjeringa HAMILTON de 1 microlitro en el tejido nervioso e inyectar lentamente con ayuda de una bomba hidráulica BRAUN durante 10-

15 minutos tras los cuales se deja sin extraer unos 5 minutos más con el fin de que haya una mejor absorción del marcador inyectado.

En la tabla I se presentan los tipos de inyecciones realizadas, cantidades, sobrevivencias y número de animales.

A continuación se detalla las distintas técnicas utilizadas, a saber, inyección de peroxidasa para microscopía de luz, inyección de peroxidasa para microscopía electrónica, inyección de adenosina y neurotransmisores.

TABLA I

Trazador	Lugar inyección	N.º animales	Cantidad inyectada	Sobrevivencia
Peroxidasa	L G N d	14	0,50 - 0,1 μ l al 30 %	16 h. - 48 h.
Adenosina	L G N d	6	0,1 μ l = 15 μ Ci	16 h. - 48 h.
Adenosina	L G N v	5	0,1 μ l = 15 μ Ci	16 h. - 48 h.
Adenosina	P u l	7	0,1 μ l = 15 μ Ci	16 h. - 48 h.
Glutámico	L G N d	4	0,1 μ l = 35 μ Ci	24 h.
Aspártico	L G N d	4	0,1 μ l = 35 μ Ci	24 h.
Dopamina	L G N d	4	0,1 μ l = 35 μ Ci	24 h.
GABA	L G N d	4	0,1 μ l = 35 μ Ci	24 h.
Peroxidasa	S C	11	0,4 μ l	48 h.
Peroxidasa M E	S C	4	0,8 μ l	48 h.
Glutámico	S C	14	0,3 μ l = 105 μ Ci	24 h.
Aspártico	S C	12	0,3 μ l = 105 μ Ci	24 h.
GABA	S C	4	0,3 μ l = 105 μ Ci	24 h.

A) Inyección de peroxidasa para microscopía de luz

Se inyectó peroxidasa Sigma tipo VI al 30 % en suero fisiológico más 2 % de DMSO que incrementa el marcado (KEEFER, 1978). La dosis, sobrevivencia y estructura inyectada se indica en la tabla I, mencionada anteriormente.

Tras la sobrevivencia oportuna se anestesia profundamente al animal y se perfunde percardiacamente con una solución que contiene paraformaldehído al 1 % y glutaraldehído al 2 % en tampón cacodilato 0,1 molar pH 7, 2 - 7,4. Antes de introducir esta solución fijadora se lava la sangre con suero fisiológico para evitar la presencia de hematíes que contienen peroxidasa endógena y pueden interferir los resultados. Las cantidades de solución de lavado y fijadora fueron de 200 cc. y 1 litro respectivamente por cada Kg. de peso.

Una vez fijado el tejido se extrae el encéfalo de la cavidad craneal y se tallan los bloques que se ponen en postfijación durante una noche en el mismo fijador empleando en la perfusión a 4.° C. Después se ponen un día en tampón cacodilato más sucrosa al 30 % para que al cortar posteriormente a congelación se evite la formación de cristales de hielo que podrían dañar el tejido. Se corta a congelación en criotomo Jung a 100 micras.

Para el proceso histoquímico de la peroxidasa se siguieron alternativamente dos métodos: ADAMS (1977), que colorea las neuronas marcada en negro, y el MALGREM-OLSSON (1978) que da un color marrón.

B) Inyección de peroxidasa para microscopía electrónica.

El procedimiento histoquímico es idéntico al mencionado para microscopía de luz. La única diferencia es la necesidad de usar el Vibrotomo Oxford para cortar los bloques de tejido en lugar del criotomo, evitando así daños a la ultraestructura.

Una vez revelada la localización de la peroxidasa, usando alternativamente uno de los dos métodos descritos, se seleccionan las neuronas con un marcado y se procesan para microscopía electrónica.

C) Material autorradiográfico.

Abarca todos los casos en los que se inyectó una de las siguientes sustancias manufacturadas por The Radiochemical Centre, Amersham:

- (2,5⁸ - ³H) Adenosine, 75 mCi/mmol (Adenosina)
- L - (G - ³H) Glutamic acid, 28 Ci/mmol (Glutámico)
- L - (2,3 - ³H) Aspartic acid, 12 Ci/mmol (Aspártico)
- 4-amino-n (2,3, ³H) butyric acid, 54 Ci/mmol (GABA)
- (ethylamine -1,2 - ³H) dopamine hydrochloride, 7 Ci/mmol (Dopamina).

El preparado comercial viene a concentración 1 m Ci/ml en agua etanol, por lo que se hace preciso evaporarlo en una cápsula con una atmósfera inerte de nitrógeno, rediluyendo posteriormente a la concentración deseada.

En la tabla I se precisan los lugares de inyección, concentraciones y sobrevivencias.

1.- Adenosina:

Tras la inyección y transcurrido el tiempo indicado como sobrevivencia, se perfundió al animal con formol neutro al 10 % a razón de un litro /Kg. de peso.

Se extrae el encéfalo y se ponen los bloques en postfijación durante al menos una semana, se incluyen en parafina y se procesan para autorradiografía según el método descrito por COWAN y Col. (1972).

2.- Inyección de neurotransmisores:

El proceso de este material es básicamente el mismo que el de la adenosina. Sin embargo, hay que hacer varias puntualizaciones.

Los neurotransmisores no se incorporan a las proteínas de las células nerviosas, lo que las hace muy difusibles al tratarse de moléculas muy pequeñas. Por ello es preciso emplear un fijador que preserve bien las membranas de las células nerviosas. Esto se consigue con una solución de glutaraldehído al 3,5 % en buffer cacodilato 0,1 M y pH 7,2 - 7,4 (WIKLUND y CUENOD, 1981). Por otra parte, la utilización de glutaraldehído hace que el tejido sea excesivamente duro y al cortarlo en el microtomo de parafina se resquebraje inutilizándolo para el estudio autorradiográfico. Esta dificultad se superó sustituyendo el benzoato de metilo y el benzol por el acetato de amilo en los últimos pasos previos a la inclusión en parafina definitiva. Así pues, sumergiendo los bloques en esta sustancia el tejido se hace más elástico y se corta sin dificultad.

Por último, parte del material se cortó a congelación a 30 micras (WIKLUND y CUENOD, 1981) y se montó sobre portas con líquido autorradiográfico (gelatina más cromoalum). Los portas con los cortes se dejaron secar en estufa a 37 C. y se deshidrataron en alcoholes sucesivos hasta 100, carboxilol y xilol, en donde estuvieron una noche. Después se realiza el proceso inverso hasta agua destilada. Con este tratamiento los cortes se hace más compactos, y por consiguiente más finos con lo que la emulsión autorradiográfica se distribuye de una forma más uniforme. En conjunto, el uso de cortes a congelación para autorradiografía hace más rápido todo el proceso pero los resultados obtenidos tienen un fondo considerablemente más alto.

Los preparados aptos para estudio se observaron en una lupa Wild estereoscópica, con cámara clara para dibujo y luz incidente o transmitida, en microscopio binocular Nikon y se fotografiaron con un fotomicroscopio II (Carl Zeis).

Resultados

1) Conexiones desde el colículo superior y núcleos pretectales hasta el geniculado lateral.

La peroxidasa inyectada en el núcleo geniculado lateral produjo marcado en algunos tractos axónicos, en neuronas de los núcleos pretectal posterior y pretectal anterior, y en el colículo superior. En los núcleos pretectales se distinguieron algunos somas neuronales marcados

que en el núcleo pretectal posterior tenían un campo dendrítico estrecho. En el colículo superior del mismo lado de inyección se encontraron neuronas marcadas en el estrato gris superficial. Las neuronas se distribuían dentro del estrato gris superficial y en mayor proporción en los dos tercios superiores del mismo presentando una arborización dendrítica estrecha y alargada en dirección perpendicular a la superficie colicular (Fig. 1). Las neuronas que se situaban en el tercio inferior del estrato gris superficial tenían una arborización dendrítica mucho más amplia y somas de mayor tamaño (Fig. 2).

Con objeto de corroborar y precisar los hallazgos obtenidos a partir de la peroxidasa se utilizó otro marcador de transporte retrógrado como es la adenosina tritiada. Inyectada en el núcleo geniculado lateral produjo un amplio marcado, que se puso de manifiesto tras el revelado autorradiográfico, en los núcleos pretectal anterior, pretectal posterior y núcleo del tracto óptico, y en neuronas del colículo superior. En los núcleos pretectales las neuronas marcadas eran pocas, y el fondo que las rodeaba elevado debido sobretodo a la proximidad del lugar de inyección. En el colículo superior los somas de las neuronas que contenían adenosina se repartían por todo el estrato gris superficial, fundamentalmente la parte superior del mismo. Las neuronas que se situaban en los dos tercios superiores de dicho estrato presentaban una arborización dendrítica estrecha y orientada perpendicularmente a la superficie colicular (Fig. 3), mientras que las del tercio inferior ofrecían un árbol dendrítico más amplio (Fig. 4).

De los datos obtenidos en el material de peroxidasa y adenosina se deduce:

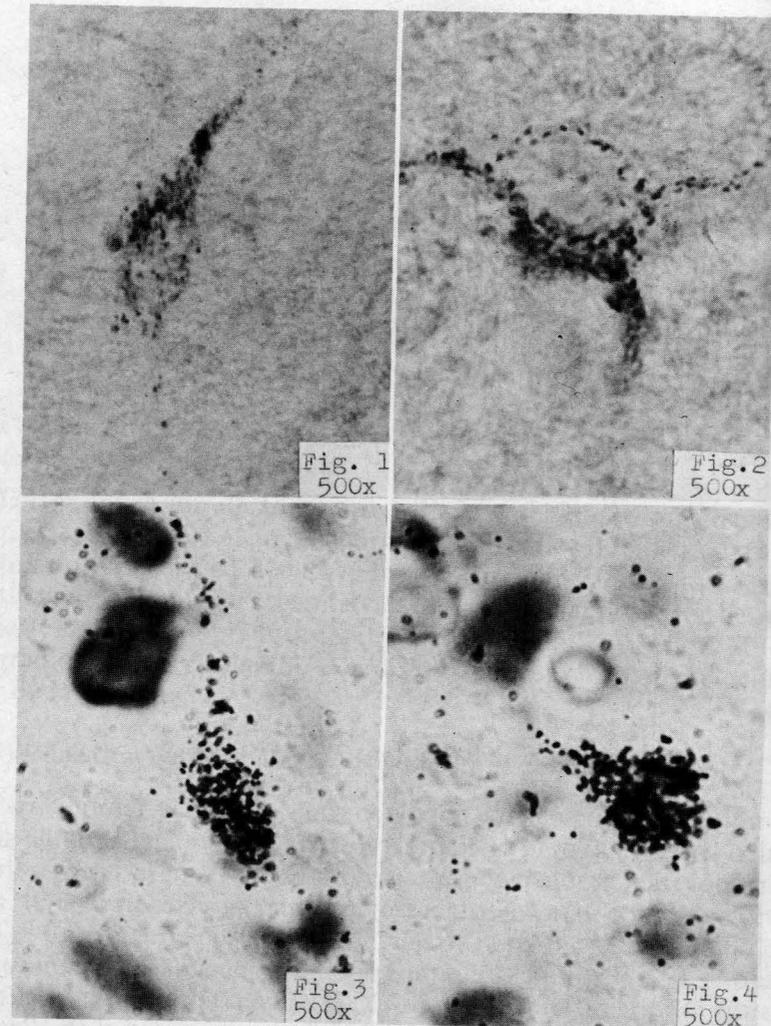
a) La presencia de una organización topográfica de la conexión colículo-geniculada. Esta topografía viene representada en el esquema de la figura 5 en donde vemos que los somas de las neuronas situadas medialmente en la superficie colicular envían su axón a la parte más dorsal del geniculado lateral dorsal, los somas de la zona colicular intermedia a la parte latero-medial, y los más laterales a la parte inferior del geniculado lateral dorsal y al geniculado lateral ventral. Aparecen también dos áreas de intersección.

b) Los somas origen de la conexión colículo-geniculada se sitúan principalmente en los dos tercios superiores del estrato gris superficial del colículo superior.

c) Algunas células de los núcleos pretectal posterior, pretectal anterior y del tracto óptico envían su axón al geniculado lateral.

2) Inyección de neurotransmisores en el núcleo geniculado lateral dorsal.

Una vez precisada la conexión colículo-geniculada se exploraron los posibles sistemas de neurotransmisores presentes en dicha vía. Para ello



se inyectaron alternativamente ácido glutámico, ácido aspártico, GABA y dopamina en el núcleo geniculado lateral dorsal, observándose transporte retrógrado en neuronas del estrato gris superficial solamente cuando la inyección fue de dopamina.

En la figura 6 se esquematiza en una reconstrucción seriada el lugar de inyección y la distribución de las neuronas coliculares que transportaron retrógradamente la dopamina administrada en el geniculado lateral dorsal. Estas neuronas se ubicaban en la parte intermedio-lateral de la superficie colicular, dentro del estrato gris superficial, y eran muy inferiores en número a las aparecidas al emplear como marcador la peroxidasa y la adenosina, lo que favorece la idea de una especificidad en el

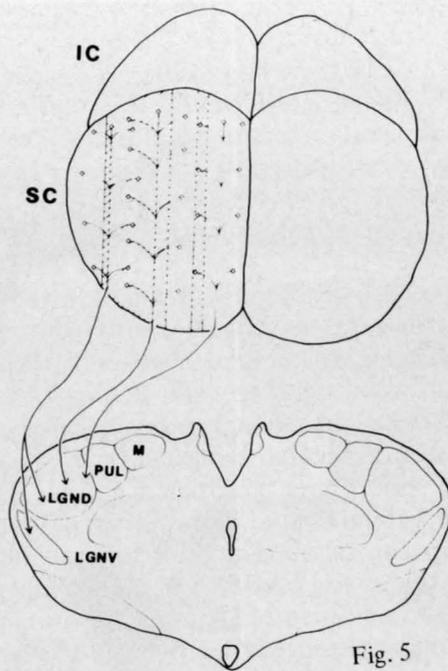


Fig. 5

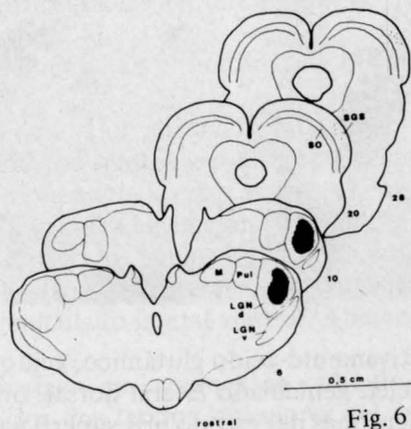
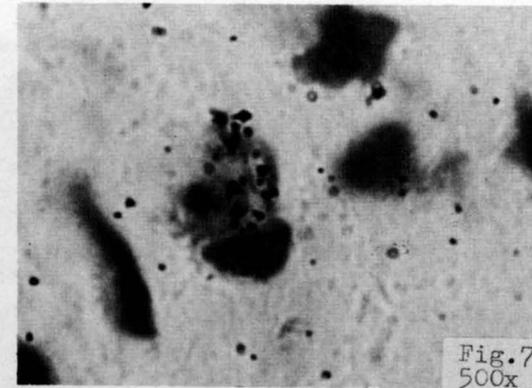


Fig. 6

transporte. En la figura 7 se presenta una neurona que transportó retrógradamente la dopamina. Los vasos próximos a las neuronas afectadas por el marcado de la dopamina no contenían puntos autorradiográficos, lo que excluye la posibilidad del transporte por vía sanguínea. En algunas ocasiones las células gliales satélites de neuronas coliculares marcadas también se vieron afectadas por este marcado, pudiendo deberse a la participación de la glía en el proceso de catabolización de la dopamina.



3) Conexiones desde el colículo superior y núcleos pretecales hasta el núcleo pulvinar del tálamo.

Tras la inyección de adenosina tritiada en el núcleo pulvinar del tálamo se encontraron algunas neuronas pretecales que contenían puntado autorradiográfico debido al transporte retrógrado. Estas neuronas se situaban en el núcleo pretecal anterior, pretecal posterior, pretecal medial y del tracto óptico, y también en el colículo superior. El fondo autorradiográfico era elevado debido a la proximidad del pretecal al lugar de inyección.

4) Conexión desde el córtex visual hasta el colículo superior.

Para abordar el estudio de la conexión cortico-colicular se comenzó con la administración del marcador retrógrado peroxidasa en el colículo superior en varias inyecciones próximas produciéndose marcado en neuronas de la corteza visual, auditiva y somatosensorial, como se representa en el esquema de cortes parasagitales de la figura 8. En un dibujo obtenido mediante la cámara clara de un microscopio (Fig. 9) se observa como las neuronas que envían su axón al colículo superior se sitúan en la capa V de la corteza cerebral, y algunas de ellas en la IV.

En cortes semifinos de una micra pudo caracterizarse de una forma más precisa la estructura y tipo de marcado de las neuronas corticales que transportaron la peroxidasa desde el colículo superior. La figura 10 muestra una neurona piramidal con varias de sus dendritas, una parte del axón, el núcleo, que carece de marcado, y el soma con abundantes gránulos de peroxidasa.

De las neuronas de la corteza visual que contenían mayor cantidad de peroxidasa se seleccionaron para el estudio al microscopio electrónico aquellas que registraban mejor apariencia al microscopio de luz. El dibujo de la figura 11 corresponde a una de estas neuronas en la que pudo seguirse su dendrita apical hasta las capas más superficiales del córtex.

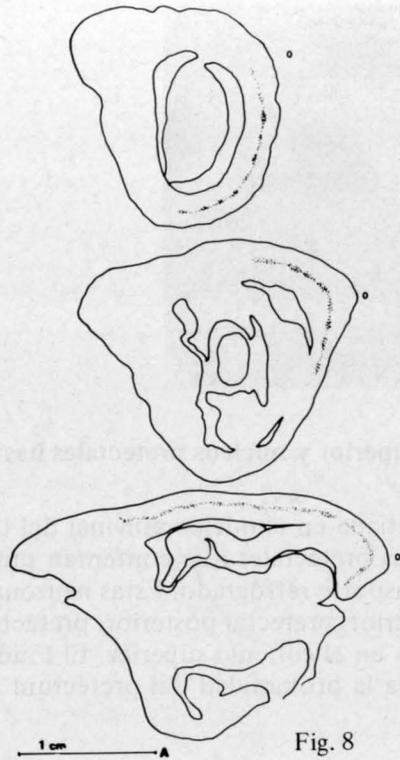


Fig. 8

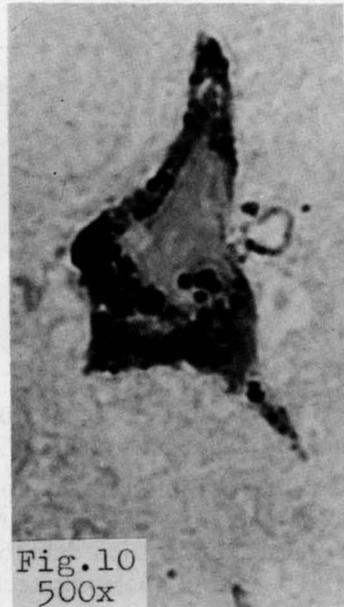


Fig. 10
500x

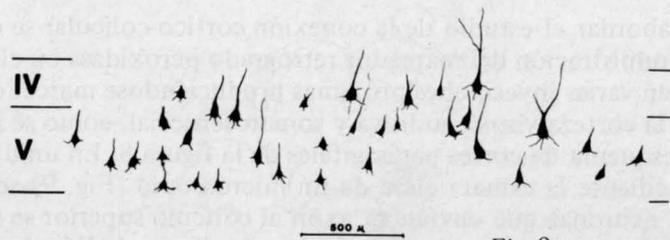


Fig. 9

tex visual, una colateral de la misma, unas cuantas dendritas basales y una porción del axón. En un corte semifino (Fig. 12) la neurona ofrecía este aspecto con la colateral de la dendrita apical y con algunas porciones de las dendritas basales. En un corte ultrafino posterior esta misma neurona daba al microscopio electrónico a 2.000 aumentos la imagen de la figura 13, donde se aprecian las partes proximales de dos dendritas basales, el segmento inicial del axón, núcleo y nucleolo, y granos de peroxidasa sobre un fondo difuso. A 30.000 aumentos se pudieron ver las características de algunos de los terminales axónicos que formaban sinapsis con las dendritas basales (Fig. 14, que amplía el recuadro 1 de la

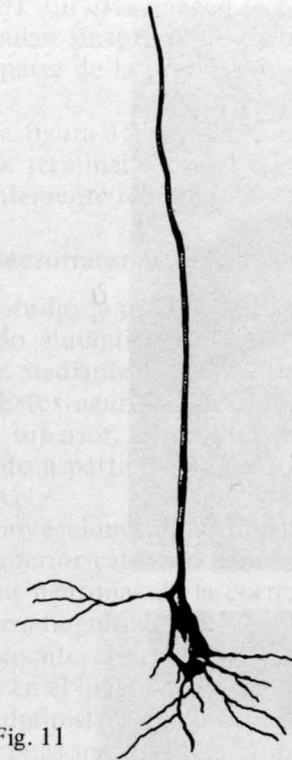


Fig. 11

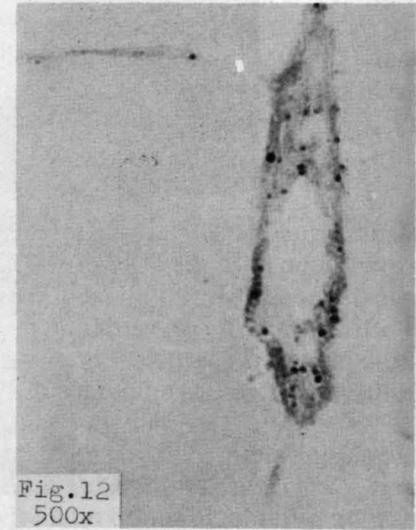


Fig. 12
500x

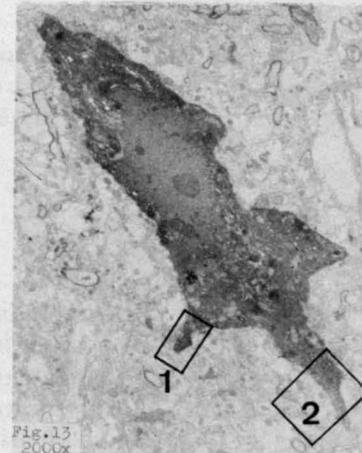


Fig. 13
2000x

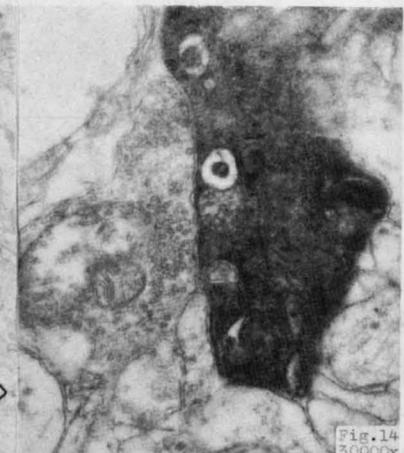


Fig. 14
30000x

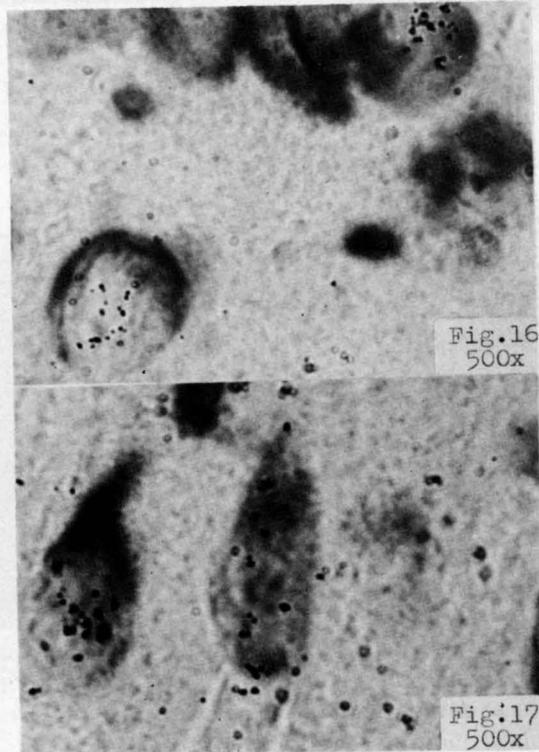
Fig.15
20000xFig.16
500xFig.17
500x

figura 13). En esta imagen se observa un terminal con dos agrupaciones de vesículas sinápticas de apariencia elipsoidal, que presumiblemente forman parte de la presinapsis de una unión simétrica y por tanto inhibidora.

