

Malformacions cerebrals induïdes per radiacions

Joan Santamaria Cano

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**MALFORMACIONS CEREBRALS
INDUIDES PER RADIACIÓ**

**TESI PER ACCEDIR AL GRAU DE DOCTOR
PER LA FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**Presentada per
JOAN SANTAMARIA I CANO**

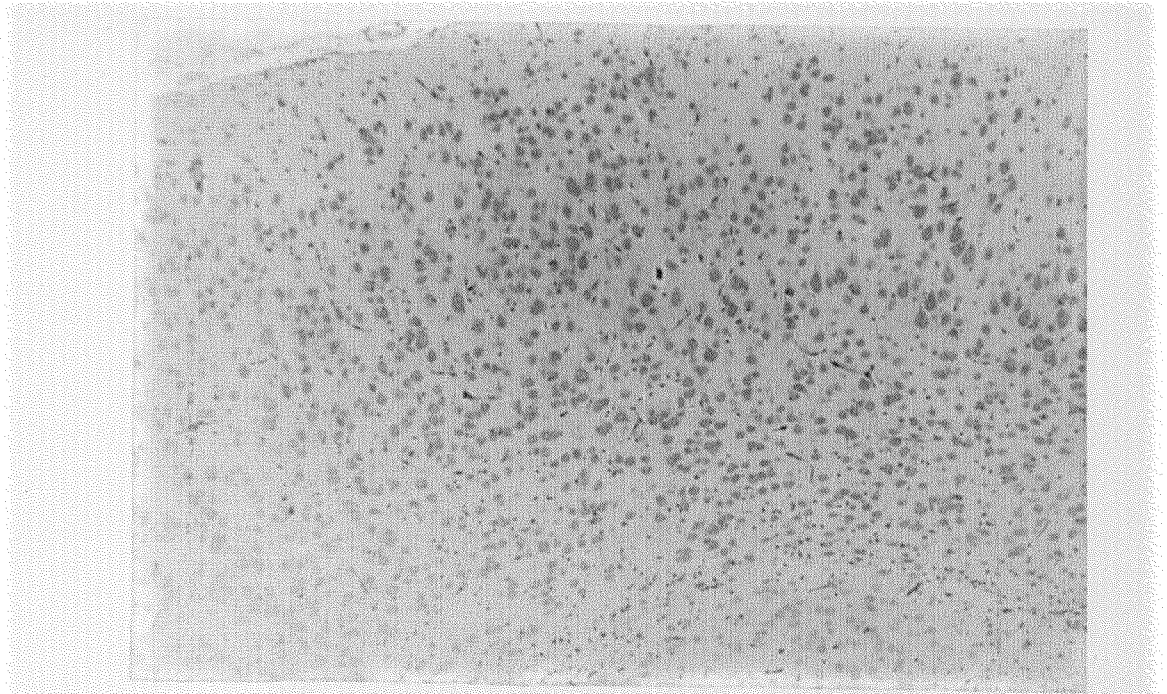


Fig. 52 – RX 16 PD 13. S'observa l'aspecte irregular de tota l'escorça el qual predomina especialment en les capes superiors. H&E x 100.

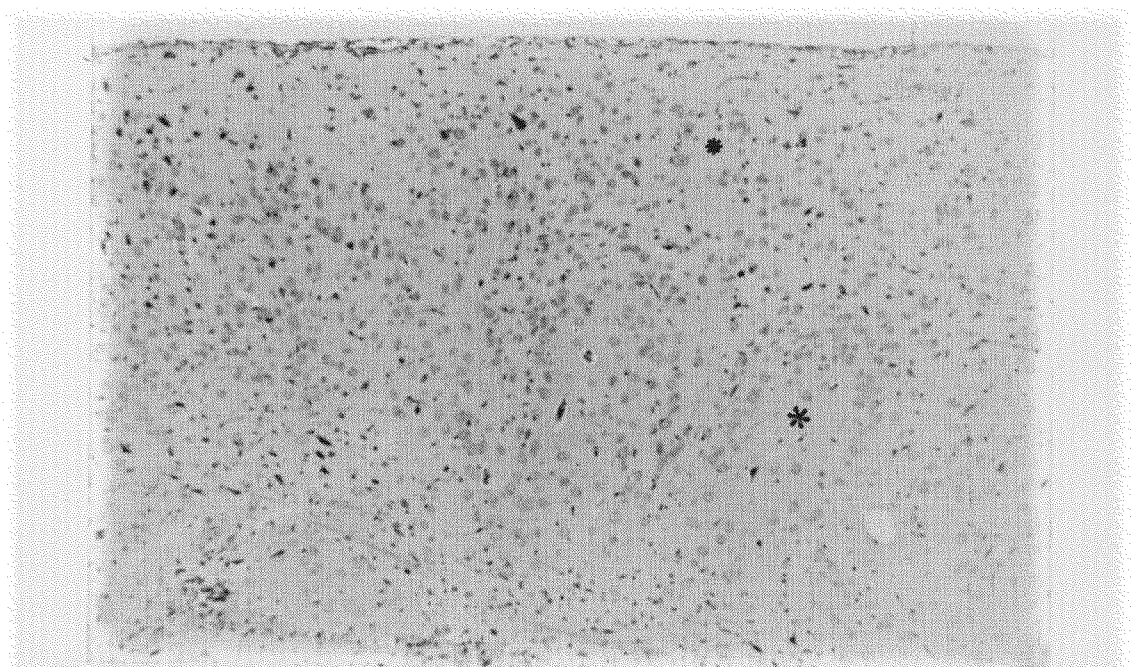


Fig. 53 – RX 16 PD 20. Aspecte del còrtex lateral. Disposició de les cèl.lules en cercles amb centres acel.lulars, tant en les capes superiors (asterisc petit) com en les inferiors (asterisc gran). H&E x 100.



Fig. 54 – RX 16 PD 45. El còrtex es veu desorganitzat. Per sota la SB s'observa una petita ectòpia subcortical (asterisc). Es stratum pyramidale de la banya d'Ammon està desestructurat en CA 1 i límit amb CA 2 (fletxa). L'asterisc assenyalava la part amplificada en la fig. 54. H&E x 50.

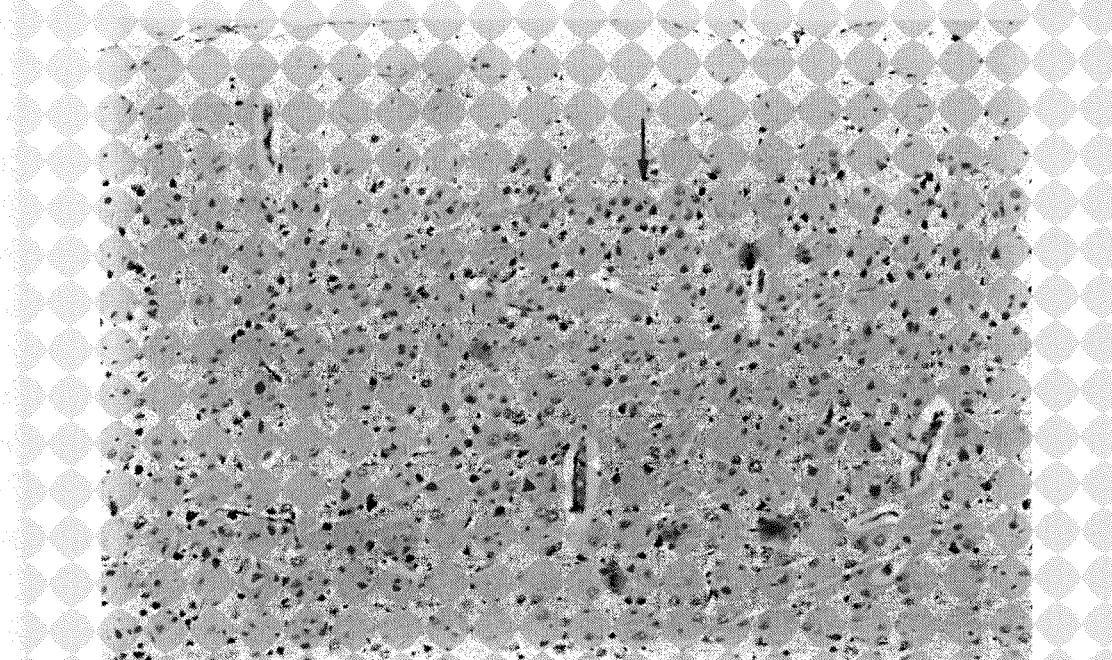


Fig. 55 – RX 16 PD 45. Aspecte del còrtex dorsal-lateral. Estructura irregular en nòduls petits a les capes superiors (fletxa) i en les inferiors on s'observen neurones piramidals grans. H&E x 100.

