

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**

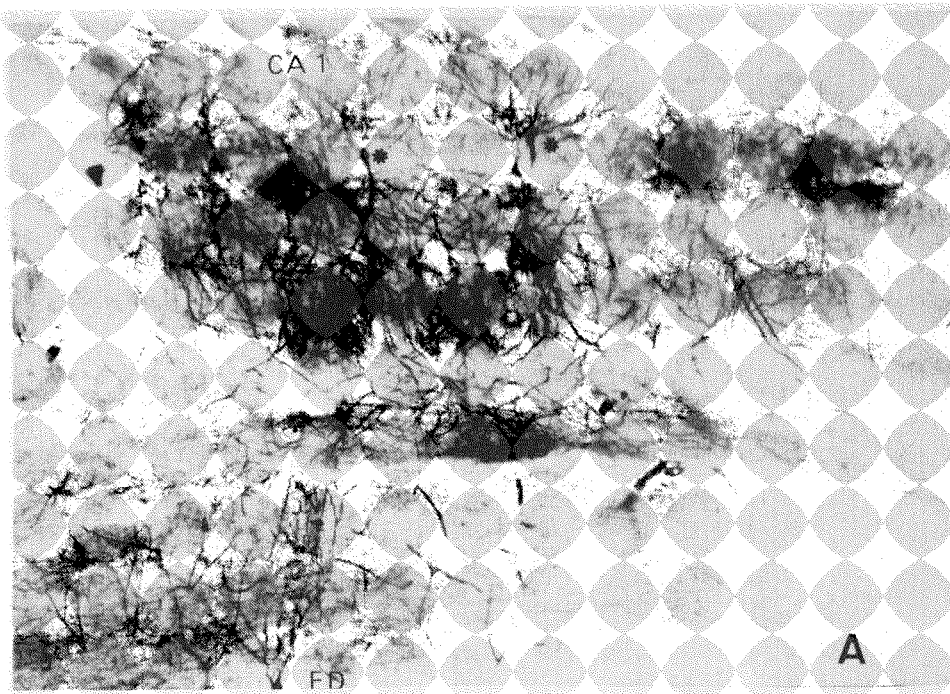