En la figura 15 (ampliación del recuadro 2 de la figura 13) aparece un botón terminal sobre el segmento inicial del axón con vesículas predominantemente redondas y con dos mitocondrias.

5) Neurotransmisores en la conexión cortico-colicular.

Se estudió la presencia de los siguientes sistemas de neurotransmisores: ácido glutámico, ácido aspártico y GABA en la conexión cortico-colicular mediante la propiedad que poseen de transportarse retrógradamente. Estos neurotransmisores se inyectaron marcados con tritio en el colículo superior, detectándose neuronas que contenían ácido glutámico y ácido aspártico en la corteza visual, fenómeno que se registró con el GABA.

Las inyecciones de ácido glutámico en las capas superficiales del colículo superior causaron un marcado en el lugar de inyección y en algunas de las neuronas de la corteza visual en donde se observó un punteado autorradiográfico que las caracterizaba como que transportaron retrógradamente el ácido glutámico exógeno desde los terminales axónicos sitios en el lugar de inyección hasta los somas de origen (Fig. 16).

Al administrar ácido aspártico en el colículo superior se encontraron neuronas marcadas en el núcleo pretectal posterior y en la corteza visual (Fig. 17). La intensidad del marcado era pequeña pero contrasta claramente con el fondo circundante.

La localización y distribución de las neuronas corticales que transportaron retrógradamente ácido glutámico y ácido aspártico era similar, concordando con el hecho probado de que las neuronas glutamérgicas y aspartérgicas tienen el mismo sistema de captación por alta afinidad.

Resumen

En los casos inyectados en el geniculado lateral dorsal con el enzima peroxidasa se observó una distribución topográfica de los somas del colículo superior que enviaban su axón al lugar de inyección. Esta topografía consistía en que las zonas más ventrales del geniculado lateral dorsal recibían axones de los somas situados en la parte lateral e intermedia del colículo superior y la zona más dorsal de las células localizadas más medialmente, apareciendo una banda longitudinal estrecha en la parte intermedia del colículo que proyectaba a ambas partes del geniculado. Con el material de adenosina se obtuvieron resultados que se correspondían con los de peroxidasa en lo referente a la distribución topográfica

mencionada, e incluso pudo precisarse ésta todavía más, añadiendo el dato de la representación del colículo superior en el geniculado lateral ventral, cuyos somas de origen van desde la parte más lateral del colículo hasta aproximadamente la línea intermedia. Teniendo en cuenta esta última proyección aparece una amplia banda longitudinal en sentido anteroposterior que proyecta a la vez al geniculado lateral ventral y a la parte ventral del geniculado lateral dorsal.

En cuanto a la localización de los somas coliculares de las neuronas afectadas por ambos marcadores se pudo precisar que la mayor parte de ellas aparecían en los dos tercios del estrato gris superficial, donde casi todas presentaban formas alargadas, es decir fusiformes, con campos dendríticos estrechos. En todo el material de peroxidasa y adenosina se encontraron neuronas marcadas en el tercio interior del estrato gris superficial pero en menos cantidad que en la parte superior del mismo. Estas neuronas tenían formas variadas, una arborización dendrítica considerable y un tamaño medio y grande teniendo en cuenta el conjunto de las células del estrato gris superficial.

En el pretectum fueron halladas unas pocas neuronas débilmente marcadas, bien por transporte retrógrado de la peroxidasa o de la adenosina, lo que indica que esta estructura proyecta escasamente al geniculado lateral. Estas neuronas pertenecían a los núcleos pretectal anterior, pretectal posterior y al del tacto óptico. En la mayoría de los casos se encontraban neuronas en el núcleo pretectal posterior y en algunos en el núcleo pretectal anterior y núcleo del tracto óptico.

Cuando se inyectó adenosina tritiada en el pulvinar se marcaron neuronas en el pretectum y a veces en el colículo superior.

De las inyecciones en geniculado lateral dorsal con los neurotransmisores ácido glutámico, ácido aspártico, GABA y dopamina solo se obtuvieron resultados positivos con este último. Un pequeño grupo de neuronas situadas en la parte latero-intermedia del estrato gris superficial transportaron retrógradamente la dopamina desde los terminales axónicos localizados en el lugar de inyección hasta los somas origen de los mismos.

Al inyectar peroxidasa en el colículo superior para el estudio de la conexión cortico-colicular se obtuvieron dos tipos de resultados: unos con microscopía de luz y otros con microscopía electrónica. En los primeros se vió que la proyección objeto de estudio tenía un origen amplio que abarcaba las áreas visuales, auditiva y somato sensorial, si la inyección en colículo afectaba a la totalidad de las capas. Al microscopio electrónico se obtuvieron algunos detalles de estas mismas neuronas, pues se alternó la obtención de cortes semifinos con la de ultrafinos. Las neuronas marcadas con peroxidasa daban al microscopio electrónico una imagen oscura debida a la componente difusa, en la que se distinguían las mitocondrias, el núcleo y su nucleolo, y algunos granos negros más gruesos que se debían a la componente granular. En las dendri-

tas basales las sinapsis presentaban una tipología variada con vesículas que en unas ocasiones eran predominantemente redondas y en otras elipsoidales. Sin embargo en el axón las sinapsis contenían vesículas redondas solamente.

En el último grupo de animales se inyectaron en el colículo superior ácido glutámico, ácido aspártico o GABA con objeto de precisar cual de ellos estaba presente en la conexión cortico-colicular. El ácido glutámico y el aspártico fueron captados por los terminales sitios en el lugar de inyección y transportados retrógradamente hasta los somas de las capas IV y V de la corteza visual, y en una ocasión de la corteza auditiva al afectar la inyección a las capas medias del colículo superior. En alguno de estos casos se vió marcado superior al del fondo en la substancia blanca.

Discusión

En la discusión de los hallazgos obtenidos en este trabajo se seguirá un orden similar al del capítulo de resultados.

1.- Inyecciones de peroxidasa y adenosina en el geniculado lateral.

Dado que las proyecciones eferentes de las capas superficiales del colículo superior se dirigen principalmente a los núcleos visuales del tálamo dorsal y en concreto al geniculado lateral y pulvinar (GRAHAM, 1977) no cabe interpretar que algunas de las neuronas situadas en el colículo que contenían peroxidasa la hubieran captado tras lesión de su axón al pasar por el lugar de inyección, si no por un proceso de endocitosis en los terminales.

Las neuronas del colículo superior que captaron la peroxidasa y la acumularon en el soma aparecieron tras realizar la reacción histoquímica con un débil marcado, lo que daba la relación lineal entre la intensidad de éste marcado y la actividad enzimática existente en el tejido (STREEFKERK y VON DER PLOEG, 1973) se interpreta como que la captación en los terminales del lugar de inyección fué pequeña debido a alguna característica especial del estado fundional de la vía nerviosa (WARR y Col., 1981 o a la deplección de la actividad sináptica que supone la eliminación de una importante entrada excitadora (SINGER y Cols., 1977) como es la cortical que se aspira para proceder a la inyección como se mencionó en el capítulo de material y métodos.

El empleo de la adenosina en los estudios de conectividad nerviosa está limitado por transportarse en sentido anterógrado y retrógrado (HUNT y KUNZLE, 1976), y por atravesar la sinapsis produciendo marcado transneuronal (WISE y Cols. 1978). Sin embargo, su utilización como marcador en las vías nerviosas fue apuntada por SCHUBERT y KREUTZBERG (1975), y en particular en las que no ofrecen proyec-

ción recíproca, como es el caso de la conexión desde el colículo superior al geniculado lateral dorsal. El marcado de los somas origen de esta proyección era de intensidad variable, siendo en unas neuronas muy denso y en otras menos intenso. La posibilidad de transporte transneuronal desde los somas densamente marcados a los de menor punteado autorradiográfico es descartable ya que en la mayoría de las ocasiones no se presentaban juntos. Más problemática parece ser a priori la interpretación de los resultados de los casos en los que la inyección afectó al geniculado lateral ventral, dada la reciprocidad en las vías colículo-geniculado lateral ventral y geniculado lateral ventral-colículo superior, puesto que cabe la posibilidad de transporte anterógrado de la adenosina hasta los terminales sitios en el colículo y después su paso transináptico a los somas del colículo superior. Sin embargo, solamente se observó un nivel de fondo autorradiográfico más elevado, achacable al transporte anterógrado, en el tercio anterior del colículo superior, sin afectar para nada al número e intensidad de las neuronas marcadas en relación con las situadas en los dos tercios posteriores.

Los somas origen de la proyección colículo-geniculada se situaban en el estrato gris superficial, y dentro de él la mayor parte en los dos tercios superiores. La forma de estas neuronas era variada predominando las fusiformes que se orientaban en dirección perpendicular a la superficie colicular, y su tamaño pequeño en relación con el conjunto de las del estrato gris superficial. Estos datos concuerdan con los obtenidos por GRAHAM y CASAGRANDE (1980) en el tupaia glis y otros autores que han publicado datos que apuntan hacia una clara segregación del estrato gris superficial en diferentes especies animales, como en el gato (KAWAMURA y Cols., 1980) y en el conejo (GRAHAM y BERMAN, 1981).

Una pequeña proporción de somas se encontraron en el tercio inferior del estrato gris superficial tras inyectar la peroxidasa o adenosina en el geniculado lateral. Este hallazgo puede interpretarse como debido a la difusión del marcador en el lugar de inyección hasta afectar al pulvinar donde fué captado por los terminales de los axones pertenecientes a neuronas de dicha zona del estrato gris superficial, y también como una falta de precisión en límite de la subdivisión de dicho estrato, pues es muy difícil de establecer mediante una tinción Nissl.

No existen antecedentes de la organización topográfica descrita para la conexión colículo-geniculada. Sin embargo, en los casos que presenta GRAHAM y BERMAN (1981) se observa como la parte más dorsal del geniculado lateral dorsal recibe axones de los somas del colículo superior situados más medialmente y en el resto de los casos la situación de los somas es más lateral, lo que concuerda con nuestros resultados.

En la conexión prepecto-geniculada el marcado afectaba a unas pocas neuronas de los núcleos prepectal anterior, prepectal posterior y núcleo del tracto óptico. La mayor parte de las neuronas prepectales que

transportaban la adenosina o peroxidasa retrógradamente desde el lugar de inyección se situaban en el núcleo prepectal posterior y un número muy pequeño de ellas en los otros dos. Cabe considerar la posibilidad de marcado en estos somas debido a captación por difusión desde el lugar de inyección, dada la proximidad existente entre el geniculado lateral y el prepectum. Sin embargo, los somas de las células que según nuestra apreciación transportaban los marcadores retrógradamente aparecían como un fondo circulante bajo y entre otras muchas neuronas no afectadas por el marcado. Además, la conexión prepecto-geniculado ha sido establecida por otros autores en diferentes especies animales.

2.— Conexión desde el prepectum al núcleo pulvinar del tálamo.

Los resultados obtenidos en este material son parciales, dado que los lugares de inyección no afectaron a la totalidad del núcleo pulvinar. Los resultados de ITOH (1977) y los de BERMAN (1977) confirman la conexión prepecto-pulvinar con métodos de degeneración y autorradiografía, respectivamente.

3.— Transporte retrógrado de dopamina en la vía colículo geniculada

Surgen varios interrogantes a la hora de interpretar este hallazgo: a) ¿Es retrógrado o no este transporte? y si lo es, b) ¿hay especificidad o no en el mismo?.

La dopamina fue propuesta recientemente como neurotransmisor que se transporta retrógradamente de una forma específica en los sistemas neuronales que fisiológicamente la contienen (STREIT, 1980). Para este autor la radioactividad no se transfiere desde el lugar de inyección hasta el soma marcado en virtud del gradiente de difusión que aparece en el tejido circundante al lugar de inyección ya que al emplear peroxidasa o germen de trigo, que son marcadores típicos de transporte retrógrado, se obtiene marcado de las neuronas de esas vías. Tampoco esa transferencia de radioactividad tiene lugar a causa del transporte anterógrado hasta el colículo y su posterior incorporación a las neuronas de dicha estructura, debido a la falta de reciprocidad en la conexión colículo-geniculada. Además, la distribución de las neuronas marcadas con dopamina se corresponde con la topografía descrita para la vía citada.

Sin embargo, son necesarios otros datos suplementarios antes de poder afirmar que dichas neuronas emplean la dopamina como neurotransmisor. Por otra parte, estudios sobre la distribución de catecolaminas en el sistema nervioso central del conejo no indican su presencia en el colículo superior (BLESSING y Cols., 1978) y tampoco se ha detectado una cantidad significativa de las mismas en el colículo superior del perro (MEFFORD y Col., 1982).

4. Conexión cortico-colicular

Se ha demostrado que la vía cortico-colicular consta de neuronas situadas en la capa V (GILBERT y KELLY, 1975; MANGINI Y PEARLMAN, 1981) mientras que las neuronas de la capa VI envían su axón al geniculado lateral (RACZKOWSKI y DIAMOND, 1978). En nuestros resultados, el origen laminar de la conexión cortico-colicular apareció en la capa V y se extendía hasta la capa IV, aunque en una pequeña proporción. Este hallazgo se corresponde en lo fundamental con los de SWADLOW y WEYAND (1981) que utilizaron peroxidasa y estudios electrofisiológicos para describir algunas de las eferencias del córtex visual.

La extensión y distribución de las neuronas corticales marcadas tras la inyección de peroxidasa en el colículo superior era grande y ello debido en parte a la amplitud de la inyección que afectó a las capas superficiales, medias y profundas. Algunos autores coinciden en afirmar que el colículo superior recibe entradas desde distintas áreas corticales en el mono (GRAHAM y Cols, 1979) y en el tupaia glis (CASSEDAY y Cols., 1979). Estas áreas son la visual, auditiva y somatosensorial.

Al estudiar al microscopio electrónico algunas de estas neuronas corticales se obtuvieron datos acerca del aspecto que representaba el producto de reacción de la peroxidasa con la diaminobencidina tetrahidrocloruro, y sobre la ultraestructura y sinapsis de dichas neuronas. Lo primero que se observa y a la vez sorprende es el aspecto oscuro que oculta la práctica totalidad del interior neumoral en el que pueden distinguirse solamente el núcleo que también aparece oscurecido, su nucléolo, mitocondrias, vacuolizaciones, algunas agrupaciones de ribosomas, y manchas densas que destacan sobre dicho fondo y que pueden corresponder a los gránulos de peroxidasa aparecidos en los cortes semifinos. En general, la preservación del tejido es pobre y por consiguiente la resolución mala. El motivo de esta deficiente preservación del tejido cabe justificarla en base a dos circunstancias que ocurrieron en el procesado del material: primera, el lavado de la sangre realizado con suero fisiológico previo a la introducción del líquido fijador en el momento de la perfusión, lo que pudo provocar la degeneración de la ultraestructura, y la segunda debido al tratamiento seguido en el revelado histoquímico de las neuronas que contenían la peroxidasa, revelado que exige mantener los cortes en soluciones con pH ácido.

La caracterización de la sinapsis no puede hacerse de una forma completa pues la postsinapsis estaba encubierta por el marcado somático. Es sabido que existen dos tipos de sinapsis: los de tipo 1, o asimétricas, que presentan vesículas redondas y grandes en la presinapsis y una densidad amplia en la postsinapsis, y las de tipo 2, con vesículas elipsoidales más pequeñas y unas densidades simétricas a la hendidura sináptica (GRAY, 1959; WHITTAKER y GRAY 1962). Según esta clasificac-

ción, la sinapsis observada en nuestro material eran simétricos y asimétricos en las dendritas basales, y asimétricas en el segmento inicial del axón. Estos resultados no coinciden con los obtenidos por LEVAY (1972) en la corteza visual del gato donde encuentra que las sinapsis de tipo 1, solo aparecen en las espinas dendríticas de las células piramidales, y que las de tipo 2 se situaban en los segmentos iniciales del axón, dendritas y en el cuerpo celular.

5. Neurotransmisores en las neuronas cortico-coliculares.

En el material inyectado en colículo superior con ácido glutámico y ácido aspártico se observó un débil marcado en algunos somas celulares de la capa V debido a transporte retrógrado específico de estos neurotransmisores. El tipo de transporte es retrógrado como lo corroboran los hallazgos obtenidos y descritos al inyectar la peroxidasa en el colículo superior. La especificidad se pone de manifiesto al comprobar que la inyección colicular de GABA no produce ningún marcado en la corteza. La debilidad del marcado puede deberse a una sobrevivencia postoperatoria corta.

Desde hace unos años se ha venido afianzando la hipótesis de que las neuronas cortico-fugales podían ser excitadoras y emplear glutamato como transmisor, según proponen KARLSEN y FONNUM (1978). Estos autores centraron sus estudios en las alteraciones observadas en el geniculado lateral dorsal y colículo superior en los niveles de glutámico y aspártico y sus respectivos sistemas de captación por alta afinidad, tras la ablación de la corteza visual. Estas alteraciones consistían en una disminución drástica de los niveles de estos neurotransmisores en ambas estructuras, así como en una pérdida de la captación por alta afinidad. Mediante el uso del transporte retrógrado de D-aspartato se ha conseguido poner de manifiesto las neuronas cortifugales que envían su axón a estructuras subcorticales (BAUGHMAN y GILBERT, 1981; RUSTIONI y CUENOD, 1982). El aspartato tiene el mismo sistema de captación que el glutamato, de modo que los terminales axonales apartérgicos y glutamérgicos no distinguen uno del otro (KARLSEN y FONNUM, 1978).

Es interesante comentar el proceso que hipotéticamente rige el transporte retrógrado del neurotransmisor desde los terminales sinápticos hasta el soma de las neuronas que fisiológicamente lo contienen (CUENOD y Cols., 1982). La captación de neurotransmisor puede relacionarse con mecanismos de inhibición de la acción de éste, y el transporte hasta el soma, una vez captado, con procesos de realimentación que tendrían informada a la neurona de la cantidad de neurotransmisor existente en el terminal axónico para en consecuencia incrementar o frenar la síntesis del mismo.

Funcionalmente el colículo superior sirve primariamente como centro reflejo relacionado con los movimientos oculares (TRUEX y CAR-

PENTER, 1969). En él, el estrato gris superficial consta de dos subdivisiones con dos papeles funcionales distintos. Lo más dorsal facilita la vía genículo-estriada durante la fijación de una imagen visual, mientras que el estrato gris superficial ventral influye en la supresión del procesado visual durante el movimiento ocular actuando sobre la vía pulvino-estriada. Por otra parte, el pretectum es una estructura subcortical que participa en una amplia variedad de respuestas visuales y de comportamiento en el seguimiento de objetos, y dentro de él, la vía pretecto-geniculada se relaciona con la generación de los movimientos rápidos de los ojos.

La vía cortico-colicular parece ser claramente excitadora. Cuando se lesiona el córtex estriado desaparece la actividad de acuerdo con la dirección, y la convergencia ocular, además, la organización retinotópica de las áreas visuales I y II en su proyección al colículo, en donde coincide con la organización topográfica de la proyección retino-colicular, supone una base para relacionar la información que llega desde las áreas visuales I y II con la que viene directamente desde la retina.

Las capas superficiales del colículo superior tienen por aferencias principales las que provienen de la corteza y de la retina, ambas supuestamente excitadoras, sin embargo dichas capas superficiales se caracterizan por tener el más alto nivel de GABA de todo el colículo superior, aminoácido inhibidor que aparece en un porcentaje elevado de las interneuronas de la zona cuya función principal es la modulación de los impulsos corticales y retinianos. Esta organización presenta analogías con la corteza cerebelar donde sus dos aferencias principales, fibras trepadoras y musgosas, son excitadoras y su acción es modulada por las células de Purkinje, que son gabaérgicas.