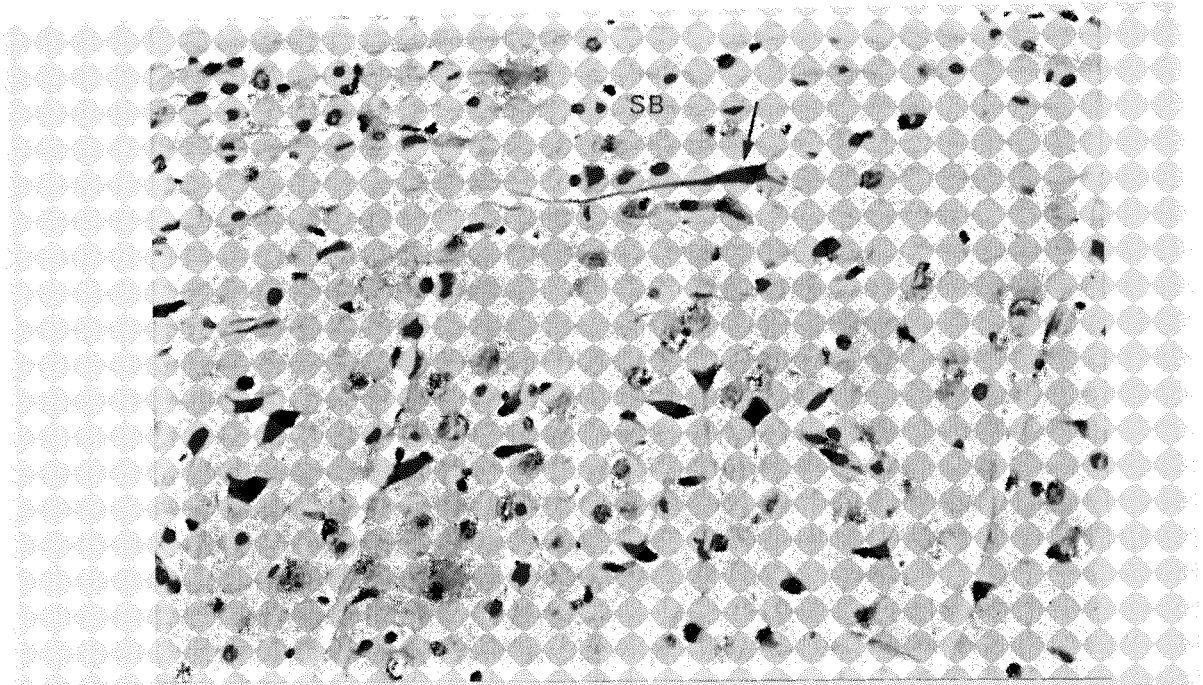


Fig. 56 – RX 16 PD 45. Visió de la part superficial de la MES, en el seu límit amb la SB. Es veu una neurona piramidal en la part frontera entre la MES i la SB, amb soma i dendrita apical horitzontal i amb un trajecte paral·lel a les fibres de la SB (fletxa). H&E x 250.

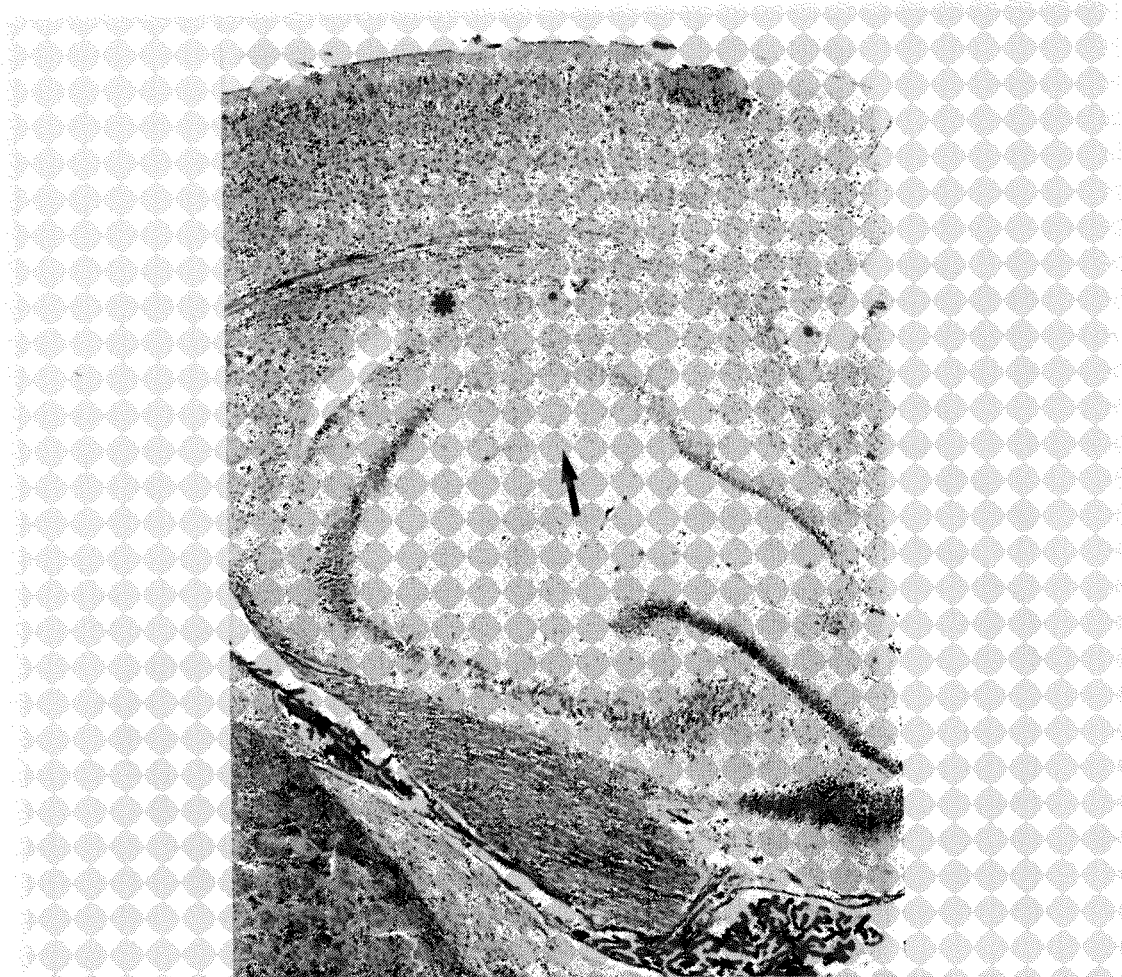


Fig. 57 – RX 16 PD 45. Imatge del còrtex, SB i la petita massa ectòpica (asterisc). La regió veïna al límit CA 1 – CA 2 de la banya d'Ammon està desestructurada (fletxa). H&E x 50.

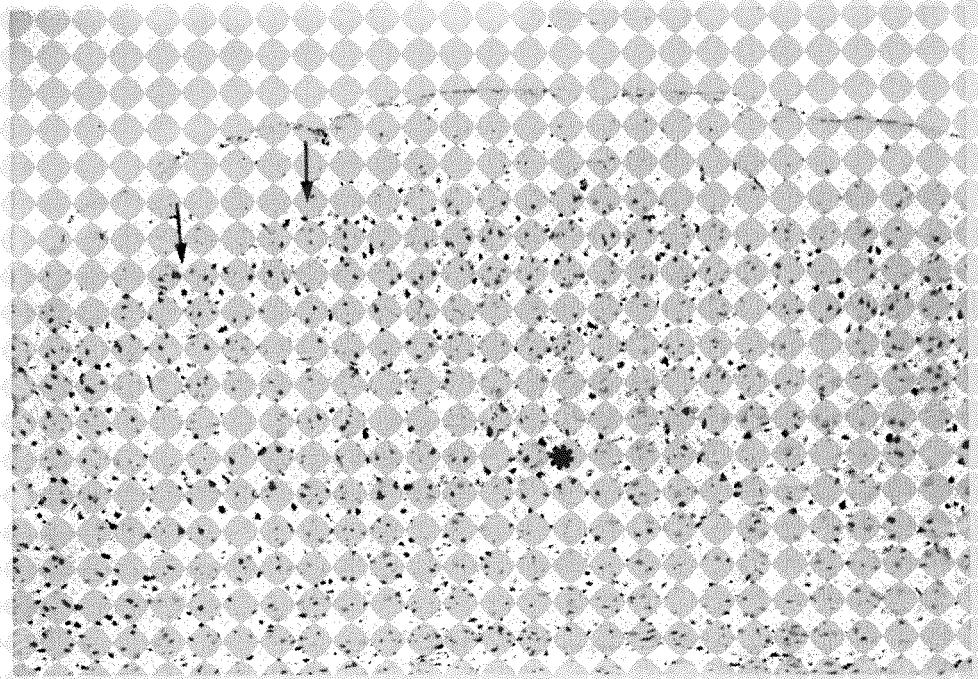


Fig. 58 – RX 16 PD 45. Aspecte irregular de les capes superiors del còrtex dorsal, posant-se de manifest estructures nodulars en aquestes capes (fletxes). Les capes profundes tenen també les cèl.lules puntualment agrupades (asterisc). H&E x 100.