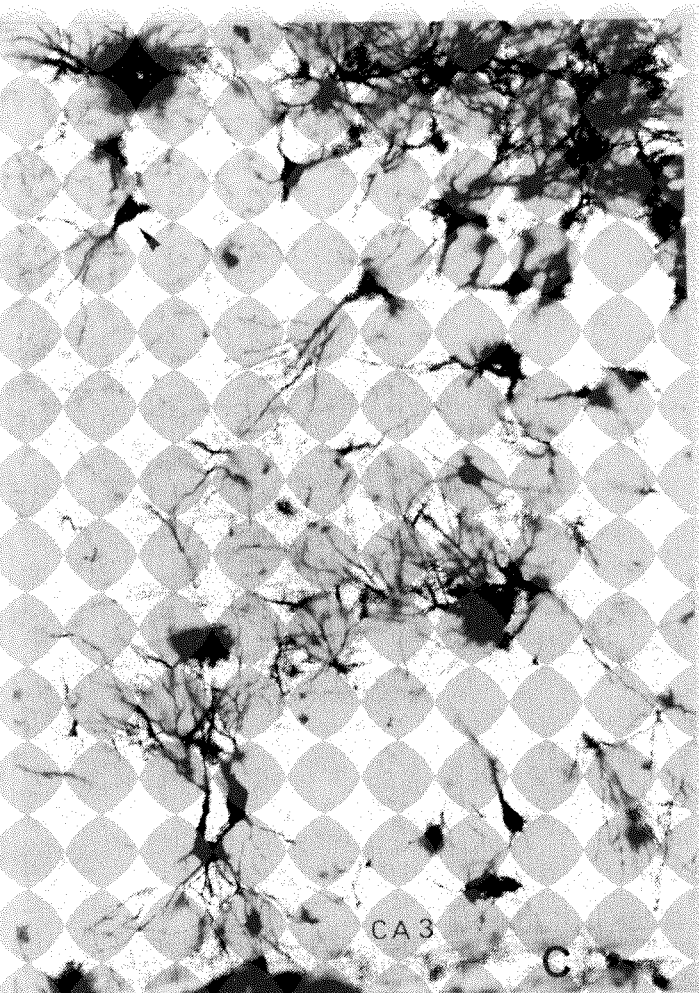
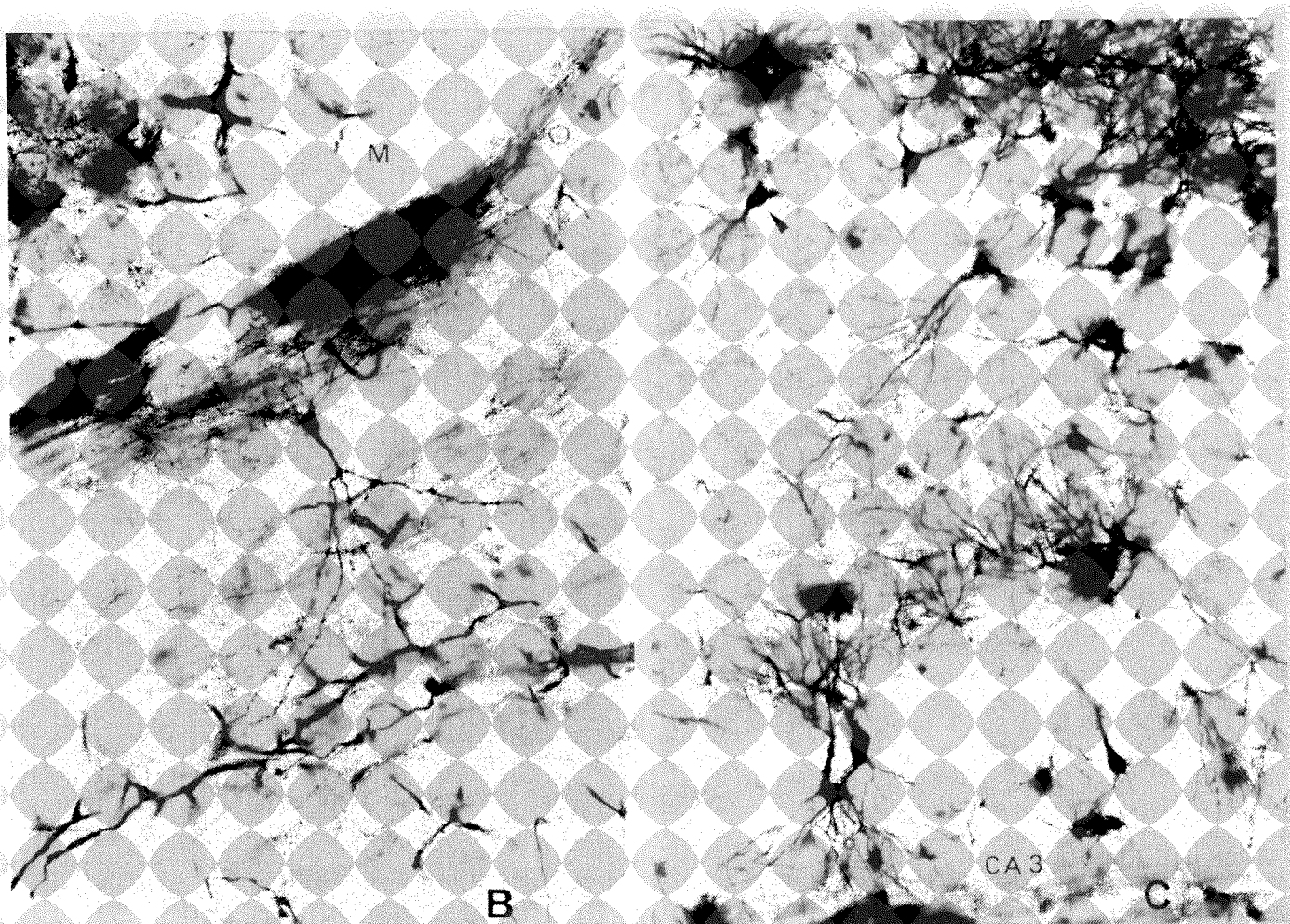