Conclusiones

1.^a) El colículo superior del conejo proyecta a los núcleos geniculado lateral dorsal y geniculado lateral ventral ipsilaterales. La mayor parte de las neuronas que forman parte de esta proyección se sitúan principalmente en los dos tercios superiores del estrato gris superficial colicular. Esta conexión está topográficamente organizada.

2.^a) Un número muy pequeño de neuronas de las que forman parte de la vía colículo-geniculada descrita transportan retrógradamente la dopamina. Por el contrario este transporte retrógrado no apareció con el ácido glutámico, el ácido aspártico y el GABA.

3.^a) Los núcleos pretectal anterior, pretectal posterior y del tracto óptico envían axones al geniculado lateral ipsilateral, y todos junto con el pretectal medial al núcleo pulvinar del tálamo del mismo lado.

4.^a) Las áreas visuales, auditiva y somatosensorial emiten axones al colículo superior. Las neuronas que forman esta conexión se localizan en la capa V y alguna de ellas en la IV. A nivel ultraestructural estas neuronas reciben sinapsis de tipología variada en sus dendritas basales,

sinapsis con vesículas redondas en el segmento inicial del axón, y apenas tiene relaciones sinápticas a través del soma.

5.^a) Las neuronas de la vía cortico-colicular transportan retrógradamente ácido aspártico y ácido glutámico, lo que confirma que dichos neurotransmisores son los que actúan fisiológicamente en esta vía

Resumen

Se estudian las conexiones colículo-geniculada y cortico-colicular mediante el empleo del transporte retrógrado de peroxidasa, (³H) adenosina y (³H) neurotransmisores.

La vía colículo-geniculada está formada fundamentalmente por los axones de neuronas situadas en la parte dorsal del estrato gris superficial del colículo superior, y tiene una organización topográfica. La morfología de estas neuronas es variada y la parte inicial de sus dendritas frecuentemente se orienta hacia la superficie colicular. Un bajo porcentaje de dichas neuronas transportaron retrógradamente la dopamina tritiada inyectada en el núcleo geniculado lateral desde los terminales axonales hasta los somas de origen situados en el colículo superior. Este transporte no apareció al inyectar ácido glutámico, ácido aspártico y GABA.

Las neuronas corticales que envían su axón al colículo superior se sitúan en las capas V y IV de la corteza visual, auditiva y somatosensorial. Al microscopio electrónico pudieron estudiarse algunas características ultraestructurales y de las sinapsis de las neuronas marcadas con la peroxidasa. Inyectando ácido glutámico y ácido aspártico en el colículo superior se detectó transporte retrógrado en neuronas de la corteza visual. Este fenómeno no se observó con el GABA.

Summary

The collicular-geniculate and cortico-collicular pathways were studied using retrograde transport of HRP, (³H)-adenosine and (³H)-neurotransmitters.

The collicular-geniculate pathway is mainly composed by axons of neurons localized in the dorsal stratum griseum superficiale of superior colliculus and this connection is topographically organized. The morphology of these neurons is varied and the initial part of their dendritic arborization is orientated towards collicular surface. A low percentage of these neurons transported retrogradely tritiated dopamine injected in the lateral geniculate nucleus from their axonal terminals to cellular bodies of origin. This retrograde transport did not appear when glutamic acid, aspartic acid or GABA were injected.

Cortical neurons which send their axons to superior colliculus are localized in layers IV and V of the visual, auditory and somatosensorial cortex. Some of the ultrastructural and synaptic features of the cortical neurons labeled with HRP injected in superior colliculus were studied. Injections of glutamic acid and aspartic acid in the superior colliculus produced a retrograde label of neurons in visual cortex. This phenomena was no observed with GABA injections.

Zusammenfassung

Es werden die collico-kniefoermigen und kortiko-colliculaeren Verbindungen ueber den retrograden Transport von Peroxydase, (³H)-Adenosin und (³H)-Neuroebertraegern untersucht.

Der collico-kniefoermige Weg wird hauptsaechlich von den Axonen der Neuronen gebildet, die sich im hinteren Teil der oberflaechlichen grauen Schicht des oberen Colliculums befinden und besitzt eine topografische Organisation. Die Morphologie dieser Neuronen ist unterschiedlich und der Anfangsteil ihrer Dendriten orientiert sich des oeffteren zur collicularen Oberflaeche hin. Ein kleiner Prozentsatz der genannten Neuronen transportierte retrograd das gespritzte Dopamin mit Trithium bis zum urspruenglichen Soma im oberen Colliculum. Dieser Transport fand beim Spritzen von Glutaminsaure, Asparaginsaure und GABA nicht statt.

Die kortikalen Neuronen, die ihr Axon zum oberen Colliculum senden, setzen sich in den Schichten V und IV der Sehrinde, Hoerrinde und somasensorischen Rinde nieder. Mit dem elektronischen Mikroskop konnten einige ultrastrukturellen Charakteristiken und Merkmale der Sinapsis der mit Peroxidasen markierten Neuronen untersucht werden. Beim spritzen von Glutaminsaure und Asparaginsaure in den oberen Colliculum wurde retrograder Transport in den Neuronen der Sehrinde festgestellt. Dieses Phaenomen wurde mit GABA nicht beobachtet.

Resumé

Les connexions colliculo-géniculée et cortico-colliculaire ont été étudiées grâce à l'emploi du transport rétrograde de peroxydase, (^3H)-adenosine et (^3H)-neurotransmetteurs.

La voie colliculo-géniculée est formée fondamentalement par les axones des neurones situés dans la partie dorsale du stratum gris superficial de la petite éminence supérieure, et elle a une organisation topographique. La morphologie de ces neurones est variée et la partie initiale de leurs dendrites est fréquemment orientée vers la surface colliculaire. Un faible pourcentage de ces neurones ont transporté de façon rétrograde la dopamine tritiée injectée dans le noyau géniculé latéral des terminaisons axonales aux somas d'origine situés dans la petite éminence supérieure. Ce transport n'est pas apparu lors de l'injection d'acide glutamique, d'acide aspartique et de GABA.

Les neurones corticaux qui envoient leur axone à la petite éminence supérieure, sont situés dans les couches V et IV du cortex visuel, auditif et somato-sensoriel. Au microscope électronique, on a pu étudier certaines caractéristiques ultra-structurelles et des synapses des neurones marqués à la peroxydase. En injectant de l'acide glutamique et de l'acide aspartique dans la petite éminence supérieure, on a détecté un transport rétrograde dans des neurones du cortex visuel. Ce phénomène ne fut pas constaté avec le GABA.

Bibliografía

- ADAMS, J. C. (1977): Technical considerations on the use of the HRP as a neuronal marker. *Neurosciencie* 2: 141-145.
- ALBANO, J.E.; A.L., HUMPHERY y T.T., NORTON (1978): Laminar organization of receptive-field projections in tree shrew superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 41:1.140-1.164.
- ALBANO, J.E.; T.T. NORTON y W.C. HALL (1979): Laminar origin of projection from the superficial layers of the superior colliculus in the tree shrew. *Tupaia glis. Brain Res.* 173:1-11.

- ARANEDA, S.; P. BOBILLIER; M. BUDA and J.F. PUJOL (1980): Retrograde axonal transport following injection of (^3H) serotonin in the olfactory bulb. I. Biochemical study. *Brain Res.*, 196: 405-416.
- ARANEDA, S.; H. GAMRANI; C. FONT; A. CALAS; J.F. PUJOL and P. BOBILLIER (1980): Retrograde axonal transport following injection of (^3H) serotonin into the olfactory bulb. II. Radioautographic study. *Brain Res.*, 196:417-427.
- BAUBHMAN, R.W. and C.D. GILBERT (1981): Aspartate and glutamate as possible neurotransmitters in the visual cortex. *J. Neuroscience*, 1:427-439.
- BEAUDET, A.; A. BURKHALTER; J.C. REUBI and M. CUENOD (1981): Selective bidirectional transport of (^3H) D-aspartate in the pigeon retinotectal pathway. *Neurosciencie*, 6:2.021-2.034.
- BERMAN, N. (1977): Connections of the pretectum in the cat. *J. Comp. Neur.*, 174: 227-254.
- BLESSING, W.W.; J.P. CHALMERS AND R.C. HOWE (1978): Distribution of catecholamine-containing cell bodies in the rabbit central nervous system. *J. Comp. Neur.* 179: 407-424.
- CAJAL, S.R. (1904): *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. N. Moya. Madrid.
- CASAGRANDE, V.A. y I.T. DIAMOND (1974): Ablation study of the superior colliculus in the tree shrew (*tupaia glis*). *J. Comp. Neurol.* 156: 207-238.
- CASSEDAY, J.H.; D.R. JONES and I.T. DIAMOND (1979): Projections from cortex to tectum in the tree shrew, *tupaia glis*. *J. Comp. Neur.*, 185: 253-292.
- COWAN, W.M.; D.I. GOTTLIEB, A.E. HENDRICKSON, J.L. PRICEN and T.A. WOOLSEY (1972): The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res.* 37: 21-51.
- CUENOD, M.; P. BAGNOLI. A. BEAUDET; A. RUSTIONI; L. WIKLUND and P. STREIT (1982): Transmitter specific retrograde labeling of neurons. In S. L. Palay and V. Chan-Palay (Eds.). *Cytochemical Methods in Neuroanatomy*, Alan R. Liss, New York.
- FINLAY, B.L.; S.E. SCHNEPS; K.G. WILSON y G.E. SCHNEIDER (1978): Topography of visual and somatosensory projections to the colliculus superior of the golden hamster. *Brain Res.* 142: 223-235.
- GAREY, L.J.; E.G. JONES and T.P.S. POWELL (1968): Interrelationship of striate and extrastriate cortex with the primary relay sites of the visual pathway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 31; 135-157.
- GILBERT, C.D. and J.P. KELLY (1975): The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. *J. Comp. Neur.*, 163: 81-106.
- GIOLLI, R.A. and M.G. GUTHRIE (1969): The primary optic projections in the rabbit. And experimental degeneration study. *J. Comp. Neur.*; 136: 99-126.
- GOLDBERG, S. and M. KOTANI (1967): The projection of the optic fibers of *Rana catesbiana* as demonstrated by radioautography. *Anat. Rec.* 154: 325-332.
- GOTTLIEB, D.I. and W.M. COWAN (1973). Autorradiographic studies of the commissural and ipsilateral association connections of the hippocampus and dentate gyrus of the rat I the commissural connections. *J. Comp. Neurol.*; 149: 393-422.
- GRAHAM, R.C. and M.J. KARNOSVSKY (1966): The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem* 14: 291-302.

- GRAHAM, J. (1977): An autoradiographic study of the afferent connections of the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 173: 629-654.
- GRAHAM, J., C.S. LIN and J.H. KAAS (1979): Subcortical projections of six visual cortical areas in the owl monkey. *Aotus trivirgatus*. *J. Comp. Neur.*, 187: 557-580.
- GRAHAM, J. y V.A. CASAGRANDE (1980): A light microscopic and electron microscopic study of the superficial layers of the superior colliculus of the tree shrew (*Tupaia glis*). *J. Comp. Neurol.* 191: 133-155.
- GRAHAM, J. and N. BERMAN (1982): Origins of the projections of the superior colliculus to the dorsal lateral geniculate nucleus and the pulvinar in the rabbit. *Neurosc. Letters*, 26: 101-106.
- GRAY, E.G. (1959): Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: An electron microscopes study. *J. Anat.*, 93: 420-433.
- GRAYBIEL, A.M. (1974): Visuocerebellar and cerebello-visual connections involving the ventral lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.*, 20: 303-306.
- GRAYBIEL, A.M. (1975): Anatomical organization of retinotectal afferents in the cat: An autoradiographic study. *Brain Res.* 96: 1-23.
- GRAYBIEL, A.M. (1976): Evidence for banding of the cat's ipsilateral retinotectal connection. *Brain Res.* 114:318-327.
- GRAYBIEL, A.M. and D.M. BERSON (1980): Autoradiographic evidence for a projection from the pretectal nucleus of the optic tract to the dorsal lateral geniculate complex in the cat. *Brain Res.*, 195: 1-12.
- HANSSON, H.A. (1973): Uptake and intracellular bidirectional Transport of horseradish peroxidase in retinal ganglion cell. *Exp. Eye Res.* 16: 377-388.
- HARTING, J.K. y R.W. GUILLERY (1976): Organization of retinocollicular pathways in the cat. *J. Comp. Neurol* 166: 133-144.
- HOFFMANN, K.P. and A. SCHOPMANN (1975): Retinal input to direction selective cells in the nucleus tractus opticus of the cat. *Brain Res.*, 99: 359-366.
- HOLLANDER, H. and L. MARTINEZ-MILLAN (1975): Autoradiographic evidence for a topographically organized projection from striate cortex to the lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey (*Macaca mulata*). *Brain Res.*, 100:407-411.
- HOLLANDER, H., J. TIETZE y H. DIESTEL (1979): An autoradiographic study of the subcortical projections of the rabbit cortex in the adult and during post-natal development. *J. Comp. Neurol.* 184: 783-794.
- HOLTZMAN, E. (1977): The origin and fate of secretory packages, especially synaptic vesicles. *Neurosciencie*, 2:327-355.
- HUBEL, D.H.; S.A. LEVAY y T.N. WIESEL (1975): Mode of termination of retinotectal fibers in macaque monkey: An autoradiographic study. *Brain Res.* 135: 147-152.
- HUNT, S.P. and H. KUNZLE (1976): Bidirectional movement of label and trans-neuronal transport phenomena after injection of (³H) adenosine into the central nervous system. *Brain Res.*, 112: 127-132.
- HUNT, S.P.; P. STREIT, H. KUNZLE and M. CUENOD (1977): Caracterización of the pigeon isthmo-tectal pathway by selective uptake and retrograde movement of radioactive compounds and by Gogi-Like HRP labeling. *Brain Res.*, 129: 197-212.

- ITOH, K. (1977): Efferent projections of the pretectum in the cat. *Exp. Brain Res.*, 30 89-105.
- ITOH, K.; A. KONISHI, S. NOMURA, N. MIZUNO y NAKAMURA and T. SUGIMOTO (1979): Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of HRP: cobalt-glucose oxidase method. *Brain Res.* 175: 341-346.
- IVERSEN, L.L. (1971): Role of transmitter uptake mechanism in synaptic neurotransmission. *Br. J. Pharmacol.* 41: 571-591.
- KANASEKI, T. y J.M. SPRAGUE (1974): Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J. Comp. Neurol.* 158: 319-338.
- KARLSEN, L. y FONNUM, F. (1978): Evidence for glutamate as a neurotransmitter in the corticofugal fibers to the dorsal geniculate body and superior colliculus in rats. *Brain Res.* 151: 457-476.
- KAWAMURA, S.; J.M. SPRAGUE y K. NIIMI (1974): Corticofugal projections from the visual cortex to the thalamus and superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 158: 339-362.
- KAWAMURA, S.; N. FUKUSHIMA; S. HATTORI and M. KUDO (1980): Laminar segregation of cells of origin of ascending projections from the superficial layers of the superficial layers of the superior colliculus in the cat. *Brain Res.*, 184: 486-490.
- KEEFER, S.A. (1978): Horseradish peroxidase as a retrogradely transported detailed detritic marker. *Brain Res.*, 140: 15-32.
- KONNO, T. (1979): Patterns of organization of the corticotectal projection of cats studied by means of the anterograde degeneration method. *J. Hirnforsch.* 20: 443-444.
- KRISTENSSON, K. y OLSSON and J. SJOSTRAND (1971): Axonal uptake and retrograde transport of exogenous proteins in the hypoglossal nerve. *Brain Res.* 32: 299-406.
- LASEK, R.J.; B.S. JOSEPH and D.G. WHITLOCK (1968): Evaluation of a radioautography neuroanatomical tracing method. *Brain Res.* 8: 319-336.
- LATIES, A.M. y J.M. SPRAGE (1968): The projection of optic fibers to the visual centers in the cat. *J. Comp. Neurol.* 127: 35-70.
- LAVAIL, J.H. and M.M. LAVAIL (1972): Retrograde axonal transport in the central nervous system. *Science* 176: 1.416-1.417.
- LAVAIL, J.H. and M.M. LAVAIL (1974): The retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase in the chick visual system: A light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 157: 303-358.
- LEVAY, S. (1972): Synaptic patterns in the visual cortex of the cat and monkey. Electron microscopy of Golgi preparations, *J. Comp. Neur.*, 150: 53-86.
- LYNCH, G.; C. GALL; P. MENSAH and C.W. COTMAN (1974): Horseradish peroxidase histochemistry: A new method for tracing efferent projections in the central nervous system. *Brain Res.* 65: 373-380.
- MALGREN, L. and J. OLSSON (1978): A sensitive method for histochemical demonstration of horseradish peroxidase in neurons following retrograde axonal transport. *Brain Res.* 148: 279-294.
- MANGINI, N.J. and A.L. PEARLMAN (1981): The laminar distribution of receptive field properties in the primary visual cortex of the mouse, *Mus musculus* *J. Comp. Neur.*, 193: 203-222.

- MARTINEZ MILLAN, L. and H. HOLLANDER (1975): Cortical projections from striate cortex of the squirrel monkey (*Saimiri Sciurus*). *Brain Res.*, 83: 405-417.
- MEFFORD, I.N., A. FOUTZ, N. NOYCE, S. M. JURIK, C. HANDEN, W.C. DEMENT and J.D. BARCHAS (1982): Distribution of norepinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin, 3,4 -dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid and 5-hydroxyindole-3-acetic acid in dog brain. *Brain Res.*, 236: 339-349.
- MOLOTCHNIKOFF, S. and P. LACHAPPELLE (1980): Evidence of a collicular input to the dorsal lateral geniculate nucleus in rabbits electrophysiology. *Exp. Brain Res.*, 40: 221-228.
- OKADA, Y. (1976): Role of GABA in the substantia nigra. In *GABA in Nervous System Function*. Kroc Foundation Series, Vol. 5 E. Roberts, T.N. Chase and D.B. Tower (eds.). Rave Press, New-York, pp. 235-243.
- RACZKOWSKI, D. and I.T. DIAMOND (1981): Projections from the superior colliculus and the neocortex to the pulvinar nucleus in galago. *J. Comp. Neurol.*, 200: 231-254.
- RANNEY MIZE, R.; R.F. SPENCER and P. STERLING (1981): Neurons and glia in cat superior colliculus accumulate (^3H) gamma-aminobutyric acid (GABA). *J. Comp. Neurol.*, 202: 385-396.
- RANSON, S.W. and H.W. MAGOUN (1933): The central path of the pupillo-constrictor reflex in response to light. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 30: 1.193-1.204.
- REPERANT, J.; J. PEYRICHOUX; C. WEIDNER; D. MICELI and J.P. RIO. (1980): The centrifugal visual system in *Vipera aspis*. An experimental study using retrograde axonal transport of HRP and (^3H) adenosine. *Brain Res.*, 183: 435-441.
- RUSTIONI, A. and M. CUENOD (1982): Selective retrograde transport of D-aspartate in spinal interneurons and cortical neurons of rats. *Brain Res.*, 236: 143-155.
- SCALIA, R. (1972): The termination of retinal axons in the pretectal regions of mammals. *J. Comp. Neurol.*, 145: 223-258.
- SCHUBERT, P. and G.W. KREUTZBERG (1975): (^3H) adenosine, a tracer for neuronal connectivity. *Brain Res.*, 85: 317-319.
- SINGER, W.; H. HOLLANDER and H. VANEGAS (1977): Decreased peroxidase labeling of lateral geniculate neurons following deafferentation. *Brain Res.*, 120: 133-137.
- SNYDER, S.H.; M.J. KUCHAR; A.I. GREEN; J. COYLE and E.G. SHASKAN (1970): Uptake and subcellular localization of neurotransmitters in the brain. *Int. Rev. Neurobiol.*, 13: 127-158.
- SNYDER, S.H.; H.I. YAMAMURA; C.B. PERT; W.J. LOGAN and J.P. BENNET (1973): Neuronal uptake of neurotransmitters and their precursors: Studies with "transmitter" amino acids and choline, in "New Concepts in Neurotransmitter Regulation" (A.J. Mandell, ed.), pp. 195-222, Plenum Press, New York and London.
- SPENCER, R.F. and P. STERLING (1977): An electron microscope study of motoneurons and interneurons in the cat abducens nucleus identified by retrograde intraaxonal transport of horse-radish peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, 176: 65-86.
- SPRAGE, J.M., G. BERLUCCHI and A. DIBERARDINO (1970): The superior colliculus and pretectum in visually guided behavior and visual discrimination in the cat. *Brain Behav. Evol.*, 3: 285-294.

- STEIN, B.E. y M.O. ARIGBEDE (1972): Unimodal and multimodal response properties of neurons in the cat's superior colliculus. *Exp. Neurol.* 36: 176-196.
- STREEFKERK, J.G. and M. VON DER PLOEG (1973): Quantitative aspects of cytochemical peroxidase procedures investigated in a model system. *J. Histochem. Cytochem.*, 21: 715-722.
- STREIT, P. (1980): Selective retrograde labeling indicating the transmitter of neuronal pathways. *J. Comp. Neurol.* 191: 429-463.
- STREIT, P.; E. KNEICHT and M. CUENOD (1980): Transmitter related retrograde labeling in the pigeon optic lobe; a high resolution autoradiographic study. *Brain Res.*, 187: 59-67.
- SWADLOW, H.A. and T.G. WEYAND (1981): Efferent systems of the rabbit visual cortex: laminar distribution of the cells of origin, axonal conduction velocities, and identification of axonal branches. *J. Comp. Neurol.*, 203: 799-822.
- TRUEX, R.C. y M.B. CARPENTER (1969): *Human neuroanatomy*. Waverley Press. Baltimore.
- TURNER, P.T. and A.B. HARRIS (1974): Ultrastructure of exogenous peroxidase in cerebral cortex. *Brain Res.* 74: 305-326.
- VALVERDE, F. (1973): The neuropil in superficial layers of the superior colliculus of the mouse. A correlated Golgi and electron microscopic study. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 142: 117-147.
- WARR, W.B., J.S. DE OLMOS and L. HEIMER (1981): The basis procedure of horseradish peroxidase. In *Neuroanatomical Tract-Tracing Methods*. L. Heimer and M. J. Robards edic. Plenum Press. New York.
- WEBER, J. T. and J.K. HARTING (1980): The efferent projections of the pretectal complex: an autoradiographic and horseradish analysis. *Brain Res.*, 194: 1-28.
- WEISS, P. and Y. HOLLAND (1967): Neuronal dynamics and axonal flow: II. The olfactory nerve as model test object. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57: 528-264.
- WHITTAKER, V. P. and E.G. GRAY (1962): The synapse: Biology and morphology. *Br. Med. Bull.*, 18: 223-228.
- WIKLUND, L. and M. CUENOD (1981): Transmitter related retrograde labeling of CNS pathways. Workshop on "Neuroanatomical Techniques". 5th ENA Meeting, Liege, (Belgium).
- WINFIELD, D.A. (1979): An electron microscopic study of neurons in the lateral geniculate nucleus of the monkey labelled by retrograde transport of peroxidase. *Brain Res.*, 178: 213-220.
- WISE, S.P.; E.G. JONES and N. BERMAN (1978): Direction and specificity of the axonal and transcellular transport of nucleosides. *Brain Res.*, 139: 197-217.