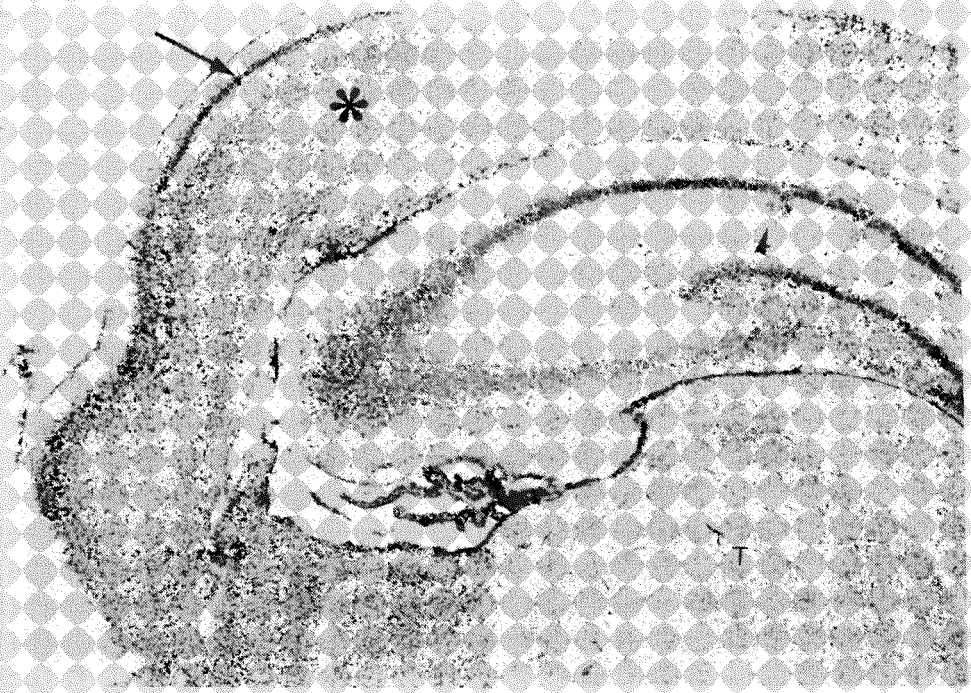


Fig. 59 – RX 18 PD 5. Còrtex dorso-medial. No es veu massa ectòpica en aquest grup. Es veuen la placa cortical (fletxa) separada de la subplaca cortical (asterisc) per una petita banda hipocel.lular. La banya d'Ammon ben constituïda i només es reconeix una petita ectòpia (cap de fletxa) en CA 1. T: tàlem. H&E x 50.

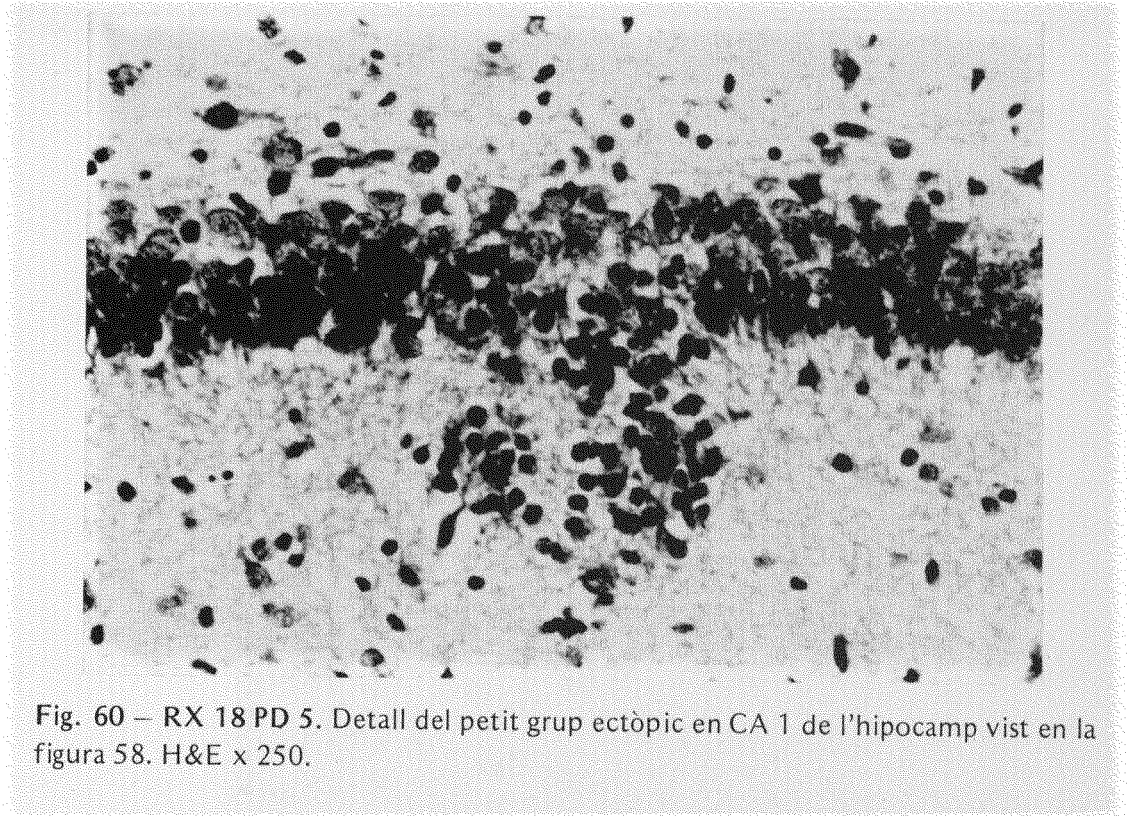


Fig. 60 – RX 18 PD 5. Detall del petit grup ectòpic en CA 1 de l'hipocamp vist en la figura 58. H&E x 250.

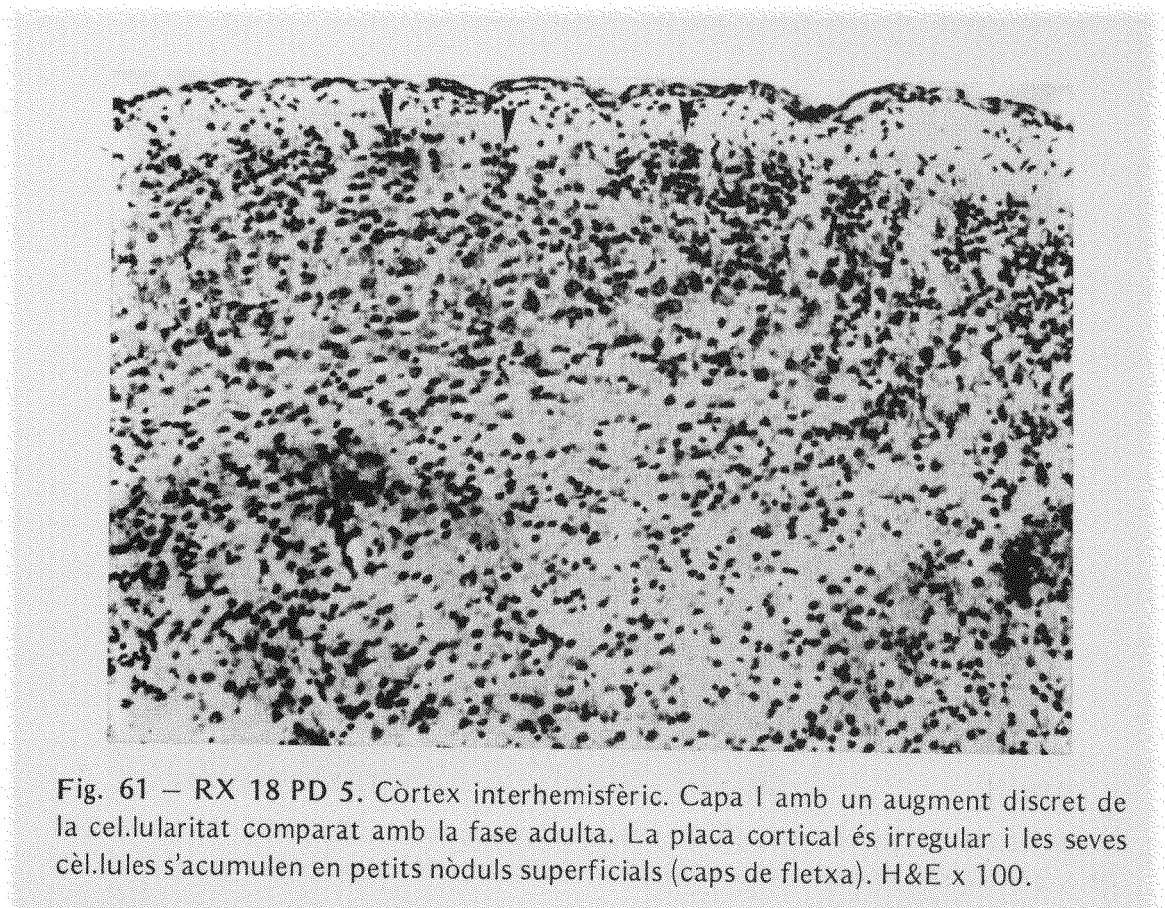


Fig. 61 – RX 18 PD 5. Còrtex interhemisfèric. Capa I amb un augment discret de la cel.lularitat comparat amb la fase adulta. La placa cortical és irregular i les seves cèl.lules s'acumulen en petits nòduls superficials (caps de fletxa). H&E x 100.