Fig. 108 — RX 14 PD 45
HIPOCAMP

A. Visió de les cèl.lules piramidals de la banya d'Ammon en un punt normal (asterisc).

B. Detall d'una cèl.lula piramidal de la banya.

C. Aspecte del mateix en CA 2 - CA 3. S'observen be les cèl.lules piramidals de CA 3 i es veu una neurona ectòpica en CA 1 - CA 2 (cap de fletxa). Mètode de Golgi x 100.



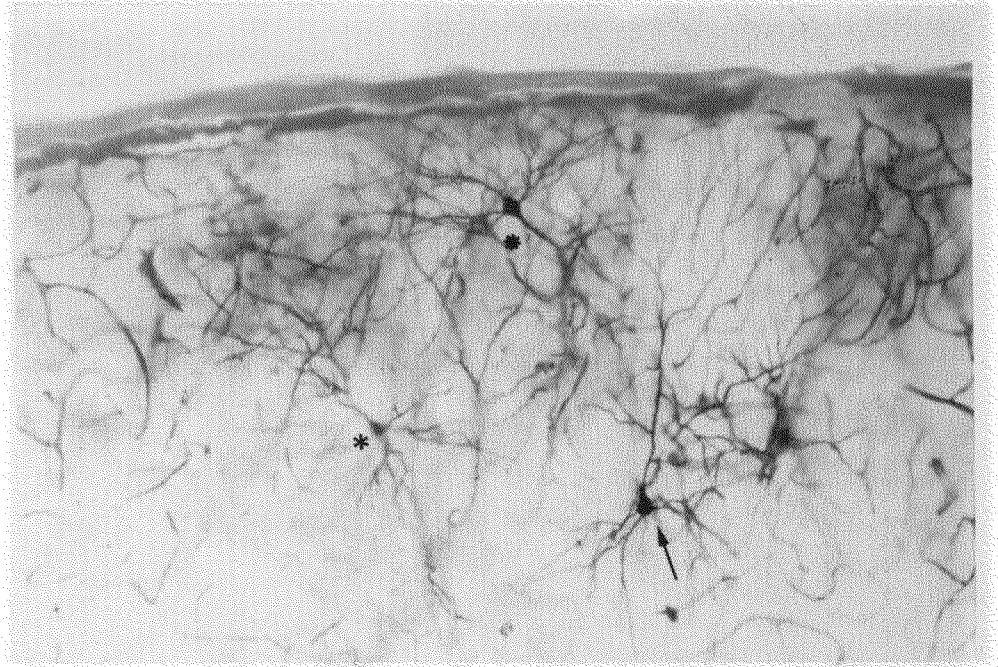


Fig. 109 – RX 16 PD 45. Aspecte del còrtex. Neurona piramidal obliquada invertida en la capa II, amb dendrites basilars que s'estenen per la capa I (asterisc). Es veu una altra neurona ben orientada (fletxa) i una obliquada (asterisc prim) en les capes inferiors. Mètode de Golgi x 100.

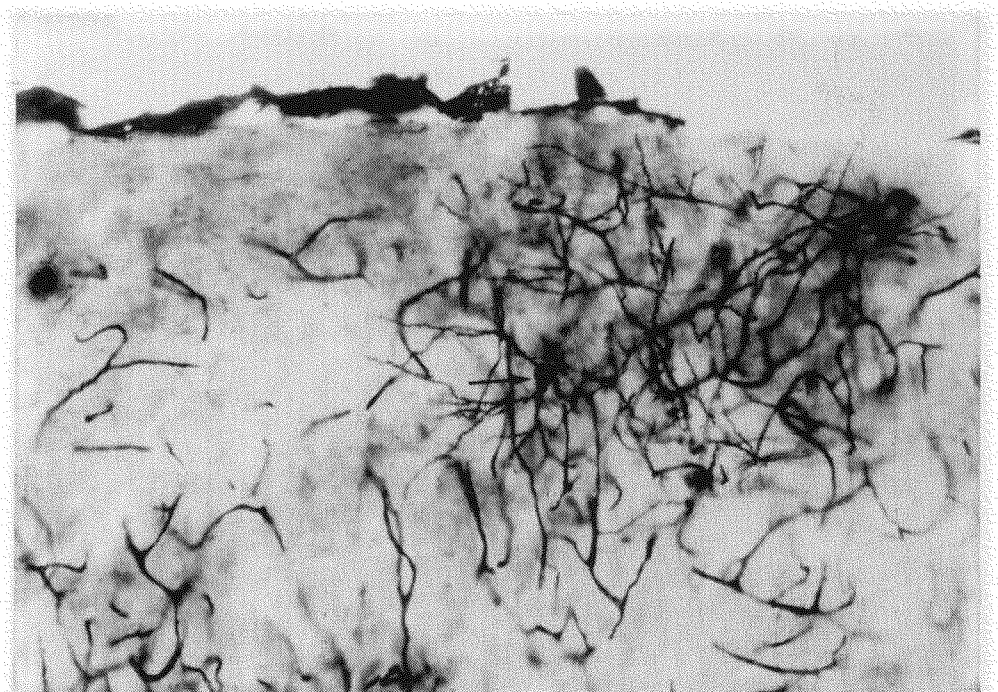


Fig. 110 – RX 16 PD 45. Neurona piramidal invertida en la part superior del còrtex. (fletxa). Mètode de Golgi x 150.