Dr. Carlos Matute Almu
 Departamento Anatomía
 Facultad Medicina-Universidad
 Zaragoza

**LA CELULA DE SERTOLI EN LA APLASIA
DE LINEA GERMINAL; ESTUDIO MORFOMETRICO
Y ULTRAESTRUCTURAL (1) (2)**

Por

LUIS SANTAMARIA SOLIS*

CUANDO en 1947 Del Castillo y colaboradores (Del Castillo, E.B., et al. 1947) describieron el síndrome de aplasia de células germinales que lleva su nombre todo indujo a pensar en el origen congénito del mismo; más que aplasia habría que hablar de agenésia, o, precisando más, de fallo en la emigración de los gonocitos al testículo embrionario. Más adelante, al encontrarse cuadros histopatológicos similares en casos de irradiación testicular (Hall, E.R. et al. 1970), (Delgado, 1974), (Berry, 1972); tratamiento por citostáticos, en la criptorquidia, etc., así como al describirse casos de síndrome de Del Castillo con restos de epitelio germinal (Turner, J.H. et al. 1968), se empezó a dudar del origen congénito de este cuadro y a considerar al "síndrome de sólo células de Sertoli" como el término de diversos procesos cuyo denominador común es la despoblación de la línea germinal testicular (Turner, J.H. et al. 1968).

El objeto que persigue el presente trabajo es el de aportar datos para esclarecer la naturaleza y el origen de la aplasia de células germinales y la participación en este cuadro de la célula de Sertoli.

Vamos a reseñar a continuación algunos aspectos de la célula de Sertoli, que nos serán útiles a la hora de valorar la participación de esta célula en la etiopatogenia de la aplasia germinal.

(1) Tesis doctoral dirigida y realizada en el Departamento de Morfología de la Facultad de Medicina Autónoma de Madrid y en el Departamento de Anatomía Patológica de la Ciudad Sanitaria La Paz, (Director del Dpto. Prof. F. Contreras). Director de la Tesis: Prof. M. Nistal. Juzgada el 23 de julio de 1980 con sobresaliente "cum laude". Tribunal calificador: Presidente, Prof. P. Sánchez García; vocales, profesores M. Nistal, H. Oliva, F. Escobar, C. Avendaño; secretario, Prof. A. Anaya.

(2) Esta Tesis ha sido realizada con la ayuda del Grant núm. 1.108, suministrado por el Fondo de Descuento Farmacéutico del Instituto Nacional de Previsión.

(*) Profesor Ayudante de Histología; Departamento de Morfología. (Director: Prof. F. Reinoso Suárez). Facultad de Medicina, Universidad Autónoma, Madrid.

La célula de Sertoli parece tener su origen en elementos epiteliales de la superficie de la gónada, (Mancini, R.E. et al. 1960), (Gondos, B. 1977), por ello desde este punto de vista se diferencia de las células germinales de origen endodérmico (Gier, H.J. et al. 1970). En la diferenciación de esta célula se pasa por un estadio inicial en el que el elemento pre-Sertoli tiene escasas ramificaciones citoplásmicas, abundante retículo rugoso y polirribosomas libres y mitocondrias bastoniformes (Gondos, B. et al. 1975), (Merchant-Larios, H. 1976), más tarde el retículo rugoso tiende a disminuir así como los polirribosomas, aparecen microfilamentos basales y abundantes prolongaciones citoplásmicas que separan a los gonocitos y comienzan a observarse signos de fagocitosis (Gondos, B. et al. 1971 en los roedores, sobre los 26 días de gestación aparecen grandes cantidades de retículo liso y de mitocondrias de crestas tubulares, esto ha hecho pensar a algunos autores (Gondos, B. et al. 1975), en un posible papel esteroidogénico de la célula de Sertoli quizás estimulado por la fagocitosis de material lipídico. La maduración posterior (Gondos, B. 1977), en el hombre se completa en la pubertad. En el niño recién nacido (Flickinger, Ch.J. 1967), se observan células pre-Sertoli cuboidales o columnares cuyas dimensiones oscilan entre 5X5 y 8X25 micras; tienen contornos lisos y escasas interdigitaciones, el núcleo en posición central (células cúbicas) o basal (células columnares) (fig. 1), aparece rodeado por una membrana con abundantes poros, es redondo u oval con escasas indentaciones, contiene acúmulos de cromatina granular y material nucleolar formando de 1 a 4 nucleolomas (fig. 2).

El citoplasma muestra mitocondrias esféricas o bastoniformes con crestas transversales, hay escaso retículo rugoso y abundantes polirri-

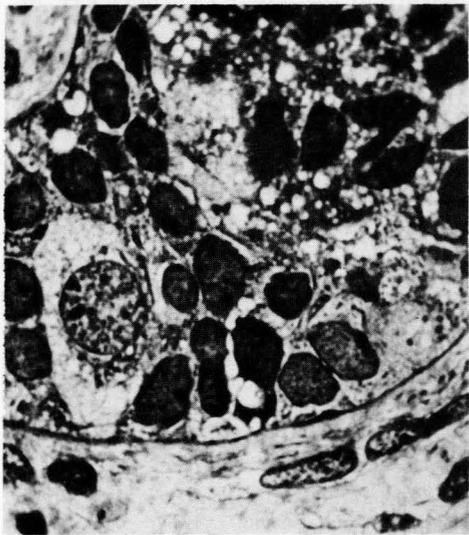


Fig. 1. Túbulo seminífero de recién nacido donde se observan células pre-Sertoli, (núcleos densos) y gonocitos, (núcleos claros). Azul de metileno-fucsina, 600x

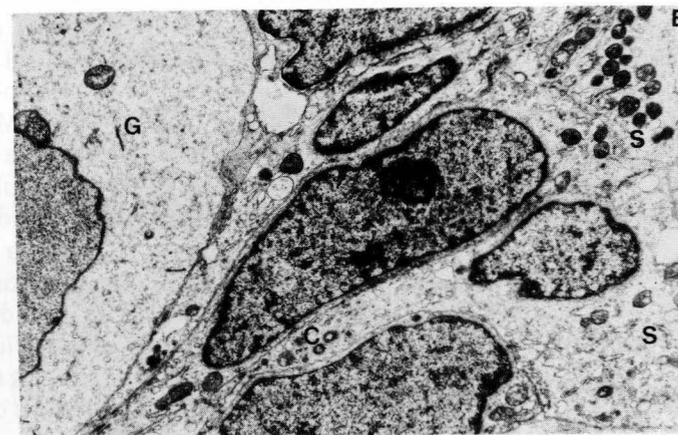


Fig. 2. Micrografía electrónica de un túbulo seminífero de un neonato normal. Se observan células de Sertoli inmaduras, (S). Una de ellas aparece provista de centriolo, (C). Se observa así mismo un gonocito. La basal tubular, (B), no muestra digitaciones. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 3.300x.

bosomas, se ven cisternas de retículo liso en moderada cantidad y un complejo de Golgi supranuclear. En el polo basal son frecuentes los lisosomas y ocasionales las gotas lipídicas.

Los espacios intercelulares consisten en hendiduras que oscilan entre los 70-90 angstroms a los 200 angstroms de ancho asociadas a acúmulos de material electrodens en el citoplasma adyacente. Durante el desarrollo post-natal la célula se elonga y ramifica aumenta el retículo liso y las mitocondrias se hacen elípticas y menos electrodensas, el nucleolo experimenta un importante desarrollo, crece la amplitud y el número de los complejos de Golgi, disminuyendo notablemente los polirribosomas y el retículo rugoso; coincidiendo con la aparición de la luz del túbulo seminífero se detecta en la célula de Sertoli la aparición de uniones Sertoli-Sertoli adultas que cubren el 80 por ciento de las áreas de contacto de dichas células.

Sólo resta por añadir algunos comentarios sobre la posibilidad de división celular en los elementos de Sertoli. Se sabe que estas células muestran actividad mitótica durante la vida fetal y en el período post-natal hasta 12-15 días después del nacimiento y parece ser que las células maduras bajo ciertas condiciones (v.g. el estímulo con FSH tras hipofisectomía), también podrían dividirse.

Vamos a resumir a continuación los datos más sobresalientes de la ultraestructura de la célula de Sertoli adulta; ésta se extiende desde la basal hasta la luz tubular. El núcleo divide a la célula en dos porciones (Schulze, C. 1974), en el citoplasma supranuclear se pueden observar profundos pliegues donde se alojan espermátides; en la rata a este nivel se han descrito dispositivos especiales de anclaje para dichos elementos

(Russell, et col. 1976). Además de estos dispositivos existen otras especializaciones de membrana importantes; cerca de la base del epitelio seminífero se describen en los primates tres tipos de complejos de unión que conectan a las células de Sertoli adyacentes (Dym M. et col. 1977), (Dym, M. 1972), (Gilula, N.B. et col. 1976): series de zónulas ocluyentes en sentido perpendicular al plano de sección, uniones tipo nexa con un interespacio de 20 angstroms y estrechamientos del espacio intercelular de 70 angstroms sin especialización local de la superficie celular. Todos los complejos junturales se caracterizan por poseer por debajo de la membrana haces de microfilamentos de gran diámetro agrupados exagonalmente que discurren paralelos a la superficie celular y cisternas de retículo liso por debajo de estos microfilamentos (sistema cisternal subsuperficial) (fig. 3). En el ser humano se pueden observar abundantes uniones adherentes en los estadíos inmaduros (fig. 4), que luego son substituidas por uniones ocluyentes, esta substitución indica el momento de la constitución de la barrera hemotesticular (Nagano, T. et col. 1976). Estas uniones también se establecen en cultivos in vitro de células de Sertoli y en ausencia de células germinales (Eddy, E.M. et col. 1976), (Nagano, T. et col. 1977). En el citoplasma se detecta una gran abundancia de retículo liso en forma de cisternas y canalículos (Schulze, C. 1974), situado preferentemente a nivel basal y en estrecha relación con las uniones Sertoli-Sertoli (Dym, M. 1976) (fig. 3). Se observan frecuentemente lamelas anulares, membranas fenestradas, paralelas o circulares centradas a veces por una gota de lípido; la relativa abundancia de retículo liso en la célula de Sertoli la podría emparentar con las estirpes celulares productoras de esteroides (Garnier, D.H. et col. 1973). El retículo rugoso y los ribosomas libres son muy escasos. El



Fig. 3. Unión Sertoli-Sertoli. Se observan zónulas accludens, (O), haces de microfilamentos subsuperficiales, (F) y cisternas de retículo liso, (S). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 25.000x.

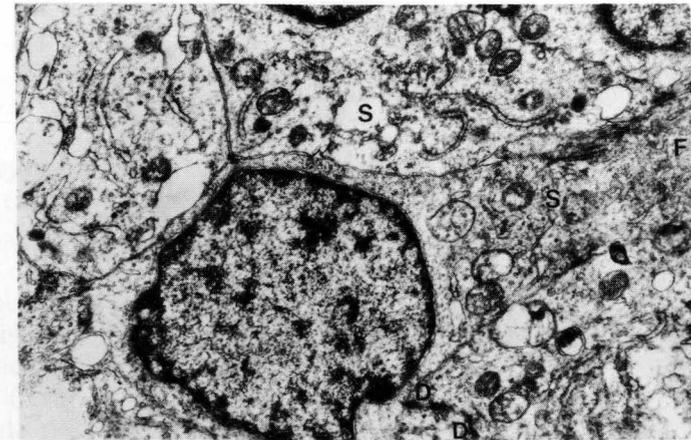


Fig. 4. Células de Sertoli inmaduras sin alteraciones, (S), con desmosomas, (D), y filamentos apicales, (F). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 4.500x.

complejo de Golgi es prominente y con frecuencia múltiple y situado por encima del núcleo y a veces en relación de proximidad a los complejos de unión (Dym, M. 1976).

Las mitocondrias se localizan en las porciones apicales o intermedias, suelen ser esféricas o elongadas, en este caso se orientan paralelas al eje mayor de la célula; las esféricas predominan a nivel basal (fig. 4), la mayoría presentan crestas tubulares, esto confirma el posible papel esteroidogénico de la célula (Barrington, E.J.W. 1977). Hay escasos lisosomas primarios y abundantes y abigarrados lisosomas secundarios, la naturaleza de éstos permite clasificar a la célula de Sertoli en cinco tipos (fig. 5). La abundancia en cuerpos residuales habla en favor del papel macrofágico de esta célula (Davis, J.R. et col. 1970); en algunas vesículas y en cuerpos densos se ha demostrado el acúmulo de FSH marcada con ferritina (Castro, A.E. 1970). En el interior del citoplasma de la célula de Sertoli hay que destacar también la presencia de cristales que ya aparecen a los cuatro meses de vida y que aumentan en número y tamaño con la edad (Seguchi, H. 1974), son los denominados cristales de Charcot-Bötcher, (Shival, R. et cols. 1971), se encuentran en las cercanías del núcleo, son bastoniformes y tienen unas dimensiones de 7 x 4 x 1 micras; están constituidos por estratos paralelos de microfilamentos densamente agrupados de 80-130 angstroms de diámetro asociados a abundantes gránulos densos dispuestos linealmente en los espacios interfilamentosos; todo ello aparece embebido en una matriz finamente granular (fig. 6).

Se detectan abundantes microtúbulos en la porción apical de la célula paralelos a su eje mayor (Dym, M. 1972); también se observan microfilamentos en situación perinuclear formando una vaina de filamen-

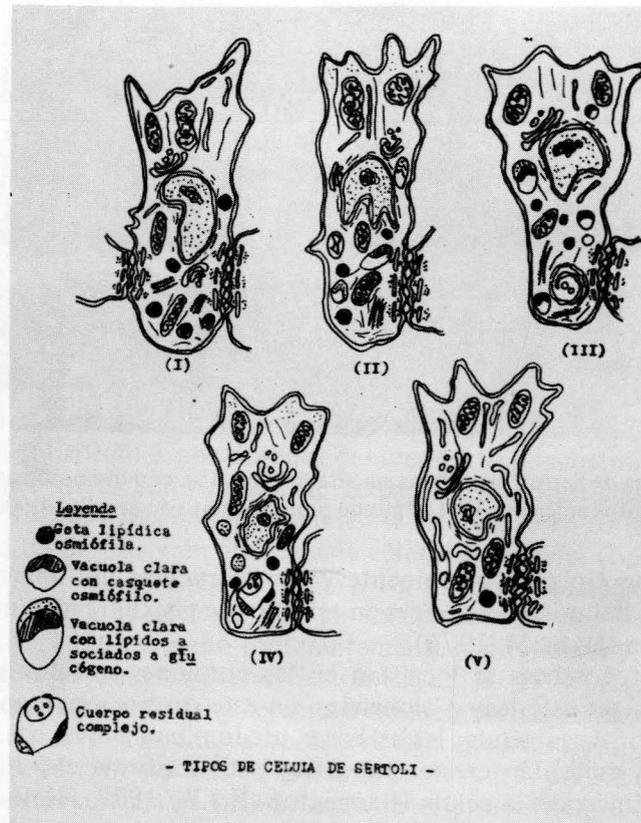


Fig. 5. Esquema que manifiesta las 5 variedades de células de Sertoli según la proporción y tipo de vacuolas y cuerpos residuales. (Tomado de Schulze, C. 1974).

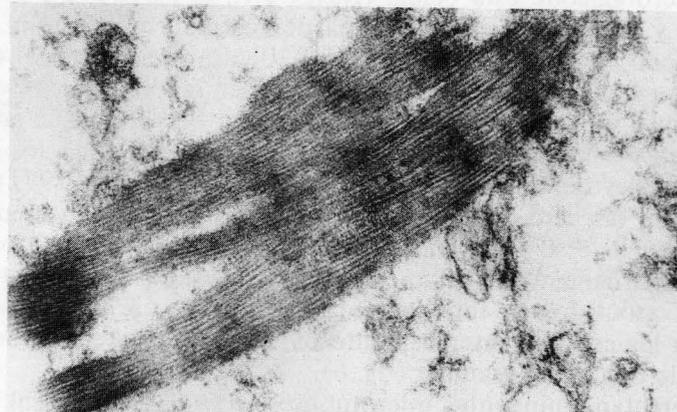


Fig. 6. Cristaloideos de Charcot-Böttcher en el citoplasma de la célula de Sertoli. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 27.000x

tos de 70 angstroms de diámetro, paralelos a la superficie nuclear y agrupados en haces de 0,5 micras de grosor (Bustos Obregón, E. et col. 1974). Filamentos similares a éstos se describen dispersos por el citoplasma excepto en una franja adyacente a la lámina basal (fig. 4), (Dym, M. 1972). Ya se han descrito los microfilamentos asociados a los complejos de unión; algunas de estas microfibrillas podrían tener actividad contráctil, serían "actina-like", (Unsicken, K. 1974), (Yoshiro, 1976).

El núcleo es grande y se caracteriza por poseer un nucleoplasma homogéneo y un nucleolo prominente; ocupa la porción medio-basal del citoplasma y en su estudio maduro muestra abundantes pliegues en la carioteca, presenta una gran actividad sintética y de intercambio de material, (Krimmer, D.B. 1979). El nucleolo muestra una "pars fibrillaris" formada por filamentos de 60-80 angstroms de diámetro y una "pars granularis" formada por gránulos de 200 angstroms; además se observan zonas con cordones fibrilares y otras esféricas menos densas formadas por filamentos de 70 angstroms en cuyo seno se detectan esferidios con un diámetro que oscila entre 0,4 y 1,9 micras, estas esferidias aparecen constituidas por un núcleo central, granular, denso, de 150 angstroms y un halo más claro de filamentos de 60 angstroms. (Bustos Obregón, E. et col. 1974).

Vamos a resumir brevemente las funciones fundamentales que, en la actualidad se atribuyen a la célula de Sertoli:

La formación de la barrera hemato-testicular (BHT).— Residiría a nivel de las uniones Sertoli-Sertoli y contribuye al aislamiento del compartimento adluminal del tubo seminífero de elementos tóxicos, antigénicos, mutágenos, etc., creando así un microambiente para la espermatogénesis y espermiogénesis.

Síntesis de la proteína fijadora de Andrógeno, (ABP). Esta permite la amplificación del efecto de la testosterona en el epitelio germinal, (fig. 7).

Blanco para la acción de la FSH en el túbulo y control de su secreción por medio de la formación de inhibina, (fig. 7).

Blanco para la acción de la testosterona a nivel tubular, (fig.7).

Nutrición y soporte de la línea germinal.

Coordinación y regulación de la espermatogénesis.

Papel macrofágico.

Secreción del inhibidor de los conductos mullerianos durante el desarrollo embrionario, (Josso, N. 1972), (Picard, J. Y. et cols. 1978).

Fuente de estradiol, (Ewring, L. et col. 1977).

En cuanto a la anatomía comparada de la célula de Sertoli podemos resumirla diciendo que se da un plan de organización de dichas células muy semejante en las distintas especies, por lo menos entre los vertebrados; si bien se detectan algunas diferencias, fundamentalmente de grado.

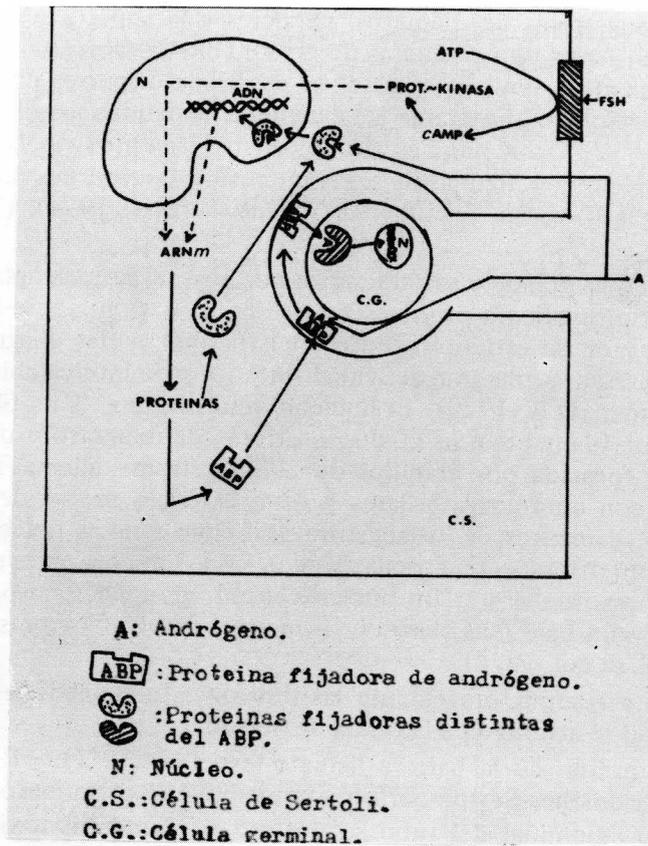


Fig. 7. Se esquematiza la acción de la FSH sobre sus receptores en la célula de Sertoli y la interacción entre los andrógenos y la proteína fijadora de andrógeno, (ABP).