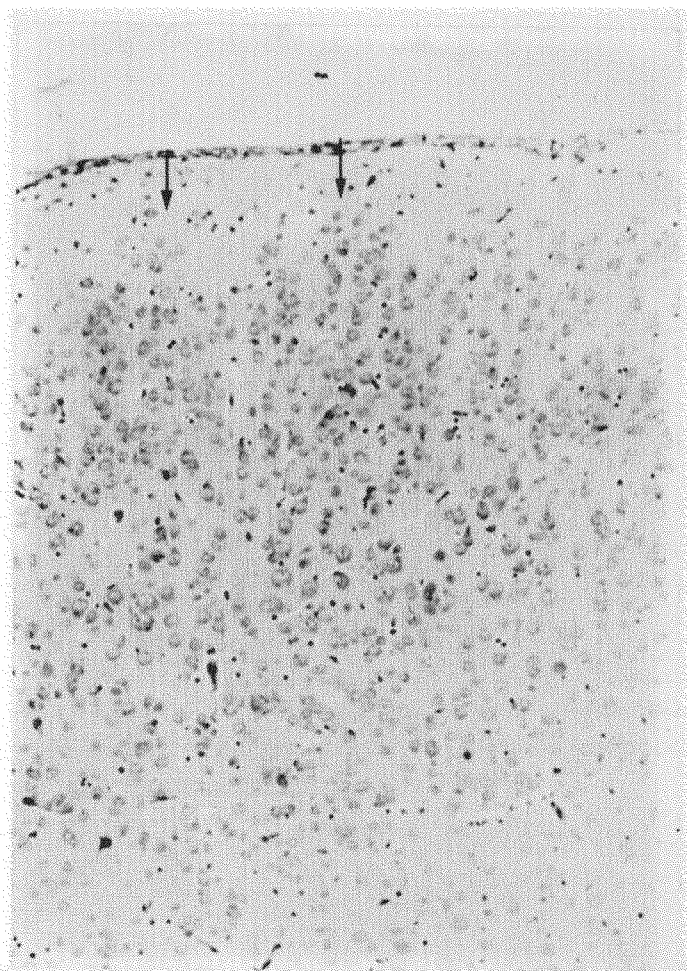


Fig. 62 — RX 18 PD 12. La placa cortical ja ha desaparegut. En el seu lloc les capes superiors (II-III) formen grups irregulars que protueixen vers la capa I (fletxes). Entre ambdues fletxes s'observa una zona hipocel.lular. El còrtex té un aspecte columnar. H&E x 100.

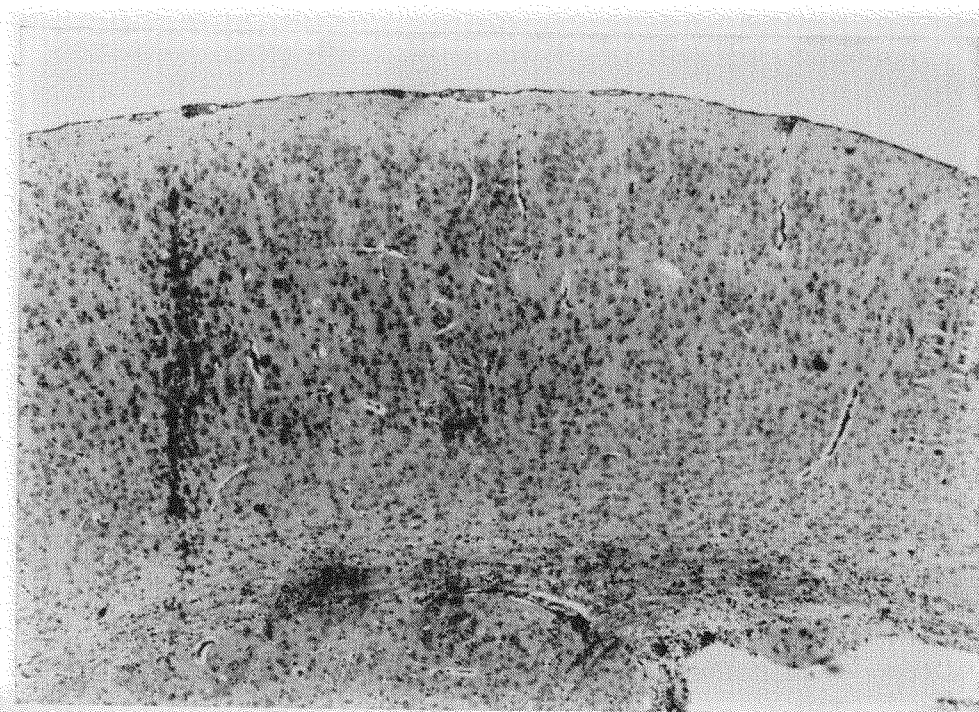


Fig. 63 — RX 18 PD 20. L'estructura columnar de l'escorça és més palesa en aquest dia. Columnes verticals de cèl.lules s'alternen amb bandes hipocel.lulars. H&E x 40.

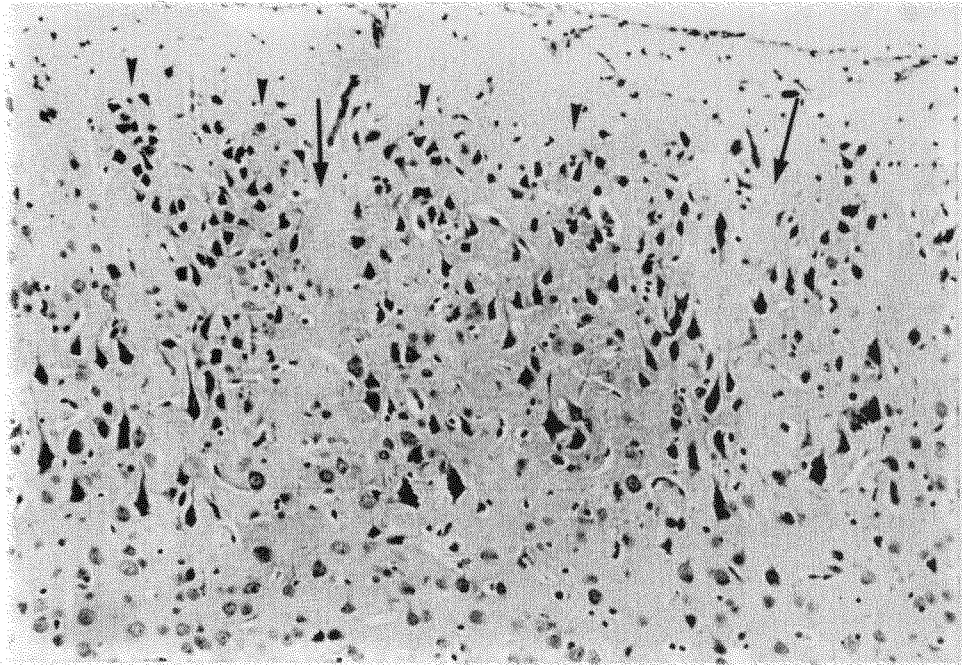


Fig. 64 — RX 18 PD 20. Còrtex lateral. Neurones piramidals amb orientació arràtica i en grups irregulars (cap de fletxa). Es veuen dues zones clarament hipocel.lulars (fletxes) que s'estenen de la pia a les capes més profundes. H&E x 100.