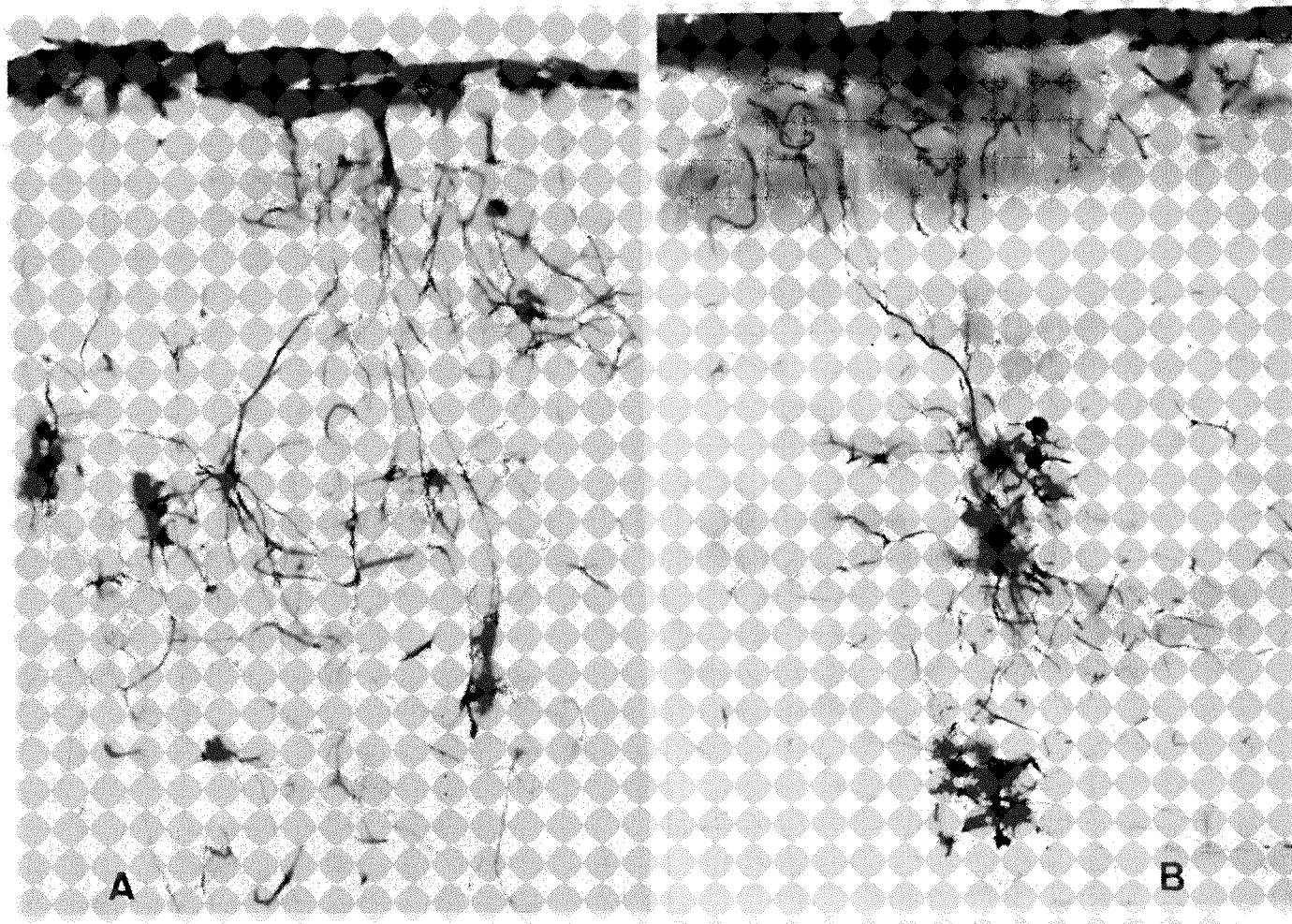