Un ejemplo de estas son las uniones Sertoli-Sertoli: en vertebrados inferiores predominan los desmosomas, siendo ausente o muy escaso y rudimentario el sistema cisternal subsuperficial; ésto se puede comparar con lo que sucede en la maduración de la célula de Sertoli de los mamíferos, (Flickinger, Ch. S. 1967), en la que se da una progresiva sustitución de los iniciales desmosomas por las uniones ocluyentes propias del adulto.

Una vez expuesto el estado actual de los conocimientos en torno a la estructura y función de la célula de Sertoli vamos a describir brevemente las principales características que definen al Síndrome de Del Castillo, ya que es en este cuadro en el que vamos a dilucidar la naturaleza y el origen de la aplasia de línea germinal y el papel que juega en ésta la célula de Sertoli.

Del Castillo y colaboradores, (Del Castillo, E.B. et cols. 1947), describieron un cuadro en pacientes con testículos pequeños bilateralmen-

te y desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios que se caracterizaba por presentar azoospermia absoluta y ausencia total de epitelio germinal junto con la presencia de células de Sertoli de apariencia normal, (Heath, H. 1973), (Garduno, A. et col. 1970), (Abrams, H.J. et col. 1969), (Turner, J.H. et cols. 1969) y además se han detectado cuadros semejantes en pacientes sometidos a tratamientos con citostáticos, (Berry, C.L. et cols. 1972), (Skakkebaek, N.E. 1973), (Delgado, A. 1974). También se ha conseguido imágenes semejantes en animales de experimentación sometidos a irradiación testicular, (Hall, E.R. et col. 1970).

Resumiendo todo lo anterior podemos decir que el síndrome de aplasia de células germinales con persistencia de células de Sertoli puede ser el efecto terminal de una serie variada de procesos entre los que pueden darse o no, anomalías de tipo congénito.

Se han encontrado escasos estudios acerca de la ultraestructura del Síndrome de Del Castillo, pero parece que la célula de Sertoli conserva en estos casos muchas de sus características habituales. Se observa un cierto aumento de la cantidad de microfilamentos en el polo basal, incremento del número y amplitud de las uniones Sertoli-Sertoli junto con el aumento de las interdigitaciones del citoplasma y una mayor vesiculación de éste, (Siew, S. et cols. 1977), (Chemes, M.E. et col. 1977); otros autores, (Livni, N. et cols. 1977), describen aumento de los cuerpos lamelares concéntricos y lo ponen en relación con signos de hiperplasia de las células de Sertoli que se expresa funcionalmente por un aumento del recambio proteico y de la síntesis lipídica. Desde el punto de vista histoquímico se constata, (Steinberger, A. et col. 1970), el incremento de la actividad de la gamma glutamil transpeptidasa.

Endocrinológicamente en el Síndrome de Del Castillo se da una elevación en las tasas séricas de LH y FSH que, sin llegar a ser tan importante como en el Síndrome de Klinefelter, se desvía de la media, la elevación de LH nos puede indicar la existencia de un cierto grado de insuficiencia de las células de Leydig si repercusión clínica; sin embargo la elevación de esta última hormona no se da en todas las series estudiadas, (Zárate, A. et cols. 1974), (Mecklenburg, R. et col. 1974).

Para finalizar esta introducción pasamos a formular, después de la revisión del estado de los conocimientos acerca de la morfología y función de la célula de Sertoli y de la etiopatogenia del Síndrome de Del Castillo, la siguiente hipótesis de trabajo acerca del origen del antedicho Síndrome:

Hipótesis de trabajo

Hasta qué punto la ausencia de línea germinal en esta patología viene determinada por la actuación de una de las causas que se enumeran a continuación:

1. Agenesia o fallo de la emigración de los gonocitos al esbozo testicular durante el desarrollo embrionario.
2. Desaparición de las células germinales después de la colonización testicular o durante el desarrollo postnatal debido a lesión directa de las mismas o a alteraciones de la función de la célula de Sertoli y concretamente al fallo de la misión protectora de la barrera hemotesticular.

A la verificación de esta hipótesis irán encaminados nuestros esfuerzos a lo largo del presente trabajo.

Material y métodos

Para la elaboración del presente trabajo se ha utilizado material humano y de animales de experimentación. Los datos obtenidos del material humano fueron suministrados por el análisis de 18 casos diagnosticados de Síndrome de Del Castillo, aplasia de células germinales o de síndrome de solo células de Sertoli, seleccionados entre las biopsias practicadas por esterilidad en la Ciudad-Sanitaria La Paz desde el año 1966 hasta el 1979. Los criterios de selección seguidos fueron los siguientes:

- 1) Que los casos estuvieran diagnosticados de Síndrome de Del Castillo siguiendo los criterios señalados por Del Castillo, E.B., Trabucco, A., de la Balze, F.A. 1947.
- 2) Que poseyeran estudio endocrino mínimo, (FSH, LH, y testosterona en plasma.)
- 3) Que tuvieran estudio histológico estandar.
- 4) Que parte del material estuviera procesado para microscopía electrónica.

Los datos procedentes del material experimental se han obtenido por el estudio de 65 ratas Wistar cuyo peso oscilaba de 150 a 300 grs. al comienzo del experimento; 60 de estos animales fueron sometidos a la acción de la ciclofosfamida, (Funk), (éster-N, N-bis (B-cloroetil) N-o-propilénico de la diamida del ácido fosfórico), administrado por vía intraperitoneal en dos dosis de 80 mg/Kg y 40 mg/Kg respectivamente espaciadas una semana. Los animales fueron sacrificados en grupos de cinco a los 2, 4, 7, 15, 22, etc., días, el último grupo se sacrificó a los 70 días. Los cinco animales restantes fueron usados como controles para establecer patrones normales histológicos, ultraestructurales y morfométricos del testículo de rata.

Las piezas de material humano se obtuvieron por biopsia en forma de cuñas de 2 x 2 x 3 mm que inmediatamente fueron fijadas parte en líquido de Bouin, (para técnica histológica de rutina) y parte en Karnovsky, (para microscopía electrónica).

Los animales sacrificados fueron sometidos a anestesia con éter etílico, exanguinados y perfundidos con fijador de Karnovsky por aorta abdominal hasta la total fijación de los testículos, se siguió una modificación de la técnica Forssmann, W.G. et al, 1977, (Santamaría L. 1980). Posteriormente pequeños fragmentos de tejido testicular fueron mantenidos 24 horas en Karnovsky a 4° c posfijados en tetróxido de osmio, deshidratados en etanol e incluidos en Epon812 se efectuaron cortes semifinos que, teñidos con azul de metileno-fucsina, se utilizaron para seleccionar las áreas más apropiadas para el estudio ultraestructural; de estas zonas se realizaron con un ultramicrotomo LKB, cortes finos que fueron depositados en rejillas de cobre y contrastados con citrato de plomo-acetato de uranilo y examinados con un microscopio electrónico Philips EM202 a un potencial de trabajo de 60 a 80 Kv.

El estudio histológico se realizó sobre piezas incluidas en parafina por medio de tinciones de hematoxilina-eosina, tricómico de Masson y PAS. Parte del material experimental fué congelado y teñido con la técnica para lípidos de Oil Red-O, sobre piezas posteriormente poscromizadas se detectaron fosfolípidos con la técnica de azul luxol. (Martoja, R., Martoja-Pierson, M.1970), (Pearse, A.G.E. 1961).

Para el estudio morfométrico se utilizaron los siguientes parámetros, (Nistal, M.1971):

Diámetro tubular medio, (DTM); número de células de Sertoli por sección tubular, (índice de células de Sertoli, ICS); número de células germinales por sección tubular, (índice de fertilidad tubular, IFT) y porcentaje de células de Sertoli maduras por sección tubular, (MCS), este último parámetro se determinó utilizando los criterios morfológicos que se detallan a continuación, (Flickinger, Ch. S. 1967):

C. de Sertoli	Madura	Inmadura
Forma del núcleo:	Triangular o poligonal	Ovoide o esférica
Carioteca:	Abundantes pliegues	Escasos pliegues
Cromatina:	Laxa y pulverulenta	Densa y concentrada
Nucleolo:	Prominente y complejo	Pequeño y simple
Cristales citoplásmicos:	Abundantes	Escasos

Para la evaluación de los datos morfométricos se recurrió a la determinación de los valores medios de los parámetros indicados anteriormente a través de la media aritmética idéntico método se ha seguido para la evaluación de los datos endocrinológicos, (FSH, LH, testosterona).

na). Para estimar y determinar el intervalo de confianza de la media y la dispersión de los datos se obtuvieron las desviaciones típicas, (s) y el error estándar, $S_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$, $n = n^\circ$ de casos, (Lamotte, M. 1976), el cual se contrastó ($n - 1$) por medio de la t de Student, con un coeficiente de seguridad del 95 %. Los resultados de las determinaciones morfométricas de los casos estudiados se compararon con los respectivos controles por medio de un test de homogeneidad de muestras que utiliza la varianza estándar, (Sd), (Lamotte, M. 1976), (Alberdi, J.; Lorente, S. et cols. 1969). En otras ocasiones se utilizó el criterio de X^2 (chi cuadrado), para estudiar la conformidad de una distribución experimental con otra teórica; comparándose éste con los valores límites del mismo correspondiente a un coeficiente de seguridad de 95 % para un determinado número de grados de libertad, $v = n - 1$, (Lamotte, M. 1976). Para determinar la existencia de dependencia entre unos parámetros y otros se ha usado el coeficiente de correlación, (r).

En los casos procedentes de material humano se estudió la variación de los siguientes parámetros en función unos de otros:

- 1) NCS = f (DTM)
- 2) MCS = g (DTM)
- 3) MCS = h (E) (E = edad media de los casos).
- 4) MCS = j (ICS)

Se realizaron diversos programas de ajuste de curvas y se llegó a la conclusión, tras análisis del coeficiente de determinación, que las más idóneas eran:

Para (1), (3), (4): recta de regresión de la forma.—
 $Y = aX + a_0$

Para (2): curva de potencias de la forma.—
 $Y = aX^b$ (siendo a mayor que 0)

En el caso del material experimental se procedió de modo análogo y se estudió la variación de los siguientes parámetros:

- 1) ICS = f(DTM)
- 2) IFT = g(DTM)
- 3) DTM = h(E) (E = días post-inyección).
- 4) IFT = i(ICS)
- 5) ICS = j(E)
- 6) IFT = k(E)

Todas estas funciones se comportan como una recta de regresión de la forma:

$$Y = aX + a_0$$

Todos los cálculos efectuados y los programas de ajuste de curvas se realizaron con una calculadora Hewlett-Packard HP-25.

Resultados

En cuanto a los casos estudiados de síndrome de Del Castillo estudiados, desde un punto de vista clínico se puede señalar que se trata de 18 casos con una edad media de $28,56 \pm 11,54$ años; 17 de los cuales consultaba por esterilidad y 1 por criptorquidea. 16 presentaban azoospermia absoluta y los 2 restantes mostraban oligospermia intensa.

1 caso se asociaba a varicocele, otro a testículo en ascensor y otro a una orquitis antigua.

Los datos endocrinológicos, tomados en su valores medios y comparados con casos control dieron la siguiente estimación:

	Muestras	Controles	t	Tv	Signif.	Estim.
FSH	$26,26 \pm 2,55$	$4 \pm 1,58$	8,9	2,08	95 %	Signif.
LH	$6,57 \pm 0,75$	$12,4 \pm 7,3$	3,2	2,09	"	"
T	$2728,06 \pm 345,3$	$7000 \pm 1810,4$	14,9	2,06	"	"

En el cuadro anterior se observa que la FSH es significativamente mayor en los casos estudiados que en los controles y la testosterona significativamente menor, la LH aunque difiere significativamente de los controles casi está dentro de los límites de la normalidad.

Todo esto indica la existencia en los casos estudiados de un patrón endocrino típico del síndrome de Del Castillo, si bien por lo general se describen mayores concentraciones de LH.

Desde el punto de vista histológico, de los 18 casos estudiados sólo en 3 se encontraron vestigios de línea germinal (fig. 8), consistentes en espermatogonias que solamente poblaban algunos túbulos. En el resto de los casos sólo se detectaban células de Sertoli generalmente con núcleos de aspecto maduro, (fig. 9)

Con cierta frecuencia se observaban casos en los que aparecían células de Sertoli con signos de inmadurez nuclear, (fig. 10). Todo esto se verá con más detalle en el análisis morfométrico.

En el citoplasma de la célula de Sertoli de 9 casos se detectaron cristales aciculares eosinófilos y fucsínófilos, (fig. 10). Aparecía preferentemente en el polo basal de la célula.

En 8 casos se observó importante cantidad de glucógeno en el citoplasma de la célula de Sertoli. La presencia de vacuolas claras y de lípidos neutros era constante y de vez en cuando se podían ver células de Sertoli oscuras de aspecto degenerativo, (fig. 11).

En aquellos túbulos en los que el número de células de Sertoli era muy grande era frecuente observar cierta tendencia la pseudoestratificación de las mismas. En ningún caso se ha detectado la presencia en el túbulo o en el intersticio de células inflamatorias o macrofágicas; era

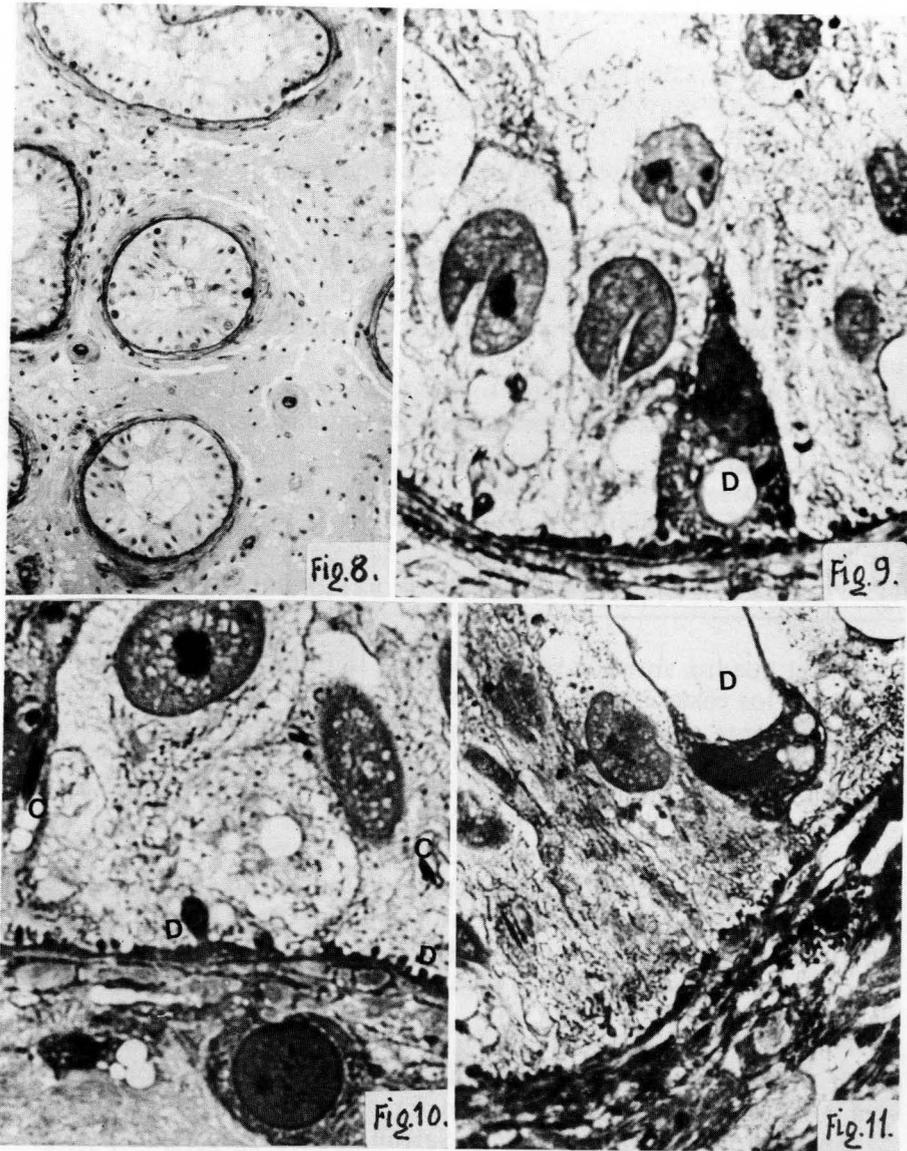


Fig. 8. Biopsia testicular de un paciente diagnosticado de Síndrome de Del Castillo, se observan varios túbulos con restos de línea germinal. PAS, 400x.

Fig. 9. Síndrome de Del Castillo con ausencia total de la línea germinal, se muestran células de Sertoli maduras con escotaduras nucleares orientadas hacia la basal, una de estas células muestra signos degenerativos, (D). Azul de metileno-fucsina, 1.200x

Fig. 10. Síndrome de Del Castillo con ausencia total de línea germinal y células de Sertoli inmaduras; se detectan cristales intracitoplásmicos, (C), la basal muestra digitaciones, (D). Corte semifino, azul de metileno-fucsina, 1.200x.

Fig. 11. Célula de Sertoli muy vacuolizada, (D). Semifino, azul de metileno-fucsina, 1.200x.

frecuente detectar digitaciones en la membrana basal, (fig. 10), pero nunca fueron valorables engrosamientos o hialinización de la misma; no se han observado alteraciones de ningún género en el intersticio ni en el sistema vascular.

Desde el punto de vista morfométrico podemos resumir los hallazgos del modo siguiente:

Existen diferencias significativas entre los casos estudiados y los controles en cuanto a los siguientes parámetros:

DTM	<	DTM control
ICS	>	ICS “
IFT	<	IFT “
MCS	<	MCS “

La población estudiada se subdivide en dos subpoblaciones de características distintas, (fig. 12). Estas difieren significativamente en cuanto a la MCS: Una subpoblación, (A), presenta de 100 a 85 % de formas maduras por sección tubular y la otra, (B), de 85 a 75 %. Además difieren aunque no significativamente, en cuanto a:

DTM _A	<	DTM _B
ICS _A	<	ICS _B
Cristales _A	>	Cristales _B

En cuanto al IFT las dos subpoblaciones difieren significativamente ya que sólo aparecen restos de línea germinal (espermatogonias) en la A, (fig. 12).

Como se puede observar en las gráficas correspondientes al crecer el DTM aumenta el ICS, (fig. 13), y disminuye la MCS, (fig. 14); así mismo a mayor número de células de Sertoli, (ICS) menos madurez de las mismas, (MCS), (fig. 15).

Ultraestructuralmente encontramos en la mayoría de los casos, (fig. 16), células de Sertoli provistas de núcleos de aspecto maduro, con abundantes cisternas de retículo liso diseminadas por el citoplasma, muchas vacuolas de aspecto lipídico (figs. 16, 18, 19), algunos cuerpos multivesiculares y una llamativa multiplicidad del complejo de Golgi, que con frecuencia aparece en la cercanía de la membrana, (figs. 18 y 19). El nucleolo es complejo y con una pars fibrillaris prominente, (fig. 17). Es frecuente, (fig. 20), encontrar cuerpos lamelares concéntricos frecuentemente en relación con el sistema de cisternas de retículo liso subsuperficiales las cuales aparecen aumentadas en número y amplitud, (figs. 19, 20); ésto aparece en relación con el importante aumento del número y la extensión de las uniones Sertoli-Sertoli que se detectan junto a un incremento de las digitaciones intercelulares, (fig. 16). Son visibles amplias digitaciones de la membrana basal, (fig. 19).

En algunos casos llama la atención la aparición de células de Sertoli de aspecto inmaduro, con núcleos esféricos u ovoides, nucleolos sencios

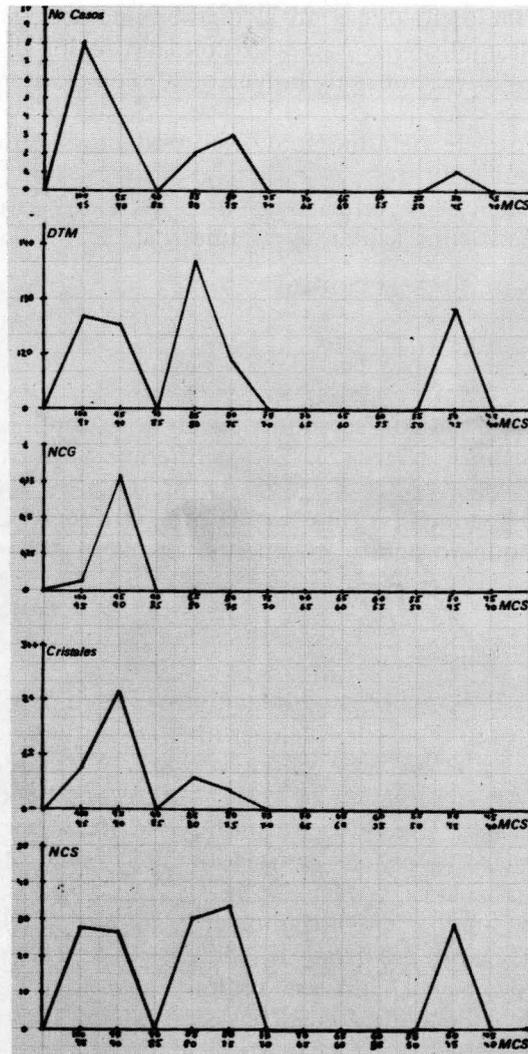


Fig. 12. Gráfica de las relaciones entre: MCS/N.º de casos; MCS/IFT, (en la figura NCG); MCS/cristales; MCS/ICS (en la figura NCS).

llos, citoplasma pobre en organelas y con perfiles de retículo rugoso. En estos casos se observa mayor cantidad de microfilamentos y menos uniones típicas; todos estos detalles se pueden observar en la figura 21.