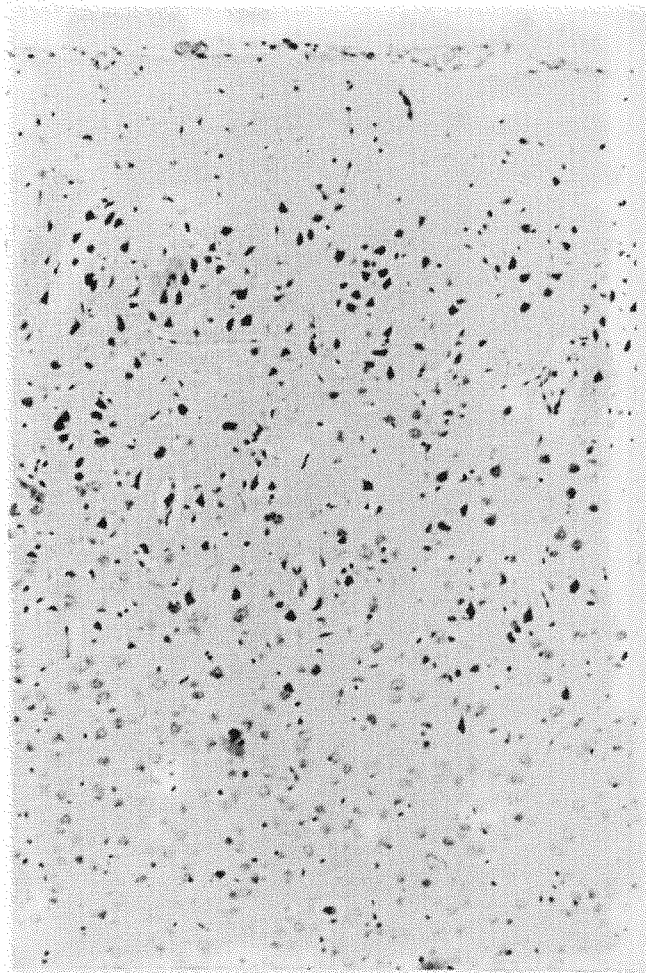


Fig. 65

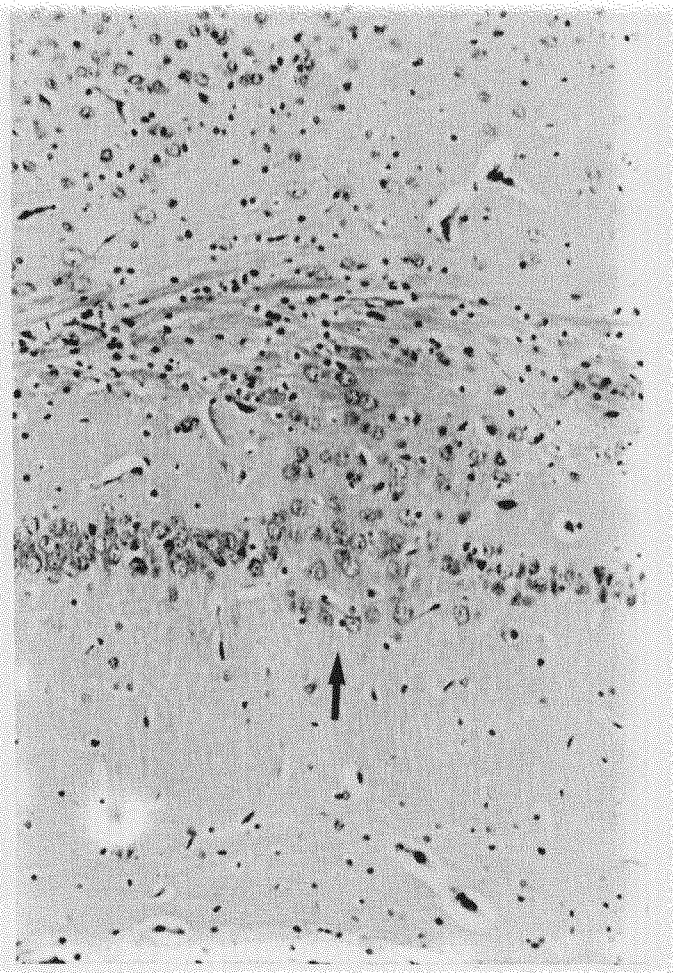
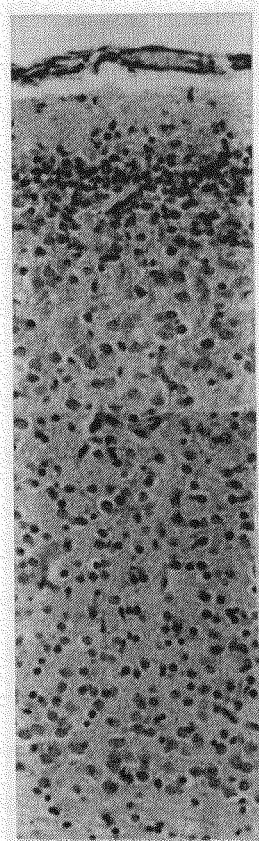


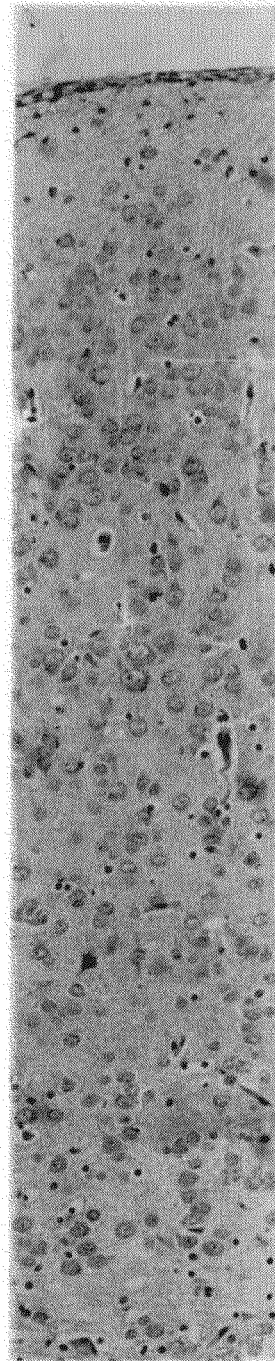
Fig. 66

Fig. 65 — RX 18 PD 45. Nòduls de neurones orientades erràticament en les capes II-III. H&E x 100.

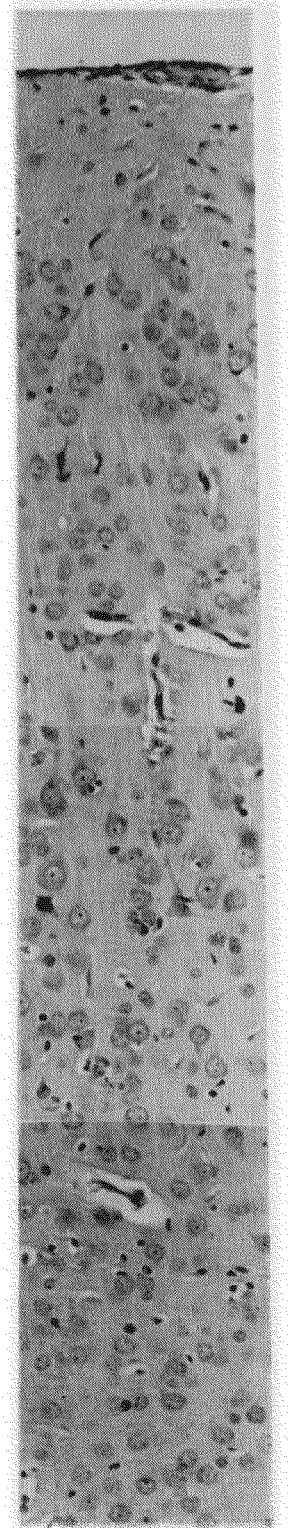
Fig. 66 — RX 18 PD 45. Hipocamp. Banya d'Ammon amb ectopia puntual en CA 1 (fletxa). H&E x 250.



PD 5



PD 12



PD 20

Fig. 67 – RX 18 PD 5, PD 12, PD 20. Esquema del creixement del neocòrtex en els animals irradiats en ED 18.

II. CANVIS MORFOLÒGICS INDUITS PER RADIACIÓ: ESTUDI AMB MÈTODE DE GOLGI

1. Animals irradiats en el dia embrionari 14

Examen el dia embrionari 22

ESCORÇA

En talls coronals es distingeix la placa cortical i la subplaca cortical, la substància blanca i les masses ectòpiques subcorticals. Fibres d'axons horitzontals paral·leles a la superfície de l'escorça ocupen el gruix de la capa I. En les preparacions obtingudes no hem pogut distingir cèl·lules en aquesta capa. Les cèl·lules de la placa cortical (PC) es veuen ovalades/fusiformes, amb una gruixuda dendrita apical que arriba perpendicularment des de soma neuronal fins a la capa I. Poden distingir-se a la dendrita apical (DAp) engruiximents puntuals en forma de varicositats prop o des de les quals surten fines i curtes ramificacions o filopodis de forma esporàdica. La dendrita apical d'aquestes neurones no es divideix en arribar a la capa I tal com es veurà més tard en el desenvolupament, sinó que el mateix tronc principal de la DAp contacta amb les fibres horitzontals de la capa I (làmines 1 i 2).

La placa cortical té un gruix variable de 3-5 cèl·lules amb un aspecte semblant entre elles, poc madur. Dendrites basals en nombre variable es desprenen de la part inferior de les neurones de la PC i es dirigeixen en totes les direccions, però són més freqüents les dirigides vers la subplaca cortical (SPC). Un axó llarg, una mica tortuós i amb varicositats pot identificar-se en algunes d'aquestes neurones arribant fins a la substància blanca (SB) i límit superior de la massa ectòpica subcortical (MES). Algunes neurones més petites i properes a la capa I que la resta, però d'aspecte semblant, envien també la DAp fins a la citada capa. No s'observen espines en les dendrites de les neurones de la PC, i imatges de cons de creixement o filopodis són més rares que en les neurones de la MES.

Les cèl·lules de la subplaca cortical són d'aspecte més madur adoptant ja una forma piramidal recognoscible, amb una llarga D ap la qual comença a tenir ramificacions de primer ordre, a diferència de las de la PC, i és gruixuda i amb varico-

sitats. Dendrites basilaris curtes en nombre variable i amb engruiximents puntuals o varicositats i una axó que després de descendir perpendicularment a la SB penetra en ella, són altres característiques d'aquestes cèl·lules en el dia 22 (làmina 2). Tampoc no s'observen espines dendrítiques.

En la làmina 2 s'ha representat una neurona horitzontal en les capes mitges profundes del còrtex, amb una dendrita apical igualment horitzontal que té un trajecte curt.

Per últim, en la part profunda de la SPC es veuen neurones piramidals de dimensió més petita que les immediatament superiors i que envien també de forma ordenada DAp a la capa I i axó fins a la substància blanca.

Les característiques de l'escorça aquest dia en els animals irradiats són, doncs, molt semblants a les dels animals normals.