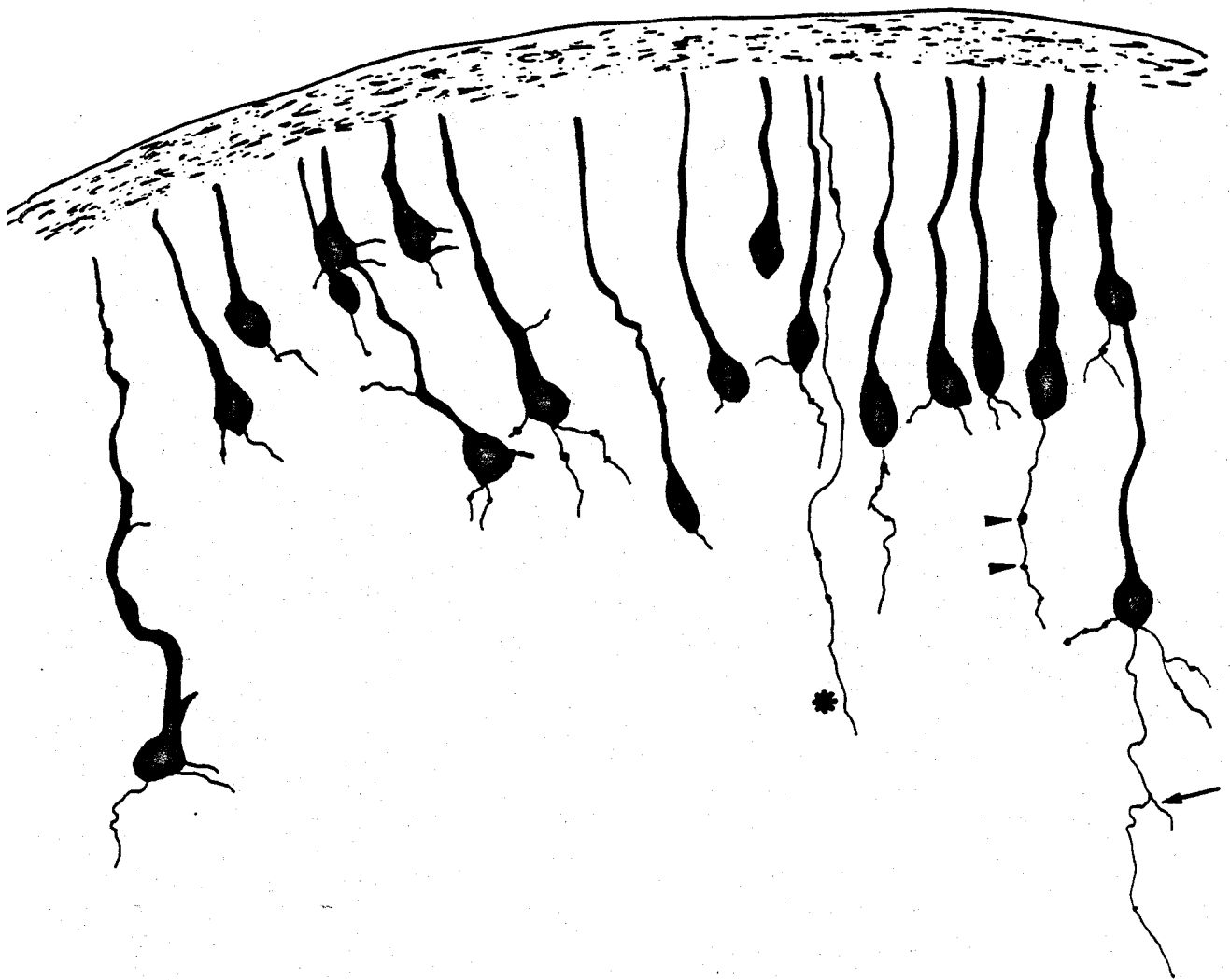