Pasamos a continuación a resumir los resultados obtenidos en el estudio de los animales de experimentación. Desde el punto de vista histológico se observó que aparece en los animales tratados con ciclofosfamida una deplección de línea germinal que aumenta con el tiempo y que inicialmente afecta a los túbulos de modo focal y diseminado, (fig. 22);

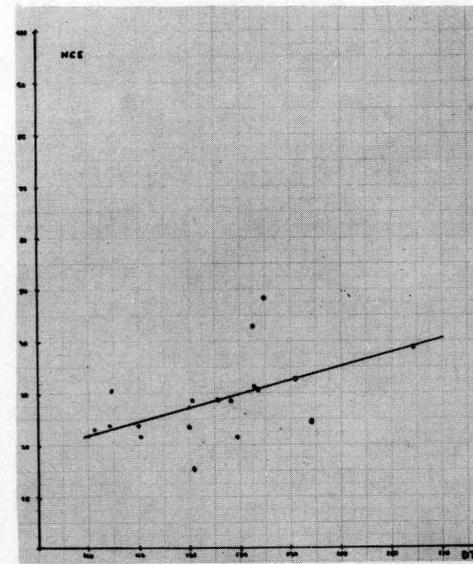


Fig. 13. Gráfica del ICS, (NCS) en función del DTM. Síndrome de Del Castillo.

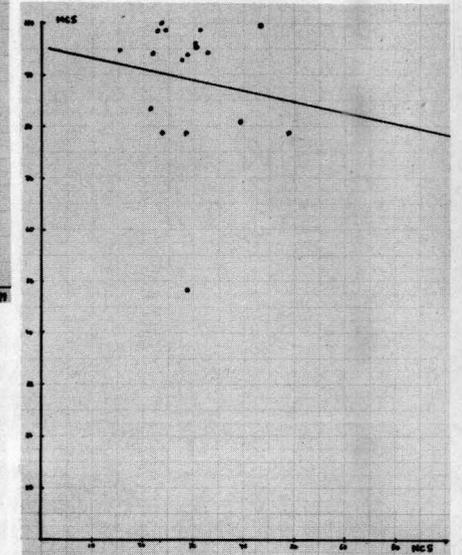


Fig. 15. Gráfica del MCS en función del ICS, (NCS). Del Castillo.

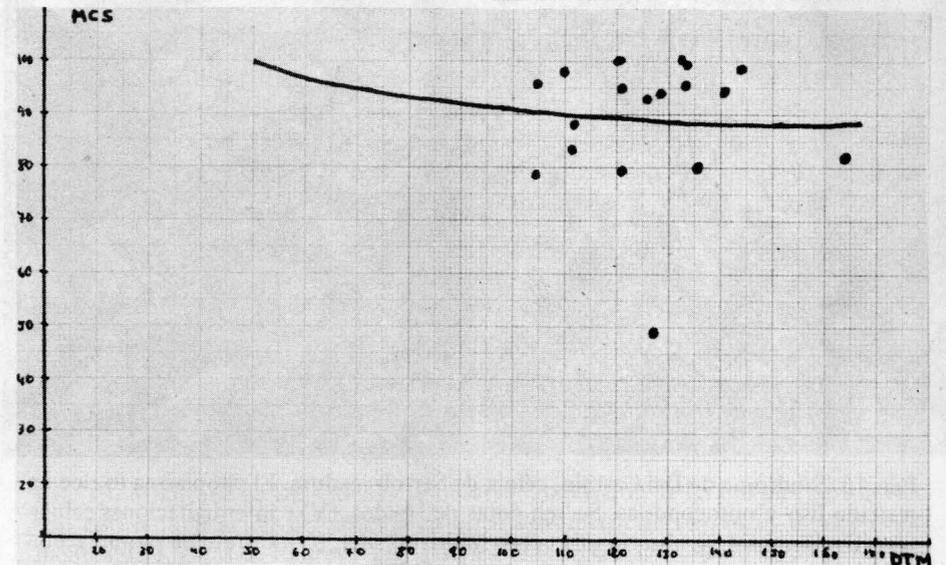


Fig. 14. Gráfica del MCS en función del DTM. Del Castillo.

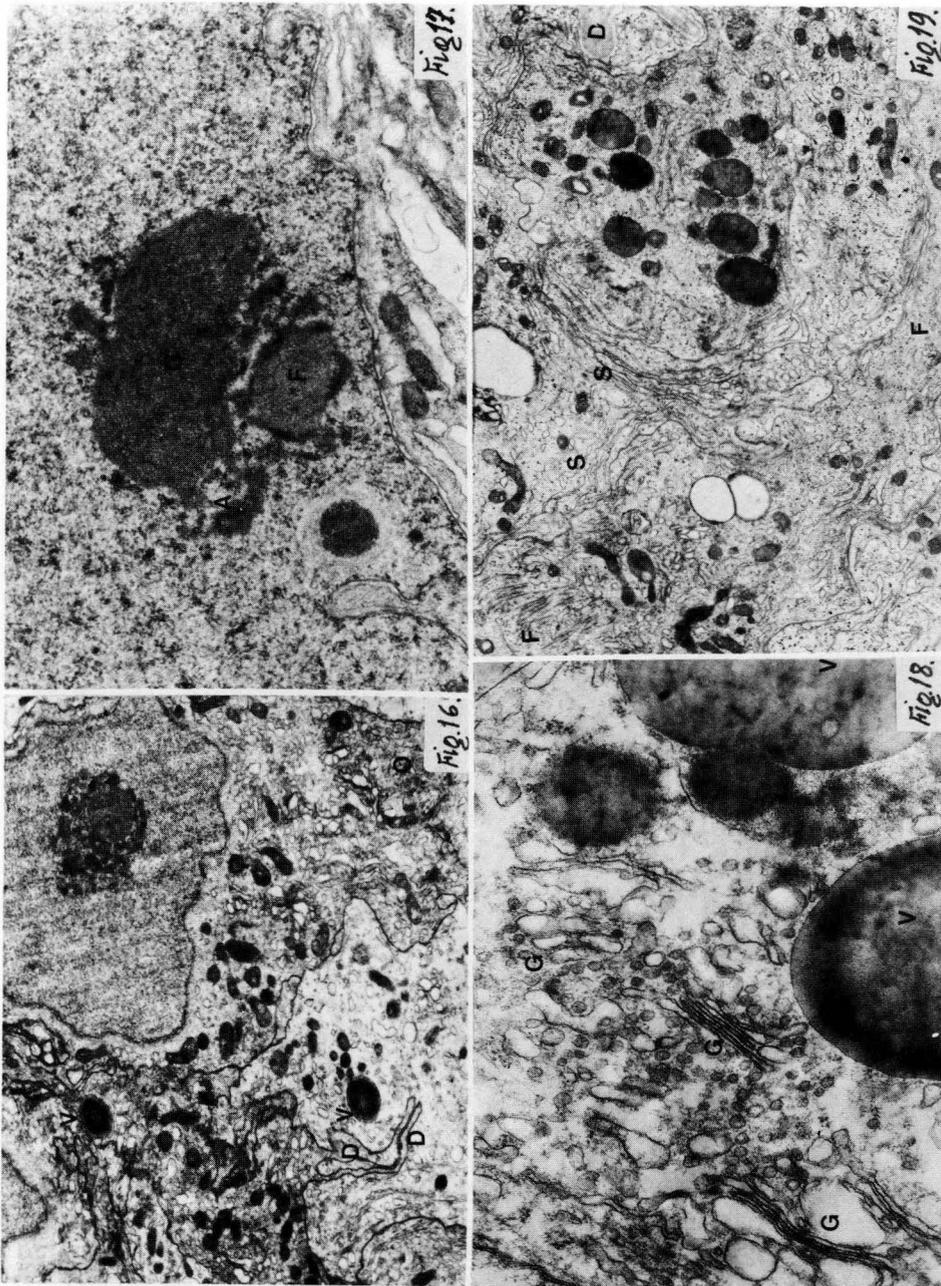


Fig. 16. Síndrome de Del Castillo, célula de Sertoli madura. El citoplasma es rico en retículo liso y mitocondrias. Se ven gotas de lípidos, (V) e interdigitaciones celulares, (D). También se observa un cuerpo multivesicular, (O). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 3.300x

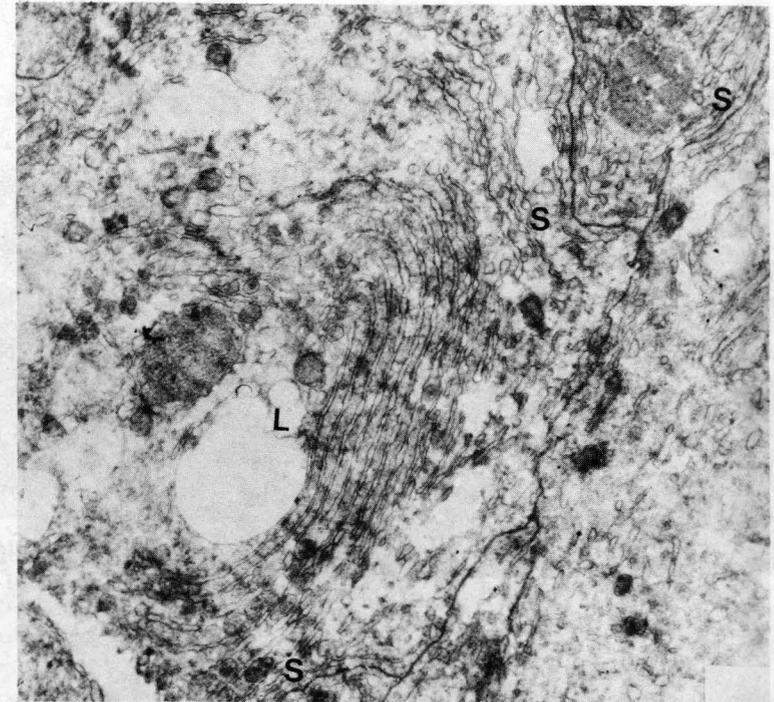


Fig. 20. Síndrome de Del Castillo; cuerpo lamelar concéntrico (L) en relación con uniones intersertoli, (S) con reduplicación de las cisternas de retículo liso. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 5.600x.

las células más persistentes son las espermatogonias. Las células de Sertoli muestran siempre núcleos de aspecto maduro, no contienen cantidades apreciables de glucógeno, muestran abundante vacuolización y su contenido en fosfolípidos tiende a disminuir paralelamente a la depleción de línea germinal; rara vez se pueden ver células oscuras. El intersticio no muestra ningún tipo de alteraciones.

Fig. 17. Síndrome de Del Castillo; núcleo de célula de Sertoli madura, nucleolo prominente con pars granularis, (G), pars fibrillaris, (F) y cromatina asociada, (A) Citrato de plomo-acetato de uranilo, 16.000x.

Fig. 18. Síndrome de Del Castillo; citoplasma sertoliano con complejo de Golgi, (G), múltiple y prominente cercano a la membrana celular. También se observan gotas de lípidos, (V). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 20.000x.

Fig. 19. Síndrome de Del Castillo; se observa: ampliación de las uniones Sertoli-Sertoli con reduplicación del sistema cisternal subsuperficial, (S), haces de microfilamentos, (F), gotas de lípidos y digitaciones de la basal, (D). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 4.000x.

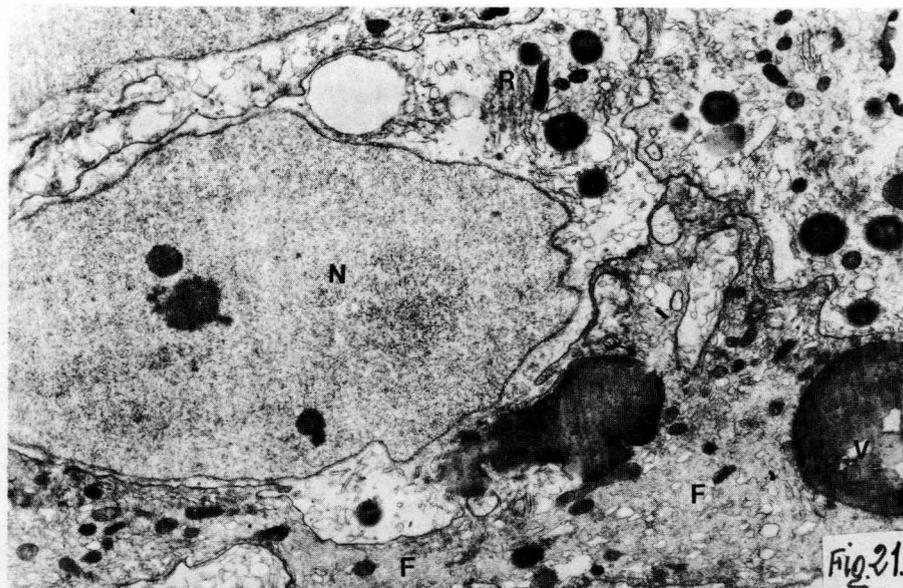


Fig. 21.

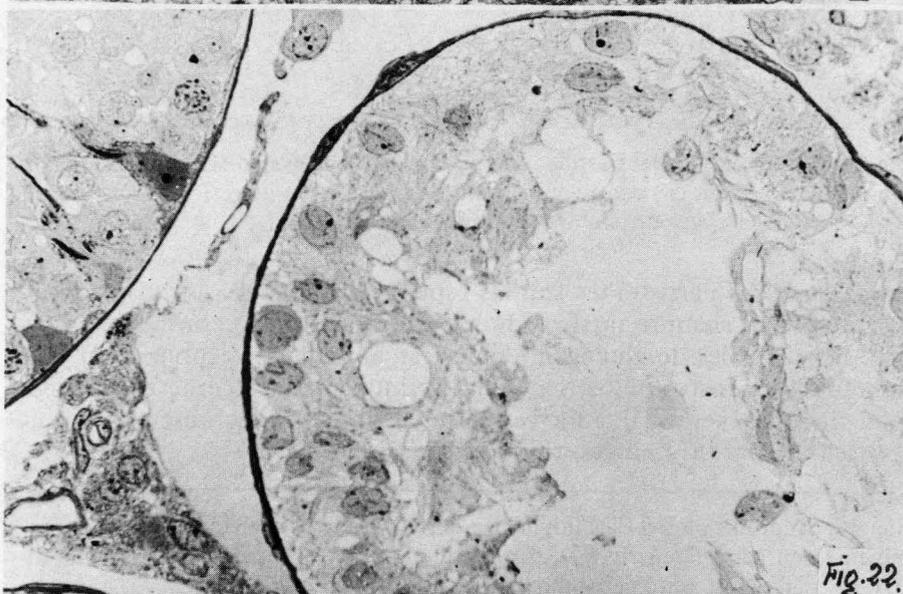


Fig. 22.

Fig. 21. Síndrome de Del Castillo; célula de Sertoli inmadura con núcleo ovoide, (N). Se observan algunas cisternas de retículo rugoso, (R) y prolongaciones celulares con gran cantidad de microfilamentos, (F) y lípidos, (V). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 3.300x.

Fig. 22. Testículo de rata; túbulo totalmente depleccionado de elementos germinales, se observa pseudoestratificación de las células de Sertoli. También se puede apreciar un fragmento de túbulo con el epitelio íntegro. (15 días de postinyección con ciclofosfamida). Semifino, azul de metileno-fucsina, 400x.

Los resultados del estudio morfométrico en los animales tratados con ciclofosfamida quedan expuestos a continuación:

E	DTM	ICS	IFT	MCS
0	313,8 ± 27,88 Ct.	21,25 ± 2,07 Ct.	353,74 ± 49,97 Ct.	100 % Ct.
2	317,09 ± 26,2 N.S.	22,96 ± 2,80 N.S.	285,74 ± 78,16 N.S.	100 % N.S.
4	313,22 ± 32,49 N.S.	23,63 ± 1,50 N.S.	301,45 ± 76,93 N.S.	100 % N.S.
7	321,80 ± 17,48 N.S.	20,02 ± 1,86 N.S.	337,08 ± 21,99 N.S.	100 % N.S.
15	335,76 ± 32,23 N.S.	20,06 ± 0,93 N.S.	352,32 ± 42,81 N.S.	100 % N.S.
22	303,15 ± 50,81 N.S.	25,33 ± 4,41 N.S.	255,37 ± 149,81 N.S.	100 % N.S.
31	267,76 ± 6,34 N.S.	26,75 ± 15,80 N.S.	269,58 ± 77,30 N.S.	100 % N.S.
38	285,37 ± 15,45 N.S.	26,05 ± 1,77 S.	212,25 ± 51,62 S.	100 % N.S.
45	291,04 ± 22,68 N.S.	28,42 ± 8,95 N.S.	270,15 ± 41,24 N.S.	100 % N.S.
52	265,51 ± 56,12 N.S.	27,25 ± 0,48 S.	140,46 ± 84,50 S.	100 % N.S.
59	270,83 ± 14,14 N.S.	27,00 ± 0,71 S.	150,54 ± 3,65 S.	100 % N.S.
66	273,03 ± 21,28 N.S.	26,58 ± 1,96 S.	181,92 ± 68,18 S.	100 % N.S.
70	243,07 ± 128,23 N.S.	24,98 ± 2,00 S.	184,75 ± 111,63 S.	100 % N.S.

Ct: Controles

N.S.: Diferencia con Ct no significativa, (95 %)

S. Diferencia con Ct significativa, (95 %)

E: Días post-inyección

A la vista del cuadro anterior podemos decir que en primer lugar, en ningún momento el DTM difiere significativamente del de los controles, además, la MCS es en todos los casos del 100 % y finalmente, el resto de los parámetros, (ICS e IFT) varían significativamente con respecto a los controles a partir de los 38 días post-inyección observándose generalmente un aumento del ICS y una disminución del IFT.

En resumen y teniendo en cuenta el estudio de la variación de unos parámetros en función de otros que se muestra en las gráficas podemos decir que la ciclofosfamida ejerce sobre el túbulo seminífero de la rata un efecto lesivo cuya intensidad crece en función del tiempo y que se traduce en:

- Disminución ligera del DTM, que nunca difiere significativamente de los controles.
- Aumento del ICS que crece con el tiempo y que a partir del día 38 difiere significativamente de los controles, (fig. 23). Este aumento se asocia a un brusco decremento del IFT, (fig. 24).
- Disminución del IFT que aumenta con el tiempo y que a partir del día 38 difiere significativamente de los controles (fig. 25).
- Se mantiene en todos los casos la MCS en un 100 % de formas maduras.

Desde el punto de vista ultraestructural se observa una serie de alteraciones que varían con el tiempo de post-inyección. Hasta las dos se-

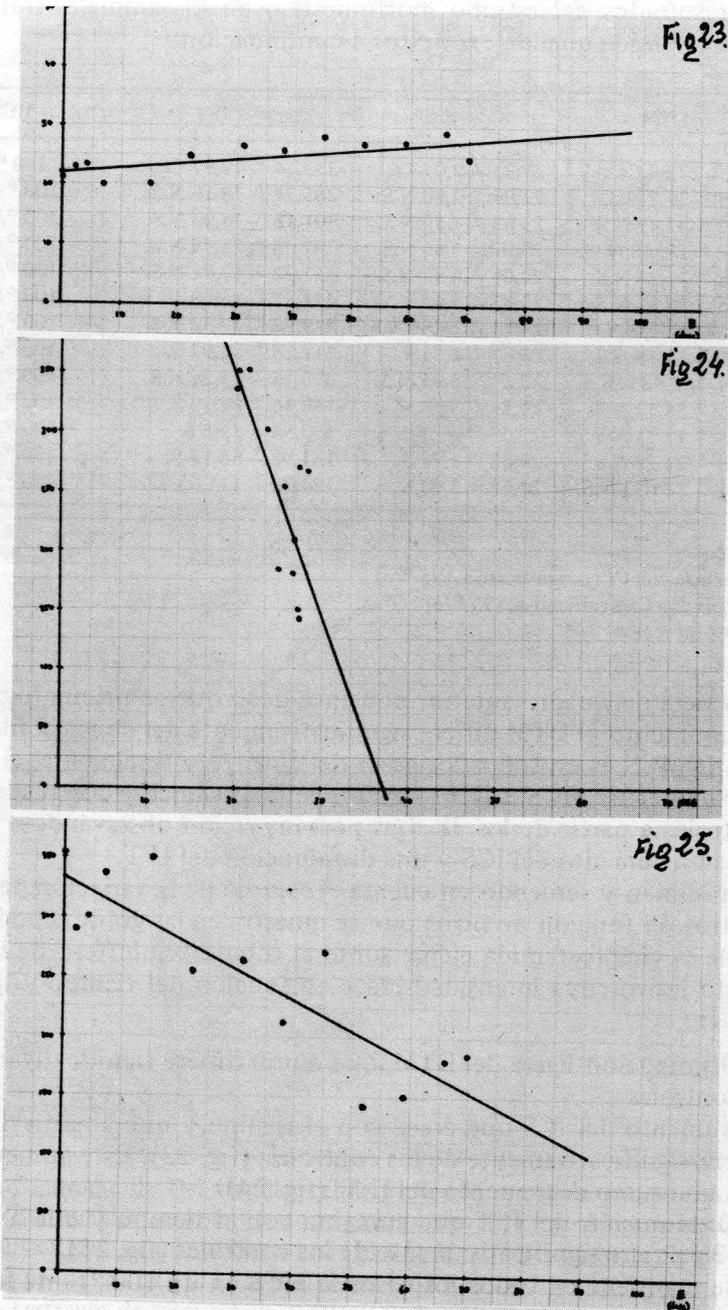


Fig. 23. Variación del ICS, (en la gráfica NCS), en función del tiempo de postinyección, (E), en ratas tratadas con ciclofosfamida.

manas no se observan alteraciones valorables, en ese momento comienza a hacerse llamativa la dilatación de las cisternas de retículo liso de la célula de Sertoli que es más acentuada en torno a las mitocondrias y en las cisternas subsuperficiales de las uniones Sertoli-Sertoli, (fig. 26). Paralelamente a esta vesiculización del retículo liso comienzan a observarse dilataciones de las crestas tubulares de las mitocondrias que culminan con una intensa vacuolización de las mismas acompañada de la formación de estructuras membranosas concéntricas en el seno de la matriz mitocondrial; junto a todo esto se observa una progresiva retracción del citoplasma de la célula de Sertoli acompañada de importante ampliación de los espacios intercelulares con separación de las uniones intersertolianas. Todos estos fenómenos tienen su culminación cerca del día 22 del experimento (fig. 27). A continuación y coincidiendo con la progresiva deplección de elementos germinales se observa una reversión de todos los fenómenos anteriormente descritos; así y hacia el final del experimento se asiste a una total oclusión de los espacios intercelulares junto a un aumento de la amplitud y extensión de las uniones intersertoli sin los fenómenos de reduplicación de las cisternas subsuperficiales que se pueden ver en el Síndrome de Del Castillo. Las cisternas de retículo liso disminuyen su dilatación y las mitocondrias aparecen casi normales; el citoplasma disminuye su electrodensidad y se detectan abundantes complejos de Golgi, muchos de ellos en la cercanía de la superficie celular; también es llamativa la aposición de ribosomas en la pared de las cisternas subsuperficiales siempre en la cara más alejada a la unión Sertoli-Sertoli. Los núcleos de las células de Sertoli no muestran alteraciones y únicamente parece que tienden a aumentar los pliegues de la carioteca. Todos los detalles descritos se pueden observar en las figuras 28 y 29.