MASSES ECTÒPIQUES SUBCORTICALS

En una preparació s'ha pogut aconseguir una perfecta visualització de la MES durant aquests dies inicials en la seva formació.

El seu límit superior queda definit per les fibres horitzontals de la substància blanca que la separen del còrtex. Es poden distingir diversos tipus cel·lulars l'aspecte dels quals és prou diferent del que s'ha descrit en el còrtex (Làmina 2 i fotos 68 a 73).

- Dimensió: la dimensió és comparativament menor en les cèl·lules de la MES, no atansant cap de les seves neurones el de moltes del còrtex no ectòpic.
- Forma: un grup situat en la part més superficial de la MES té un aspecte semblant entre sí, oval/fusiforment, dimensió petita i sense clares ramificacions dendrítiques basilaris. Donen lloc a una llarga dendrita apical que només es pot seguir en el seu curs ascendent fins al límit de la PC/SPC. Solament es pot identificar un axó en una neurona (fig. 72) el qual té origen en el mateix punt del cos cel·lular per on surt la dendrita apical o principal (DAp o DPr) i segueix un curs oblicuat ascendent fins entrat en la substància blanca.

Un parell de neurones de dimensió més gran i situades més profundament

en la MES prenen una forma triangular/piramidal irregular, amb fines i curtes prolongacions en un extrem i una llarga i gruixuda dendrita apical que després de corbar-se 90 graus respecte a l'eix del soma neuronal puja perpendicularment a la superfície de l'escorça fins arribar quasi a la capa I travessant tota la MES, la SB i la SPC i PC (fig. 73, làmina 2).

Només pot observar-se una neurona amb forma piramidal, més petita que les del còrtex i amb un nombre considerable de dendrites basilaris fines i dendrita apical llarga i corbada que viatja per l'interior de la MES, sense arribar a sortir de la mateixa (fig. 70).

Un altre grup de cèl.lules té formes diverses (poligonals o irregulars). Una dona lloc a dues prolongacions, una en cada cantó del soma i de longitud diferent. La més curta és gruixuda i irregular i des d'ella parteixen fines i curtes prolongacions o filopodis. La més llarga, ja ramificada, amb engruiximents en el seu trajecte inicial (cons de creixement) i filopodis, segueix un curs primer descendent i oblicuat per després començar a pujar fins a l'altura de la PC del còrtex normal, on es perd. Altres cèl.lules queden limitades dins de la MES i generalment aquestes són situades en les parts més profundes de la mateixa (làm. 2, fig. 69 i 71).

Des les 11 neurones que s'ha pogut veure en aquesta preparació dues donen origen a DAp que semblen arribar fins a la vora de la capa I de l'escorça no ectòpica, 4 tenen també DAp que arriba fins al límit PC-SPC, en altres tres la DAp es pot seguir fins a la SB o fins a la part més profunda de la SPC, seguint també un curs ascendent, i només en dues els trajectes de la DPr queden immersos en la MES després de seguir direccions diverses.

Per altra part alguns axons provinents de les neurones de l'escorça arriben fins a la part inferior de la SB o les parts més altres de la MES, no podent-se identificar aquest dia cap axó que penetri fins a la profunditat de la mateixa.

En general les neurones de la MES semblen prou més immatures que les de SPC i moltes de la PC, ja que poden distingir-se un nombre important de cons de creixement i filopodis, no s'observa una forma clara en el soma en moltes d'elles i les dendrites basilaris són curtes i poc o gens ramificades. Un gran nombre de varicositats axonals és present aquests dies en les fibres que travessen la SB així com la capa I i en les que penetren en les parts més superficials de la MES.

Examen el dia postnatal 3 y 5

ESCORÇA I MES

Les neurones del còrtex han madurat respecte a les preparacions anteriors. Es poden distingir neurones piramidals petites en les capes superiors, amb dendrita apical bifurcada en la part propera a la capa I i axó llarg en direcció descendent. No es veuen tantes varicositats dendrítiques com en els talls ED 22. La dendrita apical de les neurones de la capes inferiors està ja més ramificada i és de dimensió més gruixuda. En les ramificacions primàries i secundàries de la DAp i en les dendrites basilars, així com en l'axó s'observa un nombre més elevat de varicositats, el que és degut al seu origen més recent. En la làmina 3 i en la figura 74 s'ha esquematitzat el còrtex aquest dia.

Una dendrita apical d'una cèl.lula piramidal profunda segueix un curs oblicuat inicialment per ascendir més tard perpendicularment a la superfície de l'escorça. En les làmines 4 i 5 pot veure's l'aspecte més normal del còrtex, encara amb trets d'immadures. En la làmina 5 s'ha presentat una neurona invertida en les capes profundes. Això també s'observa en la fig. 76 A i B. En la figura 77 A i B s'observa una neurona piramidal amb dendrita apical ascendent i molt llarga que s'esten des de la part profunda de la MES fins a quasi bé a la SB. La seva llargària es semblant o fins i tot major que la de les neurones més profundes de l'escorça.

En la MES dels animals d'aquesta edat no hem pogut trobar gaires cèl.lules i la major part de les observades són a la part perifèrica de la mateixa; unes tenen forma piramidal amb una gruixuda dendrita principal, ramificada i tortuosa que es divideix en dues prop del seu inici o segueix descendint irregularment una distància considerable dins de la MES (làmina 6 inferior). L'axó s'origina en la part del soma contrària a l'origen de la DAp o DPr i es dirigeix vers la substància blanca. Una altra neurona té dues dendrites principals, amb el mateix gruix en el seu origen, el que li dóna un aspecte ganglionar. Totes tenen un nombre apreciable de dendrites basilars en les que encara s'aprecien varicositats així com en les D ap i les seves ramificacions i en els axons i en els axons que rodegen la massa. En la làmina 6 s'ha representat la MES aquest dia. En la part superior es veu una neurona en PD 3 en forma piramidal, axó en direcció a la SB i gruixuda i bonyeguda DAp, de característiques una mica més immadures que les de PD 5.

En comparació al que s'esdevé en el còrtex dels animals de la mateixa edat, l'aspecte es encara d'un retard en el desenvolupament en les neurones de la massa ectòpica, per l'absència de forma piramidal definida, de ramificacions secundàries en la DAp i l'aspecte irregular de la mateixa.

En la làmina 5 es veu un detall d'una altra MES. En les parts més properes a la SB i quasi be dins de la mateixa es poden veure dues neurones amb forma oval/piramidal que emeten una D ap ascendent i gruixuda que clarament travessa la SB i arriba fins a les parts més profundes del còrtex, d'on no pot seguir més amunt de la capa VI.

En la figura.77 C s'observa una neurona estrellada amb varicositats dendrítiques situada en la part mitja de la MES.

En les làmines 22 i 23 s'ha representat les relacions globals de la MES amb la SB i el còrtex normalment situat. En les figures 75, 77 A i 78 s'observen aspectes de l'enorme caos en la col.locació de les fibres de SB dins la MES i es compara amb la disposició ordenada de les fibres dels ganglis basals (fig. 79).

En PD 5 en aquests animals les fibres de la SB i de la MES s'han tenyit de manera excel.lent. Malgrat el desordre, especialment manifest en les parts més profundes de la MES, les fibres de substància blanca que es troben dins la massa adopten en alguns punts un curs circularrodejant zones sense cap o amb molt poques fibres, l'aspecte de les quals recorda els nòduls vorejats per feixos de fibres que es veien en les tincions amb H&E en la part més externa de la massa. Les fibres que envolten aquests nòduls provenen en la major part de la substància blanca i en alguns llocs arriben fins a la part profunda del còrtex. En els dibuixos s'ha representat alguna neurona en l'interior d'aquests nòduls que té el seu cos en el centre del mateix i envia la seva DAp fins a la perifèria, en forma radial. Aquesta distribució no és uniforme per a tots els nòduls i això es posarà més de manifest en els dies posteriors. Fibres provinents del còrtex travessen la SB per a dirigir-se a la massa i només poden seguir-se fins a la perifèria de la mateixa. En general les fibres que comuniquen MES i còrtex provenen de la part profunda del mateix i arriben fins a la superficial de la massa. Al contrari, les fibres que s'endinsen en la MES es poden seguir només fins a la SB i excepcionalment fins a les part més profundes del còrtex, mentre que poden trobar-se fibres dins la MES sense contacte amb la SB i que no surten de la massa.

Els contactes amb les zones veïnes es fan de manera puntual i dispersa al llarg de la massa, però es poden reconèixer feixos de fibres envoltant els nòduls i/o penetrant fins a la part mitjana de la MES. En la part més profunda o ventricular és molt difícil reconèixer cap tipus d'ordenació no trobant-se mes que una xarxa d'una enorme densitat de fibres en múltiples direccions.

Examen els dies PD 22 i PD 45

ESCORÇA

Entre aquests dos dies del desenvolupament no s'observen diferències importants i poden ser analitzats conjuntament (fig. 80 a 86, làmines 7 a 9 i 11, 12).