Discusión y conclusiones

Comenzaremos este apartado resumiendo las diferencias y semejanzas observadas entre los datos del Síndrome de Del Castillo y los de los animales de experimentación: Tanto en uno como en otros aparece una ausencia total o parcial de línea germinal; signos morfológicos de hiperfunción de la célula de Sertoli, (hiperplasia del complejo de Golgi, gran desarrollo del retículo liso, etc.); ampliación del número y tamaño de las uniones intersertoli; ausencia de alteraciones de la basal y del intersticio y aumento significativo del ICS.

En cuanto a las diferencias es preciso destacar la presencia de células

Fig. 24. Variación del IFT, (en la gráfica NCG), en función del ICS, (NCS), en ratas tratadas con ciclofosfamida.

Fig. 25. Variación del IFT, (NCG), en función del tiempo de postinyección, (E).

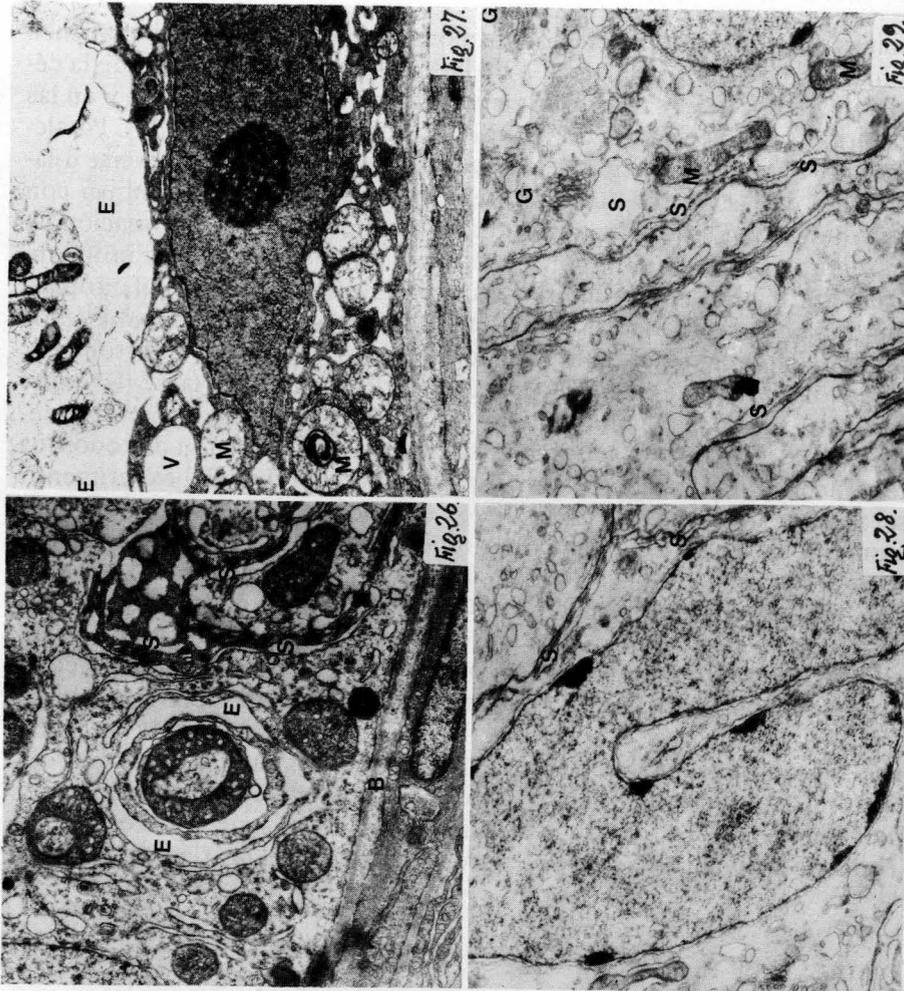


Fig. 26. Célula de Sertoli de rata a las dos semanas de comenzar el tratamiento con ciclofosfamida; dilatación del retículo liso en torno a las mitocondrias, (E), y en las cisternas subsuperficiales, (S); basal, (B), sin alteraciones. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 8.200x.

Fig. 27. Célula de Sertoli a los 22 días de tratamiento; retracción citoplásmica y aumento de la electrodensidad celular, vacuolización mitocondrial, (M), dilatación del retículo liso, (V) y aparición de amplios espacios intercelulares, (E). Citrato de plomo-acetato de uranilo, 6.800x.

Fig. 28. Célula de Sertoli a los 66 días de iniciado el tratamiento; núcleo indentado con cromatina asociada a la carioteca, múltiples complejos de Golgi, (G) y uniones intersertoli, (S), ampliadas. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 6.800x.

Fig. 29. Célula de Sertoli a los 70 días de iniciado el tratamiento, (deplección total de línea germinal). Se observan complejos de Golgi múltiples, (G), y cercanos a la

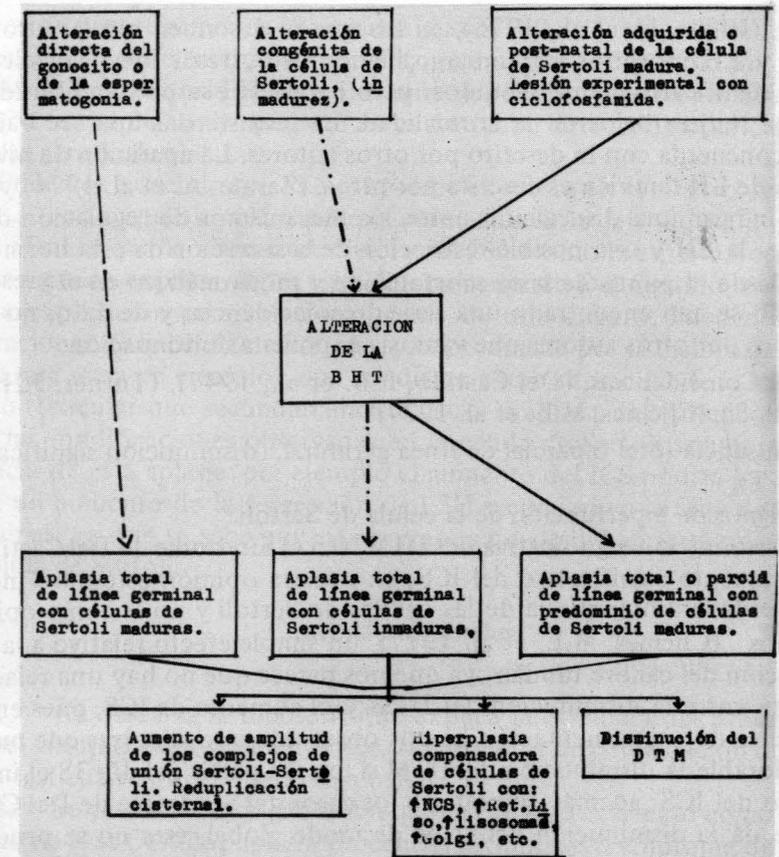


Fig. 30. Esquema de las posibilidades etiopatogénicas en la aplasia de línea germinal.

de Sertoli inmaduras en algunos casos de Síndrome de Del Castillo; la ausencia de una disminución significativa del DTM en los animales de experimentación y la existencia de alteraciones ultraestructurales en la rata diferentes a las observadas en el hombre, (lesiones mitocondriales, ampliación del espacio intercelular, ribosomas en las cisternas subsuperficiales, etc.).

Desde el punto de vista clínico, los 18 casos estudiados de Síndrome de Del Castillo mostraban una total concordancia con los casos descritos en la literatura, (Del Castillo, E.B., et al. 1947) (Heath, H., 1973), (Turner, J.H., et al., 1968). En el aspecto endocrino hemos podido observar alguna discordancia con algunos estudios publicados sobre este

membrana celular, dilatación ocasional del retículo liso y ribosomas asociados a la pared de las cisternas subsuperficiales más alejadas de la membrana celular, (S) mitocondrias, (M), sin alteraciones. Citrato de plomo-acetato de uranilo, 8.200x.

tema. (Ishida, H. et al., 1976), en los que se describen niveles altos de FSH y LH; nosotros sin embargo hemos visto, desde luego, niveles de FSH significativamente elevados, pero los de LH se podrían considerar en los límites bajos de la normalidad. La testosterona aparece baja lo que concuerda con lo descrito por otros autores. La aparición de niveles bajos de LH también es descrita por otros, (Zarate, A. et al. 1974) y podría indicar una disociación entre los mecanismos de regulación de la FSH y la LH y una posible restricción de la secreción de esta hormona.

Desde el punto de vista morfológico y morfométrico en el presente trabajo se han encontrado una serie de coincidencias y de datos no destacados por otros autores que vamos a exponer a continuación:

-- Coincidencias, (Del Castillo, E.B. et al., 1947), (Turner, J.H., et al., 1968), (Chemes, M.E. et al. 1977):

Ausencia total o parcial de línea germinal, (disminución significativa del IFT).

Signos de hiperfunción de la célula de Sertoli.

Disminución significativa del DTM, (en el Síndrome de Del Castillo).

Aumento significativo del ICS; en nuestra opinión este dato indica una verdadera hiperplasia de las células de Sertoli y no es como opinan algunos, (Chemes, M.E. et al. 1977), un simple efecto relativo a la disminución del calibre tubular, ya que nos parece que no hay una relación directa entre la disminución del DTM y el aumento de ICS, pues en los animales de experimentación hemos observado que mientras que nunca es valorable la disminución del DTM si lo es, a partir del día 38 el incremento del ICS; además, aunque en los casos del Síndrome de Del Castillo se da la disminución del DTM de modo global, ésta no se produce con la misma intensidad en las dos subpoblaciones definidas, (Santamaría, I. et al., 1979), y es precisamente en aquella subpoblación donde hay un mayor DTM donde se observa un mayor ICS.

— Datos nuevos:

Presencia de casos de Síndrome de Del Castillo con túbulos poblados por células de Sertoli inmaduras y aparición exclusiva de restos de línea germinal en aquellos casos donde no aparecen células de Sertoli inmaduras.

Fenómenos de reduplicación del sistema cisternal subsuperficial y correlación de éste con la presencia de cuerpos lamelares concéntricos.

En la rata la ciclofosfamida causa una lesión inicialmente de la célula de Sertoli que conduce, quizás a través de un fallo en la barrera hemo-testicular, (separación de las uniones intersertoli en la fase de ampliación de los espacios intercelulares), a la desaparición de la línea germinal remediando un cuadro de Síndrome de Del Castillo con hiperplasia de la célula de Sertoli sin alteraciones de la DTM y la MCS y con modificaciones terminales que se asemejan a las encontradas a nivel ultraestructural que se asemejan a los descritos en dicho síndrome. No nos

parece que los fenómenos observados sean reactivos y secundarios a una lesión inicial del elemento germinal; (que indicase por ejemplo un incremento de la fagocitosis de estos elementos), pues las alteraciones observadas son muy iniciales y aparecen antes de que se detecte desaparición de células germinales.

Podemos concluir con lo que aparece expuesto en el cuadro de la figura 30; en respuesta a la hipótesis planteada en la introducción podemos afirmar que la alteración directa del gonocito o la espermatogonia, si bien puede explicar algún tipo de síndrome de Del Castillo, no es la única explicación para la etiopatogenia de este cuadro. Pueden darse alteraciones de la célula de Sertoli, (y la producida por la ciclofosfamida en la rata sería un ejemplo), que conducen a una alteración de la barrera hemo-testicular que secundariamente causa la aplasia del epitelio germinal, las modificaciones observadas en la célula de Sertoli serían consecuencia de esta aplasia; por ejemplo el aumento del ICS podría ser debido a un aumento de la secreción de FSH secundario a la falta de línea germinal, ya que se sabe que esta hormona puede inducir hiperplasia en la célula de Sertoli.

Conclusiones finales

1.º Se descarta la hipótesis que explica la etiología del Síndrome de Del Castillo exclusivamente por una ausencia de colonización del esbozo testicular por el epitelio seminífero.

2.º Se postula un origen doble para el cuadro conocido como Síndrome de Del Castillo, aplasia de células germinales o síndrome de sólo células de Sertoli:

a) Alteración congénita de la célula de Sertoli que se expresa en un predominio de células inmaduras con posible fallo de la barrera hemo-testicular que facilita la exposición de la línea germinal a noxas diversas que acaban por destruirla.

b) Alteración adquirida de la célula de Sertoli, que, sin incidir en la normal maduración de la misma, altera la función de ésta en cuanto al trofismo de la línea germinal y a la eficacia de la barrera hemo-testicular; estas alteraciones inciden en una total o parcial desaparición de la línea germinal.

3.º Como otra alternativa para explicar el origen del Síndrome de Del Castillo también se podría pensar en una lesión directa del epitelio germinal antes de la constitución de la barrera hemo-testicular o sobre la espermatogonia después de constituida y antes del comienzo de la espermatogénesis, de ser ésto así todas las alteraciones observadas en la célula de Sertoli serían secundarias a la ausencia de células germinales.

4.º Se afirma la existencia en todos los casos de alteraciones de la célula de Sertoli secundarias a la privación de epitelio seminífero; ta-

les como: una verdadera hiperplasia de dicha célula detectable morfo-métrica y ultraestructuralmente, un aumento del número y amplitud de los complejos de unión Sertoli-Sertoli con reduplicación del sistema cisternal subsuperficial y una disminución del diámetro tubular medio, (DTM), (no significativa de los casos experimentales).

5.º El incremento de los microfilamentos ya descritos por otros autores y también demostrado en algunos casos por nosotros, podría considerarse asimismo como un fenómeno reactivo de la célula de Sertoli o quizás no se trataría realmente de un verdadero incremento sino simplemente de una manifestación más o menos grande de los microfilamentos normales dependiendo de la calidad de la fijación.

6.º Se confirman los hallazgos de otros autores en cuanto a la presencia de uniones desmosómicas o hemidesmosómicas Sertoli-Sertoli y Sertoli-espermatogonia en la rata pero no en el hombre, se ha constatado también un predominio de uniones desmosómicas o desmosoma-like sobre las uniones ocluyentes en animales inferiores, (reptiles, aves). Se ha observado la presencia de ribosomas en el sistema cisternal subsuperficial, (en la pared de la cisterna más alejada del complejo de unión), en las células de Sertoli de túbulos depleccionados de rata; se hace notar el paralelismo de esto con lo descrito por otros autores en la célula de Sertoli del perro.

Resumen

Se plantea la posibilidad de que la célula de Sertoli intervenga en la patogenia del Síndrome de Del Castillo y otras situaciones de aplasia de la línea germinal testicular. Para responder a los interrogantes planteados se ha revisado en primer lugar la morfología de la célula de Sertoli normal adulta e inmadura y posteriormente se ha verificado el estudio de 18 casos de Síndrome de Del Castillo y de un grupo de ratas sometidas a depelección del epitelio germinal con ciclofosfamida. Este estudio se realizó desde el punto de vista histológico, morfométrico y ultraestructural llegando a las siguientes conclusiones: el Síndrome de Del Castillo no se origina exclusivamente por una ausencia de colonización por los gonocitos del esbozo testicular ya que existe la posibilidad de que se dé un fallo en la célula de Sertoli que acarree la posterior desaparición de las células germinales, este fallo en algunos casos podría deberse a la detención de la maduración de la célula de Sertoli, (cuadros de Síndrome de Del Castillo con predominio de células de Sertoli inmaduras) y en general a una alteración de la barrera hemo-testicular.

Summary

The Sertoli cell on the germinal cell aplasia: Morphometric and ultrastructural study.

In this work we have studied the role of Sertoli cell in the pathogeny of Del Castillo syndrome.

First, we have reviewed the features of adult and immature normal Sertoli cell, since, we have analysed 18 cases of Del Castillo syndrome and a group of rats with

germinal cells aplasia mediated by cyclophosphamide. This analysis it performed from the histologic, morphometric and ultrastructural appearance.

We have reached the nexts conclusions: The lack of migration of the gonocytes to the testicular ridge it is not a single cause for Del Castillo syndrome, since it is the possibility of a failure in the Sertoli cell that cause a posterior lack of germinal epithelium. This failure it could to be originated for a delay of the maturity on the Sertoli cell, (a Del Castillo syndrome with predominance of the immatures Sertoli cells), and usually through a failure of a testis-blood barrier.

Zusammenfassung

Die Zelle von Sertoli im Aplasia von Hodenepithel: Morphometrische und Ultrastruktruelle Studium.

Man zeigt die Möglichkeit der Dazwischentreten der Zelle von Sertoli in der Pathogenie von Del Castillo Syndromen. Für den Fragen gezeigt antworten man hat nachsehst erste die Morphologie der Normal Erchwassen und Unreif Zelle von Sertoli und nachträglich man hat bewahreit den Studium von achtzehn Kasus von Del Castillo Syndromen und eines Gruppen der Ratten, die mit Zylophosphamide der Zerstörung ist unterwen fen geworden. Dieser Studium ist verwirklichen geworden seit Histologische, Morphometrische und Ultrastruktruellen Gesichtspunkte und man errreichen diese Abschlusse:

Del Castillo Syndrome wird von Abwesenheit der Bevölkerung von Gonocyten des Hodenskizzen der ausschlieBlich Verfahren veranlasset nicht; weil die Möglichkeit bestehet dessen eine Veränderung in der Zelle von Sertoli man gebe, der des Verschwinden von Hodenepithel beförde, diese Veränderung, bis weilen wird an die Veranftung der Entwicklung der Zelle Von Sertoli, (von Del Castillo Syndrome mit dem Vorherrschafte von der Unreifen Zellen von Sertoli), gebührend und im allgemeinen eine Veränderung von der Bluthode Schranke.

Resumé

La cellule de Sertoli dans l'aplasie des cellules germinales: Etude morphométrique et ultrastructurale.

Dans le présente étude nous nous avons demandé sur la possibilité de l'intervention de la cellule de Sertoli dans la pathogénie du Syndrome de Del Castillo. Pou répondre a cette question nous avons étudié en premier lieu la morphologie de la cellule de Sertoli adulte et immature sans altérations et après on a verifié l'étude de 18 cases de Syndrome de Del Castillo et d'un groupe des rats soumis a depletion germinal avec cyclophosphamide. Cet étude on a performé sous l'aspect histologique, morphometrique et ultrastructurale et nous avons arrivé a les remarques suivants:

Le Syndrome de Del Castillo n'est pas provoqué uniquement par l'absence de colonisation par les gonocytes du l'ébauche testiculaire puisque il existe la possibilité dont qu'il soit donné une faille dans la cellule de Sertoli qu'il entraîne le postérieur disparition des cellules germinales, cette faille dans quelques cas peut être doit a l'arret de la maturation de la cellule de Sertoli, (Syndrome de Del Castillo avec la prèdominance des cellules de Sertoli inmadures), et en général a une altération de la barrière hemo-testiculaire.

Bibliografía

- ABRAMS, H.J.; WALKER, B.L. (1969): Azoospermia due to complete aplasia of the germinal epithelium. *Fertil-Steril.*, 20: 693-6.
- ALBERDI, J.; LORENTE, S.; MORENO, E. (1969): Metodología de investigación por muestreo. Ed. Euramérica, S.A. Cap. 22: 319-27, Madrid.
- BARRINGTON, E.J.W. (1977): Introducción a la endocrinología comparada, Ed. H. Blume, Cap. 7. 128-9, Barcelona.
- BERRY, C.L. (1972): Cyclophosphamide and the prepuberal testis. *Lancet*, 2: 1033-4.
- BUSTOS OBREGON, S.; ESPONDA, P. (1974): Ultrastructure of the nucleus of human Sertoli Cells in normal and pathological testis. *Cell Tissue Res.*, 152:467-75.
- CASTRO, A.E. (1970): Electron microscopic observations on the localization of labeled gonadotrophins in the Sertoli and Leydig cells of the rat testis. *Proc. Soc. Esp. Biol. Med.*, 133: 582-6.
- CHEMES, M.E.; CHRISTENSEN, A.K.; KIERSZENBAUM, A.L.; PAULSEN, DYM, M., KRETZER, D.M.; CHOWDHURY, A.; ALBERT, A.; NAFTOLIN, F.; STEINBERGER, E. (1977): Discusión in Troen, P., Markin, H.R., Ed. The testis in normal and infertileman: 159-71, New York, Raven Press.
- CHEMES, M.E.; FAWCETT, D. (1977): Patho-physiological observations of Sertoli cells in patients with germinal aplasia or severe germ cell depletion, ultrastructural findings and hormone levels. *Biol. Reprod.*, 17: 108-23.
- DAVIS, J.R.; LANGFORD, G.A. (1970): Testicular proteins. In Johnson, A.R.; Gomes, W.R.; Vandermark, N.L., Ed. The Testis, Vol. II: 259-301, New York, Academic Press.
- DEL CASTILLO, E.B.; TRABUCCO, A.; DE LA BALZE, F.A. (1947): Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. *J. Clin. Endocr.*, 7: 493.
- DELGADO, A. (1974): Testicular atrophy due to cyclophosphamide in a child with nephrotic syndrome. *Pathology*, 66: 45-54.
- DYM, M. (1972): The fine structure of the monkey (macaca) Sertoli cell and its role in maintaining the blood-testis barrier. *Anat. Rec.*, 175: 639-56.
- DYM, M.; FAWCETT, D. (1977): Further observations on the blood-testis barrier in monkeys. *Biol. Reprod.*, 17: 390-403.
- DYM, M., MADHWA RAS, H.G., CHEMES, H.E. (1977): Response of the testis to selective withdrawal of LH or FSH using antigonadotrophic sera. In Troen, P., Nankin, M.R. Ed. The testis in normal and infertile men: 97-124, New York, Raven Press.
- EDDY, E.M., KHARI, A. I. (1976): Cell associations and surface features in cultures of juvenile rat seminiferous tubule. *Anat. Rec.*, 185: 333-358.
- EWING, L.; BROWN, L.B. (1977): Testicular steroidogenesis (V), regulation. In Johnson, A.R., Gomes, W.R., Vandermark N.L. Ed. The Testis, Vol. IV: 267-75 New York, Academic Press.
- FLICKINGER, CH.S. (1967): The postnatal development of the Sertoli cells of the mouse. *Z. Zellforsch.*, 78: 92-113.