La dimensió és en conjut menor que la de l'animal control. En la capa I no pot distingir-se cap tipus de cel.lularitat. En les capes II-III es troben neurones piramidals de dimensió petita-mitjana amb una ordenació normal, però amb alteracions puntuals com ara desviació de l'eix del soma i de la DAp que es troba obliquada cap a un o altre cantó i ramificació precoç de la mateixa el que li dóna aspecte de cèl.lula estrellada. Altres elements que es poden trobar son (làmina 7): cèl.lules d'aspecte triangular invertit i sense dendrita principal, o amb dues dendrites principals laterals i axó descendent, o neurones d'aspecte oval amb dendrites dirigides des de la part superior del soma a la capa I i un llarg axó basal descendent ("cèl.lules fusiforme amb cilindre-eix descendent" de Cajal, Ramón y Cajal 1972 pp 544, fig. 351, II volum). Les neurones piramidals de la part superior són més petites que les de la part inferior de la capa II-III. Les ramificacions dendrítiques formen un plexe dens i ordenat al que també contribueixen els "bouquets" dendrítiques de les neurones de les capes inferiors. No s'han pogut observar cèl.lules estrellades petites típiques de la capa IV. Es poden veure en la part inferior de la capa II-III puntualment agrumollaments de neurones mal orientades, obliquades sobre tot, amb ramificacions dendrítiques poc ordenades. En el terç mig-inferior es troben neurones piramidals amb soma gran, DAp ascendent i ramificacions ben formades, basilaris i apicals i axó descendent que es pot seguir fins a la SB. En la part profunda o capa VI s'observen cèl.lules piramidals de dimensió mitja, cèl.lules estrellades o poligonals i alguna neurona

bipolar amb soma horitzontal probablement corresponents a la capa VI b o VII. Es troben espines dendrítiques en proporció normal en la majoria de neurones del còrtex.

Un aspecte a ressenyar és la presència d'un nombre elevat de cèl.lules piramidals invertides en la part profunda de l'escorça, especialment en les parts properes a la SB (fig. 87 a 90, làmines 8, 9, 10 i 11). Aquestes tenen un soma invertit, una dendrita apical que es dirigeix perpendicularment o oblicuament a la SB i un axó que té quasi sempre un trajecte ascendent. Dendrites basilaris poden observar-se en nombre normal, però amb un nombre més alt de varicositats dendrítiques que el de les neurones piramidals situades en la mateixa capa però amb DAp ascendent (figures 88 a 90). Les ramificacions de la DAp o la mateixa DAp poden seguir-se fins a la SB o fins a les parts més superficials de la MES amb la que semblen fer contactes. No totes les neurones piramidals invertides donen ramificacions que es puguin seguir tant lluny, i aquest fet depèn de l'altura en què es troba la neurona invertida, que pot variar entre les capes V (no ultrapassan el còrtex) a la part profunda de la VI o VII (arriben a la SB i la MES). La direcció de la DPr d'aquestes neurones és variable en observar-se una tendència que les situades en la capa V donin una DAp perpendicular a la SB, mentre que les més profundes donen una DAp amb curs oblicuat inicialment i descendent després, que penetra en la SB originant un nombre variable de ramificacions. En tots els casos l'axó d'aquestes neurones surt pel cantó del soma oposat al de la DPr, però té un curs variable, sia ascendent en direcció completament vertical sia donant un tomb inicial de 180° per a descendir acompanyant la DAp fins a la substància blanca. Dendrites basilaris en nombre normal poden ésser reconegudes. El nombre d'espines dendrítiques de les neurones invertides és comparativament menor i amb disposició més irregular que les de les col.locades correctament, encara que no s'ha fet un contacte detallat.

La maduració de les neurones es fa en un sentit dins-fora com és normal. En la làmina 10 s'esquematitza la maduració d'una neurona piramidal profunda de l'escorça.

MASSA ECTÒPICA SUBCORTICAL

a) Disposició general

Les preparacions obtingudes de la massa ectòpica foren considerades òptimes per al seu estudi, tenyint-se un gran nombre de fibres i de neurones. A primera vista no es pot reconèixer cap ordenació en les seves cèl·lules i fibres, tal com succeeix en altres ectòpies produïdes experimentalment o com s'observa en determinades malalties que s'han comentat a la introducció.

En efecte, neurones piramidals amb dendrita apical ascendent, horitzontal, oblícua o descendent poden trobar-se en les parts superficials, mitjanes i profundes de la massa aparentment sense cap preferència. Si hom analitza més a fons aquestes masses, encara que no es poden distingir les capes pròpies de l'escorça, sí que es poden reconèixer algunes particularitats:

- En la SB per sobre de la MES pot trobar-se ocasionalment alguna neurona ectòpica aïllada (fig. 91 a 93, làmines 15 i 17) amb prolongacions ascendents i/o descendents que les comuniquen amb el còrtex o la MES. El seu soma no té forma piramidal sinó més bé poligonal o horitzontal. Les dendrites que desprenen tenen varicositats i algunes espines i en un cas una prolongació més prima que pot correspondre a l'axó penetra perpendicularment en la MES descendint des del cos cel·lular. La majoria d'aquestes neurones poden correspondre a neurones de la capa polimorfa o capa VI, encara que alguna podria ser confosa amb cèl·lules de Cajal-Retzius. En la làmina 16 es dibuixa la forma fetal d'aquestes cèl·lules.
- En la part més externa de la MES (fig. 94 a 96, 98, 99 i 101, làmines 15, 17, 18, 28 i 29) és més freqüent que no pas en la resta de la massa trobar neurones amb soma i dendrita principal horitzontals, la qual pot tenir una longitud variable però que en algun cas recorre una distància considerable paral·lelament a les fibres de la substància blanca que rodeja la massa i la separa del còrtex. Aquestes cèl·lules són de cos piramidal o ovoide i malgrat la seva disposició horitzontal i la seva situació marginal no s'assemblen a les de

Cajal-Retzius de la capa I del còrtex, sinó més bé tenen una grandària pròpia de les neurones piramidals petites-mitjanes de les capes II-III de l'escorça normal. L'axó, en els casos en que es pot identificar, surt pel cantó oposat a la DAp i penetra en la SB paral·lelament a la mateixa. Algunes de les dendrites basilaris d'aquestes neurones contacten també amb les fibres de la SB (fig. 98 i 99).

Altres cèl·lules que també es troben en la part frontera entre la MES i la SB tenen forma poligonal, amb un arbre dendrític ascendent manifest, que adopta una disposició radial i que arriba en algun lloc fins a la part de la SB més voranera al còrtex, o que s'esten per entre les fibres de la SB. Un axó que surt de la part oposada del soma i penetra tortuosament en la MES pot ésser reconegut (figura 96). Altres tenen forma estrellada amb prolongacions dendrítiques vers la SB i la MES, i una amb soma oval i DPr horitzontal i d'aspecte molt semblant a les trobades en la capa VII del còrtex normal (fig. 95).

- Les relacions entre la substància blanca i la part més externa de la MES són importants i es fan mitjançant:
 - Les dendrites basilaris de les cèl·lules voraneres (només les del cantó que és més a la vora de la SB quan es tracta d'una neurona horitzontal, o amb les dels dos cantons del soma quan es tracta d'una neurona piramidal invertida (fig. 98 i 99).
 - Les dendrites apicals de les neurones piramidals de la part externa de la MES, el somes de les quals són mal orientats sovint, el que sembla forçar aquestes dendrites i les seves ramificacions a fer un curs tortuós fins arribar a la SB (làmina 14 L, 15 i 28).
 - Les dendrites apicals de les neurones piramidals situades en la part mitjana o profunda de la MES que arriben a la part més superficial de la massa donant lloc a un "bouquet" dendrític semblant però menys complexe que el que es troba en les capes superiors del còrtex (làmines 17 i 18).
 - Els axons de les cèl·lules mal orientades voraneres a la SB, que penetren en ella de manera més o menys directa o bé donant algunes voltes abans (làmina 18).

- Les aferències que arriben a la MES són principalment de tres tipus:
 - Axons provinents de la SB
 - Axons provinents del còrtex
 - Les dendrites apicals i algunes de llurs ramificacions de les neurones piramidals invertides situades en la part més profunda de l'escorça cerebral (làmines 28 i 30).
- En el terç superior de la MES, encara que tampoc és possible definir cap plan, l'ordenació preferent de les neurones és la següent: (làmines 24 a 27)
 - Neurones amb dendrita apical paral.lela a la superfície de la MES, les dendrites basilaris de les quals s'endinsaran en la SB, tal com hem dit més amunt. El seu soma és piramidal mig a gros.
 - Neurones piramidals amb dendrita apical invertida, en direcció ventricular.

Rarament es troba cap neurona amb orientació correcta en aquest terç superior (és a dir amb DAp ascendent i perpendicular a la SB).

- En el terç mig de la MES, en canvi, l'orientació de les neurones és més erràtica, trobant-se una proporció més gran de cèl.lules amb orientació correcta que en la part superior. L'orientació majoritària és, però, DPr i soma dirigits cap al ventricle de forma més o menys perpendicular. Cèl.lules estrellades i altres neurones amb orientació variable poden també ésser trobades. Al voltant dels feixos de fibres que penetren la MES des de la SB en forma més o menys perpendicular poden veure's un grup considerable de neurones amb soma i Dap paral.lel al curs d'aquestes fibres, de forma semblant a la disposició de les cèl.lules amb soma i dendrita horitzontals respecte a la SB en la part frontera de la MES (fig. 107 A, làmines 24 a 27). En algun cas (làmina 24) la DAp puja fins a la SB tot seguint el curs d'aquests feixos ectòpics i es corba per a seguir paral.lela.emt a la SB que envolta la MES.
- En el terç inferior és on poden observar-se relativament més neurones amb DAp ascendent i en algunes preparacions neurones piramidals grans originades en aquesta part emeten una llarga i recta DAp que ascendeix fins a la vora de la SB. Això i tot, al menys un nombre semblant de dendrites apicals s'orienten encara en direcció ventricular, mentre que un altra proporció ho fa de forma erràtica (làmines 24 a 27).

- En la part més inferior de la MES, en les tincions amb H&E sembla observar-se una zona de minsa cel.lularitat immediatament a la vora de la cavitat ventricular, i en alguns llocs les cèl.lules amb nucli petit se situen en aquesta zona o a prop d'ella. Amb el mètode de Golgi pot trobar-se una certa ordenació en alguns llocs com s'ha representat en la làmina 21, on es veuen cèl.lules de nucli horitzontal/fusifforme i petit amb prolongacions horitzontals paral.leles a la superfície de l'estriat amb el que fita en aquest punt, i que recorden a les cèl.lules bipolars horitzontals de la capa VII. Sobre de les mateixes es troben altres cèl.lules amb soma piramidal i una o més dendrites principals que es dirigeixen cap a la superfície ventricular i que tenen un axó que surt de la part oposada del soma i puja en direcció a la SB. Encara més per sobre d'aquestes cèl.lules poden observar-se piràmides grans amb direccions variables. En una altra regió que fita amb l'hipocamp es veuen neurones de forma variable amb axons ascendents la majoria i amb arboritzacions dendrítiques que arriben fins al estratum oriens de l'hipocamp. Algunes d'aquestes cèl.lules s'assemblen a les de l'hipocamp (làmina 20).

En les làmines 31 i 32 s'ha representat l'orientació neuronal i forma cel.lular dins de dos nòduls superficials de la MES. La majoria d'aquestes neurones son piramidals, tenen el soma en la perifèria i la dendrita apical orientada més o menys centrípetament. Probablement aquesta orientació predominant no es vàlida per a totes les estructures nodulars ja que en altres es precisament l'orientació centrífuga la que crida la atenció, especialment en edats més joves (làmines 6, 22 i 24).

b) Forma neuronal

Neurones semblants en forma i grandària a les que es troben en el còrtex normal poden ésser reconegudes en la massa ectòpica (làmina 14, fig. 100 a 107). La majoria tenen forma piramidal, però se'n poden trobar d'estrellades amb i sense espines dendrítiques, bipolars i horitzontals. Tret d'algun cas aïllat les neurones

piramidals tenen variacions importants respecte a la seva forma normal. Per l'irregularitat de la massa la major part no poden ésser tallades en un sol pla tal com succeeix en el còrtex normal, pel que només es un aspecte fragmentari de les mateixes. En els casos en que la majoria del trajecte de la neurona queda en el pla del tall s'observa un curs tortuós de la DPr, la qual es corba a dreta i esquerra, com en la làmina 14 A, C i D, donant origen a diverses branques primàries i secundàries que segueixen també un curs imprevisible. L'orientació inicial de la dendrita principal és, però, continuació de la de l'eix del soma neuronal. A partir del fet que la DAp arriba a la meitat aproximadament de la seva llargària es comença a veure el canvi de direcció citat, que pot variar entre 90 i quasi 180° respecte de l'eix principal de la neurona i tret d'algun cas (làmina 30) on es veu que la DPr es corba envoltant un vas sanguini, en la resta no es pot endevinar el motiu del seu curs erràtic. Les dendrites basilaris d'aquestes neurones són nombroses i connecten amb les parts inferiors i superiors al soma cel.lular. L'axó després de sortir de la part oposada a la dendrita principal pot seguir un curs completament variable, tant paral·lel a l'eix principal de la neurona com oblicuat o completament descendent, acompanyant a la DPr. Neurones piramidals amb soma i dendrita principal més petites també son presents, La DPr en aquests casos es bifurca ràpidament després del seu origen i les ramificacions segueixen també un curs irregular. Tan un com l'altre tipus de neurona piramidal tenen espines dendrítiques en PD 45, però el seu nombre i distribució és irregular variant d'una cèl.lula a la veïna o d'un tall a l'altre, i en general és menor que les de les cèl.lules de forma semblant de l'escorça.

Encara es veuen aquest dia engruiximents puntuals o varicositats dendrítiques en moltes de les cèl.lules mirades, el que li dona a la MES un aspecte d'immaturitat relativa respecte al còrtex.

c) Connexions dins la MES

A part dels contactes amb l'exterior la massa ectòpica és rica també en contactes entre els elements que la componen. En les lamines 14 F i 19 es representa algun d'aquests contactes, que s'han pogut observar principalment entre axons de neurones de la massa situades en la part més profunda de la mateixa i

dendrites principals i ramificacions o dendrita basilar d'altres neurones ectòpiques. Es poden veure xarxes irregulars d'axons, l'origen dels quals és molt difícil determinar, travessant la massa i encaixant amb els axons de les cèl.lules ectòpiques. Entre els nòduls ectòpics que es formen en la MES i que queden separats per feixos de SB poden observar-se elements cel.lulars a un i l'altre cantó dels citats feixos que envien prolongacions dendrítiques fins al nòdul veí.

d) Irrigació de la MES

Contrastant amb la forma ordenada dels vasos corticals, perpendiculars a la superfície de l'escorça, paral.lels els uns amb els altres i interconnectats per curts vasos horitzontals o amb la irrigació de la regio hipocàmica també ordenada d'acord amb la disposició anatòmica de la mateixa, en la MES en troben vasos en totes les direccions possibles sense una ordenació recognoscible. Vasos de diàmetre més gran surten del gruix de la SB i es ramifiquen irregularment dins la MES. En no poder ésser seguits els vasos de la regió ectòpica en la mateixa llargària que els del còrtex ens dóna la impressió d'una manca relativa de vascularització cosa que probablement no és certa. Mentre en el còrtex la disposició dels vasos és suggestiva de la forma en que es disposen les neurones (dendrita apical perpendicular a la superfície de l'escorça i paral.lels entre elles) en la MES l'únic que suggereix és el desordre de la mateixa. En algun lloc s'ha pogut observar algun axó que surt de la MES paral.lelament a un vas sanguini, però això no és la regla. En l'estriat els vasos semblen fer una xarxa pels forats de la qual passen els feixos de la SB i és pot reconèixer un cert ordre, cosa que no es pot dir de la MES. En resum, l'irrigació de la MES depèn de vasos gruixuts originats en la SB que es ramifiquen irregularment depenent de la regió, del tall i de l'animal examinat, en nombroses branques de dimensió més petita.

2. Animals irradiats en el dia embrionari 16

Examen el dia postnatal 45

Degut a la semblança entre les dades obtingudes en els diferents dies s'ha analitzat només l'aspecte definitiu del còrtex en PD 45 tan en aquests animals com en els irradiats el ED 18.

El còrtex dels animals irradiats en ED 16 s'atansa el màxim grau de desorganització. No es pot reconèixer una clara laminació, encara que neurones piramidals grosses amb dendrita apical ascendent més o menys perpendicularment poden ésser trobades en la part mitjana de l'escorça. La part superior del còrtex mostra un aprimament de la capa I que en alguns llocs està ocupada per neurones de les capes inferiors, tan piràmides petites (fig. 110) com neurones piramidals grans amb dendrita apical que baixa dins a la meitat inferior. Crida l'atenció que els bouquets dendrítics de les cèl.lules situades en la piamater en direcció poc obliquada, torçant-se ràpidament en atansar-se a aquest punt. Aquest aspecte es deu probablement a l'aprimament de la capa I. Per sota de la marginal es poden reconèixer tipus neuronals diferents, sovint piràmides petites i mitjanes amb orientacions variables, agrupades en llocs (làmina 11) i amb axons bé descendent perpendicularment a la superfície cortical, bé seguint un curs oblicuat, quasi horitzontal; també es poden veure neurones d'aspecte ganglionar amb dues dendrites principals descendents o neurones amb soma bipolar. Les ramificacions dendrítiques en les capes superiors són denses i irregulars i en les neurones piramidals invertides les dendrites basilaris són nombroses i ascendeixen fins a la capa I. En la part inferior es poden veure la majoria de neurones piramidals grans i mitjanes en posició prou normal de les seves prolongacions bàsiques, però amb col.laterals de la dendrita apical ràpidament originades després del seu origen i amb axó descendent fins a la SB. Altres tipus neuronals variats com neurones piramidals mal orientades, bipolars o estrellades i alguna amb dendrita apical horitzontal poden ésser reconegudes en les parts més profundes. A diferència dels animals irradiats en ED 14 no s'observen neurones piramidals invertides completament amb dendrita apical descendent fins a la SB o cap les masses ectòpiques subcorticals presents aquests dies.