- FORSSMANN, W.G.; ITO, S.M.; WEIHE, E.; AOKI, A.; DYM, M.; FAWCETT, D. (1977): An improved perfusion fixation method for the testis. *Anat. Rec.*, 188: 307-14.
- GARDUNO, A.; NEHAN, D.J. (1970): Testicular biopsy finding in patients with impaired fertility. *J. Urol.*, 104: 871-7.
- GARNIER, D.H.; TIXIER, A.; GOURDJI, D.; RICART, R. (1973): Ultrastructure des cellules de Leydig et des cellules de Sertoli au cours du cycle testiculaire du Carnard Pekin. Correlation avec les données biochimiques et cytoenzymologiques. *Z. Zellforsch.*, 144: 369-94.
- GILULA, N.B.; FAWCETT, D.; AOKI, A. (1976): The Sertoli cell occluding junctions and gap junctions in mature and developing mammalian testis. *Dev. Biol.*, 50: 142.
- GIER, H.T., MARRION, G.B. (1970): Development of the mammalian testis. In Johnson, A.R.; Gomes, W.R.; Vandermark, N. L. Ed. The Testis, Vol I:2-43, New-York, Academic Press.
- GONDOS, B. (1977): Testicular development. In Johnson, A.R. Gomes, W.R., Vandermark, N.L. Ed. The Testis, Vol. IV : 11-3, New York, Academic Press.
- (1977): Testicular development. In Johnson, A.R. Gomes, W.R.; Vandermark, N.L. Ed. The Testis, Vol IV: 13, New York, Academic Press.
- GONDOS, B. (1977): Testicular development, (IV), function of the developing testis. In Johnson, A.R.; Gomes, W.R., Vandermark, N.L., Ed., The Testis, Vol IV: 22-23, New York, Academic Press.
- , HOBEL, C.S. (1971): Ultrastructure of germ cell development in the human fetal testis. *Z. Zellforsch.* 119: 1-20.
- , RENSTON, R.M.; CONNER, L.A. (1975): Ultrastructure of germinal cell development in the fetal testis. *Am. J. Anat.*, 136: 23-42.
- , ---, --- (1975): Ultrastructure of germ cell Sertoli cells in the postnatal rabbit testis. *Am. J. Anat.*, 136: 427-29.
- HALL, E.R.; HUPP, E.W. (1970): Localization of irradiation damage in rat seminiferous tubules. *Nature*, (London), 225: 85-6.
- HEATH, M. (1973): Plasma gonadotrophins in germinal cell aplasia, (Sertoli cell only syndrome). *J. Urol.*, 109: 846-49.
- ISHIDA, M.; ISURUGI, K.; YOSHIO, A. (1976): Endocrine studies in Sertoli cell only syndrome. *J. Urol.*, 116: 57-8.
- JOSSO, N. (1973): In vitro synthesis of müllerian inhibiting hormone by seminiferous tubules isolated from the calf fetal testis. *Endocr.*, 93: 829-34.
- KRIMER, D.B. (1979): Ultraestructura y citoquímica de la espermatogénesis en *Mus Musculus*. Tesis Doctoral, Fac. Ciencias U. Autónoma: 63-8, Madrid.
- LAMOTTE, M. (1976): Estadística biológica, principios fundamentales. Ed. Toray-Masson, Cap. V: 61-74, Cap. VI: 85-90, Cap. VII: 92-100, Cap. X: 137-56, Barcelona.
- LIVNI, N.; PALTÍ, Z.; SEGAL, S.; LACIFER, A. (1977): Fine structure of Sertoli and Leydig cells in azoospermic human testis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 553-5.
- MANCINI, R.E.; NARBAITZ, R.; LAVIERI, J.C. (1960): Origen and development of the germinative epithelium and Sertoli cells in the human testis: cytological, cytochemical and qualitative study. *Anat. Rec.*, 136: 477.

- MARTOJA, E.; MARTOJA-PIERSON, N. (1970): Técnicas de Histología animal. Ed. Toray-Masson. Cap. 1: 1-66, Ap.: 309, Cap. VI: 69-83, Ap.: 315, Barcelona.
- MECKLEMBURG, R.; SHERINS, R.I (1974): Gonadotrophin response to luteinizing hormone releasing hormone in men with germinal aplasia. *J. Clin. End.*, 38: 1005.
- MERCHANT-LARIOS, M. (1976): The onset of testicular differentiation in the rat, an ultrastructural study. *Am. J. Anat.*, 145: 319-29.
- NAGANO, T.; SUZUKI, F. (1976): The postnatal development of the junctional complexes of the Mouse Sertoli cells as revealed by freeze-fracture. *Anat. Rec.*, 185:403-18.
- , —, KITAMURO, Y.; MATSUMOTO, K. (1977): Sertoli cell junctions in the germ cell free testis of the congenic mouse. *Lab. Invest.*, 36: 8-17.
- NISTAL, M. (1971): La criptorquidia. Tesis Doctoral, Fac. Med. Unive. Autónoma: 36, Madrid.
- PEARSE, A.G.E. (1961): Histochemistry, theoretical and applied. Ed. J.A. Churchill, Ltd., App. 8: 822, App. 11: 854-57, London.
- PICARD, J.Y.; TRAN, D.; JOSSO, N. (1978): Biosynthesis of labelled anti-müllerian hormone by fetal testis: evidence for the glucoprotein nature of the hormone and for its disulfide-bonded structure. *Mol. Cell. Endocr.*, 12: 17-30.
- RUSSELL, H.; CLERMONT, Y. (1976): Anchoring device between Sertoli cells and late spermatids in rat seminiferous tubules. *Anat. Rec.*, 185: 259-78.
- SANTAMARIA, L.; NISTAL, M. (1979): Morphometric study of testicular biopsies in Del Castillo Syndrome, (Sertoli cell only-syndrome). (VII th European Congress of Pathology, Valencia, Spain, Abstract). *Pathol. Res. Pract.*, 165:158.
- SANTAMARIA, L. (1980): La célula de Sertoli en la aplasia de células germinales, estudio morfométrico y ultraestructural. Tesis Doctoral, Fac. Med. Univ. Autónoma: 104, Madrid.
- SHULZE, C. (1974): On the morphology of the human Sertoli cell. *Tissue Res.*, 153: 339-55.
- SEGUCHI, M. (1974): Ultrastructure of the crystalloid in the spermatogonias and Sertoli cells in normal childrens testes. *Experientia*, 30: 364-6.
- TURNER, J.H.; BLOODWORTH, J.M.B. (1968): The Testis. In Boodworth, J.M. B., Ed., *Endocrine Pathology*, Chap. 13: 451-55, The William-Wilkins Company, Baltimore.
- UNSICKEN, K. (1974): Contractil filamentous structures in Sertoli cells of the greek tortoise, (testudo graeca). *Experientia*, 30: 272-3.
- YOSHIRO, T. (1976): Actin-like filaments in the Sertoli cell junctional specialization in the swine and mouse testis. *Anat. Rec.*, 186: 477-9.
- ZARATE, A.; GARRIDO, J.; CANALES, E.J., SORIA; SCHALLY, A.V.. (1974): Dispositivity in the negative gonadal feed-back control for LH and FSH secretion in cases of germinal aplasia on Sertoli celly-only syndrome. *J. Clin. Endocr.*, 38: 1.125.

Dr. Luis SANTAMARIA SOLIS
Departamento de Morfología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma
Madrid

NOTICIAS

VI Congreso de la Sociedad Europea de Neurociencias (ENA)

Con una gran afluencia, de más de 1.000 asistentes, se realizó del 5 al 10 de Septiembre de este año en el Palacio de Congresos, Costa del Sol. MALAGA-TORREMOLINOS. Las Comunicaciones libres así como los posters pudieron referirse a cualquier aspecto del Sistema Nervioso Central: Las Conferencias plenarias fueron las siguientes: Bases citológicas de la función monoaminérgica central; impacto de la neurobiología en el concepto de la mente; implicaciones biológicas de las formas moleculares de acetilcolinesterasa; bases iónicas de las respuestas del Sistema Nervioso Central; organización funcional del cortex parietal; fenómenos precoces de la formación de la sinapsis; plasticidad de las vías visuales durante el aprendizaje y sistemas cutáneos así como sistemas nociceptivos viscerales de la médula espinal. Durante el Congreso tuvieron lugar también los siguientes Simposiums: Desarrollo del neocortex; mecanismos de control de hambre y sed; mecanismos de control de los antidepresores; funciones motoras; interacción trófico-muscular; neurobiología del cortex prefrontal; desórdenes clínicos del lenguaje; control vascular central...

Los detalles están recogidos en el programa oficial que se cumplió escrupulosamente. El próximo Congreso tendrá lugar en Hamburgo con fecha 8 al 18 de Septiembre 1983.

XI Congreso de la Sociedad Anatómica Española

Tuvo lugar en Barcelona del 29 de Septiembre al 1 de Octubre. Su sede fué la Facultad de Ciencias, Químicas y Físicas (Avda. Diagonal 647). La inauguración se realizó en el Paraninfo de la Universidad. El programa se realizó a base de comunicaciones científicas en los 3 días de su celebración, por la mañana y por la tarde; así como otro programa para acompañantes y excursiones. La asistencia fué muy concurrida. Se acordó celebrar en Sevilla el próximo Congreso (XII de la Sociedad Anatómica Española) para el año 1984.

NOTAS BIBLIOGRAFIAS

Formshaping Movements in Neurogenesis 1978. Carl-Olof. JACOBSON and Ted EBENDAL Ed. Almqvist and Winsell International. Stokholm (Sweden)

Un Simposium Internacional sobre "Morfología de los movimientos celulares durante la Neurogénesis", celebrado en 1977 en UPPSALA a propósito del 500 avo de la fundación de su Universidad, ha sido estructurado en el presente volumen, sistematizando variaciones morfológicas y espaciales durante el desarrollo, en relación con sus circunstancias, lo mismo "in situ" a partir de la cresta neural como "libremente" en medios de cultivo. Dicho estudio sistemático se realiza desde las primeras fases embrionarias, antes de detectar desplazamiento celular alguno, para lo cual se aprovechan datos de computarización de estímulos provocados a todo lo largo y ancho de la placa primitiva, obteniendo identidades a lo largo de segmentos metamerizables.

A continuación se analizan las variaciones de capacidad de adherencia intercelular en los desplazamientos, según se va formando el tubo nervioso y la copa óptica; lo que conduce enseguida a atender el papel del mesénquima primario intermedio a nivel de pliegues y fondos de saco, durante la morfogénesis funcional tanto normal como patológica. Todo lo cual depende de circunstancias morfogenéticas; variando según se trate del caso "in situ" o de un medio libre de "cultivo".

A continuación se plantean detalles sobre el comportamiento de la superficie celular referible a dichos desplazamientos; usando diversos métodos histoquímicos de marcaje selectivo y utilizando diferentes especies propias de embriología experimental. Las observaciones parten desde la misma cresta neural, lo que lleva a seguir las emigraciones ganglionares desde aquí; tanto las referibles a los ganglios raquídeos, como a las neurovegetativas orto y parasimpáticas y a lo relacionable con el sistema APUD; diferenciando siempre el mesenquima dentro del área notocordal y paracordal de referencia, así como derivaciones ecto-endodérmicas detectadas allí.

Más avanzado el desarrollo se analizan los aspectos morfológicos de desplazamiento: En los componentes corticales telencefálicos; en la progresiva dirección de las fibras ópticas; en la dirección de los plexos nerviosos según se constituyen las extremidades superiores e inferiores, etc...

Así se van estructurando y sistematizando fases embrionarias neurales sucesivas, en mecanismos sucesivos, ya planteados desde los primeros tiempos en que se aplicaba la mecánica del desarrollo, hasta que se llegó a utilizar la inducción en cadena, considerada hoy. Así, la presente Obra ofrece útil avance y referencia para los que investigan en el importantísimo campo del Desarrollo Embrionario.

J. de D. E-C.

INDEX

	<u>Page</u>
Postnatal ontogenesis in the Dog's trapezoid body. By: <i>J. Arroyo-Guijarro, C.A. Barastegui y D. Ruano Gil</i>	289
Experimental transformations in the glomerular Mesangium of the Kidney in relationships with the immunopathology. By <i>J. M.^a Bestue Fuster, J. de D. Escolar Castellón y Cr. Miñana Amada</i>	303
Transformation in the cat's interhipofisary surface after partialy estereotaxis at hipotalamic lebel, by, <i>V. Canales Cortes</i>	307
Embriology formshaping on the pleural cupula, by: <i>V. Canales Cortes, y P. Contamina Gonzalvo</i>	341
Morfological and fonctional aspects of the tiroid gland and the Kidney's ystaglomerulary aparatus, By <i>V.M. Campos Arillo y S. Rodríguez García</i> .	353
Embriology formshaping according to the pedicular organisation of the mediastinum, By: <i>P. Contamina Gonzalvo y V. Canales Cortes</i>	359
The subaracnoidean space of the infundibulum hypophyse and its drenage, By: <i>J. de D. Escolar Castellón y Canales Cortes</i>	371
Epithalamic organisation during the Development in some mammals, By: <i>M. Lahoz Gimeno</i>	377
Experimental distribution of neurotransmitters along cortico-coliculary and tecto-talamic tracts. By: <i>C. Matute Almau</i>	393
Sertoly's cells and the aplashy of the germinal line, By: <i>L. Santamaría Solís</i> .	427

SUMARIOS DE 1982

Volumen XXXI

Abril 1982

Núm. 82

	<u>Págs.</u>
<i>Trabajos originales:</i>	
ESTABLECIMIENTOS DE CULTIVOS PRIMARIOS A PARTIR DEL TECHO OPTICO DEL EMBRION DE POLLO. CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS, por: B. Conde Guerri y E. Sinués Porta	7
PROLIFERACION GLIAL IN VITRO A PARTIR DE NEOESTRIADO DE RATA INFILTRADO CON ACIDO KIANICO, por: B. Conde Guerri, J. C. Alberdi Odriozola, E. Sinués Porta y C. Matute Almu	15
ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LAS CONEXIONES RECIPROCAS EN- TRE EL CORTEX CEREBELOSO Y NUCLEOS PROFUNDOS Y DE LAS CONEXIONES TRONCOENCEFALICAS AFERENTES AL CORTEX CEREBELOSO, por: F. del Campo del Campo	25
PROLONGACIONES INTERPODOCITICAS DEL MESANGIO GLOME- RULAR DEL RIÑON, por: J. de D. Escolar Castellón y J. M. Bestué Fuster	61
INTERSTICIOS GLOMERULARES COMO DEPOSITO DE INMUNO- COMPLEJOS, por: J. M. Bestué Fuster y J. de D. Escobar Castellón	69
DINAMICA COMPARATIVA DURANTE LA RETRACCION DE LA CA- VERNA ADENOHIPOFISARIA, por: M. ^a A. Escolar Castellón y A. Usón García	77
REGENERACION Y PLASTICIDAD EN LAS VIAS VISUALES. ESTU- DIO EXPERIMENTAL CONSIDERANDO LA TOPOGRAFIA DE LAS CONEXIONES RETINOGENICULARES Y RETINOTECTA- LES, por: J. Loscos Morato	87
APORTACIONES A LA ORGANIZACION TOPOGRAFICA EN EL TRANSITO CERVICOFACIAL, por: C. Martínez Ciriano	125
VARIACIONES EN LA DISTRIBUCION DE LA ARTERIA FEMORAL PROFUNDA. ESTUDIO DE 105 PREPARACIONES QUIRURGICAS, por: C. Vaquero Puerta y J. Rueda Puente	133
Noticias	139
Comentarios bibliográficos	140
Index	141

Volumen XXXI

Agosto 1982

Número 83

	<u>Págs.</u>
<i>Trabajos originales.</i>	
TRANSFORMACIONES EXPERIMENTALES DEL MESENQUIMA EN EL INTERSTICIO GLOMERULAR DEL RIÑÓN, por: J. M. ^a Bestué Fuster	149
CONEXIONES INTRACOLICULARES Y COMISURALES EN EL COLICULO SUPERIOR DEL CONEJO, por: J. de D. Escolar Castellón	183
APORTACIONES A LA ORGANIZACION DE LOS INTERSTICIOS PELVIVISCERALES. (Aspectos de transformación perineo-pelviana), por: J. de D. Escolar Castellón	191
TRANSFORMACIONES ULTRAESTRUCTURALES ESPECIFICAS EN EL MESANGIO GLOMERULAR DEL RIÑÓN, por: J. de D. Escolar Castellón y J. M. ^a Bestué Fuster	203
CONTRIBUCION A CONEXIONES NERVIOSAS REFERIBLES A LA SUBSTANCIA GELATINOSA PERIEPENDIMARIA, por: J. de D. Escolar Castellón y V. Canales Cortés	215
VARIACION ANATOMICA BILATERAL DEL NERVIIO MUSCULOCUTANEO. SU INTERES EN LA PRACTICA QUIRURGICA, por: J. E. Guijarro de Pablos, M. Anitua Solano, J. Ramírez González y F. Ortega Santana	225
LA TROMPA DE EUSTAQUIO COMO ENCRUCIJADA DE ARCOS FARINGEOS Y DE REGIONES ADYACENTES DEL ADULTO, por: C. Martínez Ciriano	233
CONEXIONES EFERENTES DEL CORTEX TEMPORAL DEL CONEJO por: C. Martínez Ciriano; L. Martínez Millán, F. Doñate Oliver y J. Garuz	241
APORTACIONES A LA TRANSFORMACION DE LA SUPERFICIE DE CONTACTO INTERHIPOFISARIA EN CIRCUNSTANCIAS CRITICAS DE CLINICA HUMANA, por: A. Usón García	247
Noticias	279
Comentarios Bibliográficos	280
Index	281

Volumen XXXI

Diciembre 1982

Número 84

	<u>Págs.</u>
<i>Trabajos originales:</i>	
ONTOGENESIS POSTNATAL DE LA REGION DEL CUERPO TRAPEZOIDES EN EL PERRO, por: J. Arroyo-Guijarro, C. A. Barastegui y D. Ruano Gil	289
ALGUNOS ASPECTOS DE TRANSFORMACION EXPERIMENTAL DEL MESANGIO GLOMERULAR CON SENTIDO INMUNOPATOLOGICO, por: J. M. ^a Bestué Fuster, J. de D. Escolar Castellón y Cr. Miñana Amada	303
SOBRE TRANSFORMACIONES DE LA SUPERFICIE DE CONTACTO INTERHIPOFISARIA EN RELACION CON LA ESTEREOTAXIS, ADYACENTE, por: V. Canales Cortés	307
APORTACIONES A LA ORGANIZACION SOBRE LA CUPULA PLEURAL. (Desarrollo embrionario hacia la región supraclavicular del adulto), por: V. Canales Cortés y P. Contamina Gonzalvo	341
ASPECTOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DE TIROIDES Y APARATO YUXTAGLOMERULAR DEL RIÑÓN, por: V. M. Campos Arillo, y S. Rodríguez García	353
APORTACIONES A LA ORGANIZACION PEDICULAR DEL MEDIAS-TINO. (Encrucijada e intersticios en desarrollo), por: P. Contamina Gonzalvo y V. Canales Cortés	359
EL ESPACIO SUBARACNOIDEO INFUNDIBULO-HIPOFISARIO Y SU DRENAJE por: J. de D. Escolar Castellón y V. Canales Cortés	371
APORTACIONES A LA ORGANIZACION DEL EPITALAMO Y SU ENTORNO por: M. Lahoz Gimeno	377
ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA DISTRIBUCION DE NEUROTRANSMISORES EN LA VIA CORTICO-COLICULAR Y TECTOTALAMICA por: C. Matute Almu	393
LA CELULA DE SERTOLI EN LA APLASIA DE LA LINEA GERMINAL. (Estudio morfométrico y ultraestructural), por: L. Santamaría Solís	427
Noticias	459
Notas bibliográficas	460
Index	461
Indice del Volumen XXXI	463



ANALES DE ANATOMIA es una revista trimestral que publica trabajos originales sobre morfología macro-, micro- y ultramicroscópica, abordados con diversas técnicas.

Se enviará original, a doble espacio, a la Redacción: Cátedra de Anatomía "A", Departamento Anatómico, Facultad de Medicina, Calle Domingo Miral, s/n, Zaragoza (España).

La primera hoja, con los nombres de los autores, cargo e Institución donde se ha realizado el trabajo. Se recomienda adaptarse al esquema: introducción, material y métodos, resultados y discusión. Debe adjuntarse un resumen en castellano, inglés, alemán y francés, con el título correspondiente en cada uno de los idiomas.

Tanto fotos como esquemas deben numerarse correlativamente según el orden de cita en el texto. Los pies de figuras irán en hoja aparte. La Redacción comunicará al primer autor, con la debida antelación, el importe que debe abonar.

Las citas bibliográficas dentro del texto se harán nominales y con fecha: v.gr., ... demostrada por la experimentación eléctrica (Duchenne 1967). La bibliografía al final en orden alfabético; v.gr., Nauta, W.J.H. (1958): Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain*, 81: 319-340 Ramón y Cajal, S (1904): Textura del Sistema Nervioso del hombre y los vertebrados. Vol. 2 N. Moya. Madrid. Se hará constar la cantidad de separatas que se desea, si ésta fuera mayor de 25.

ANALES DE ANATOMIA, *incluida en los Current Contents*, debe ser citada "An. Anat." El Consejo de Redacción se reserva el derecho de admitir los trabajos recibidos.