Fig. 111 – RX 16 PD 45. A i B. Orientació anormal de les ramificacions de les neurones de l'escorça. Mètode de Golgi x 100.



Fig. 112 – RX 16 PD 45. Neurona piramidal gran, típica de la capa V, amb soma i dendrita apical descendent, situada en la capa II. Mètode de Golgi x 100.



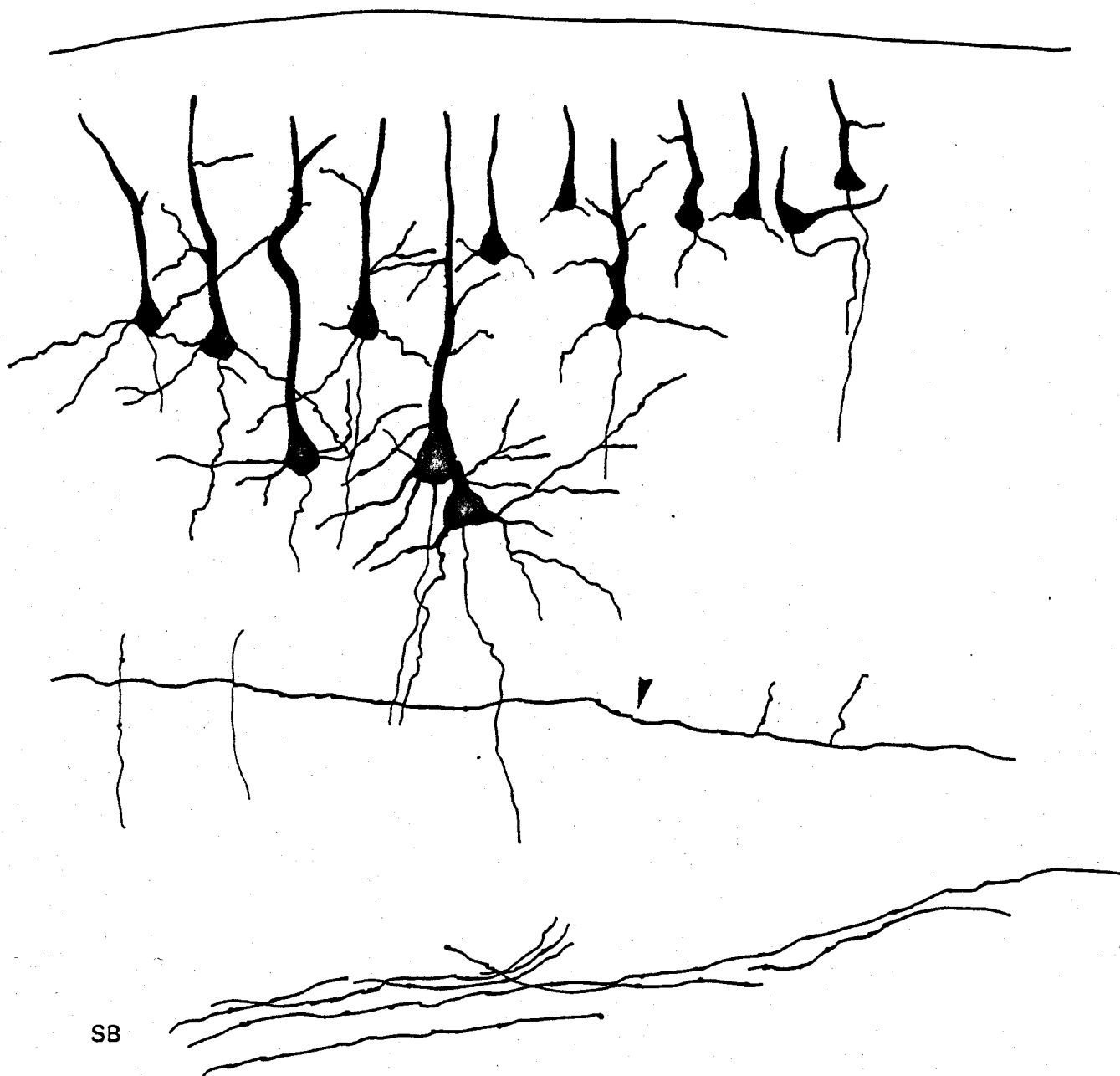
Làm. 1. RX 14 ED 22. Dibuix de l'escorça en formació.

Làm. 1. RX 14 ED 22. Dibuix de l'escorça en formació. La capa I està artefactada per la tinció. En la part superior (placa cortical) hi han neurones amb el nucli oval i una gruixuda i irregular dendrita apical ascendent que arriba fins a la capa I, sense cap ramificació terminal ni branques proximals. En algunes neurones es veu un axó prim i amb varicositats (caps de fletxa). Només s'aprecien algunes dendrites basilaris. En la part inferior (subplaca cortical) les neurones comencen a prendre forma piramidal i apareixen més dendrites basilaris que son fines i amb varicositats i un axó descendent també amb varicositats i alguna col.lateral (fletxa). La dendrita apical té ramificacions primàries. Es veu un axó que arriba de les capes inferiors fins a la capa I sense donar col.laterals (asterisc) i que correspon a les aferències específiques de la capa marginal.

Làm. 2. RX 14 ED 22. Dibuix de l'escorça lateral, la substància blanca i la massa ectòpica subcortical. En la capa I es distingeixen axons horitzontals en els que connecta directament el tronc principal d'una dendrita apical sense bouquet terminal (fletxa mitjana).

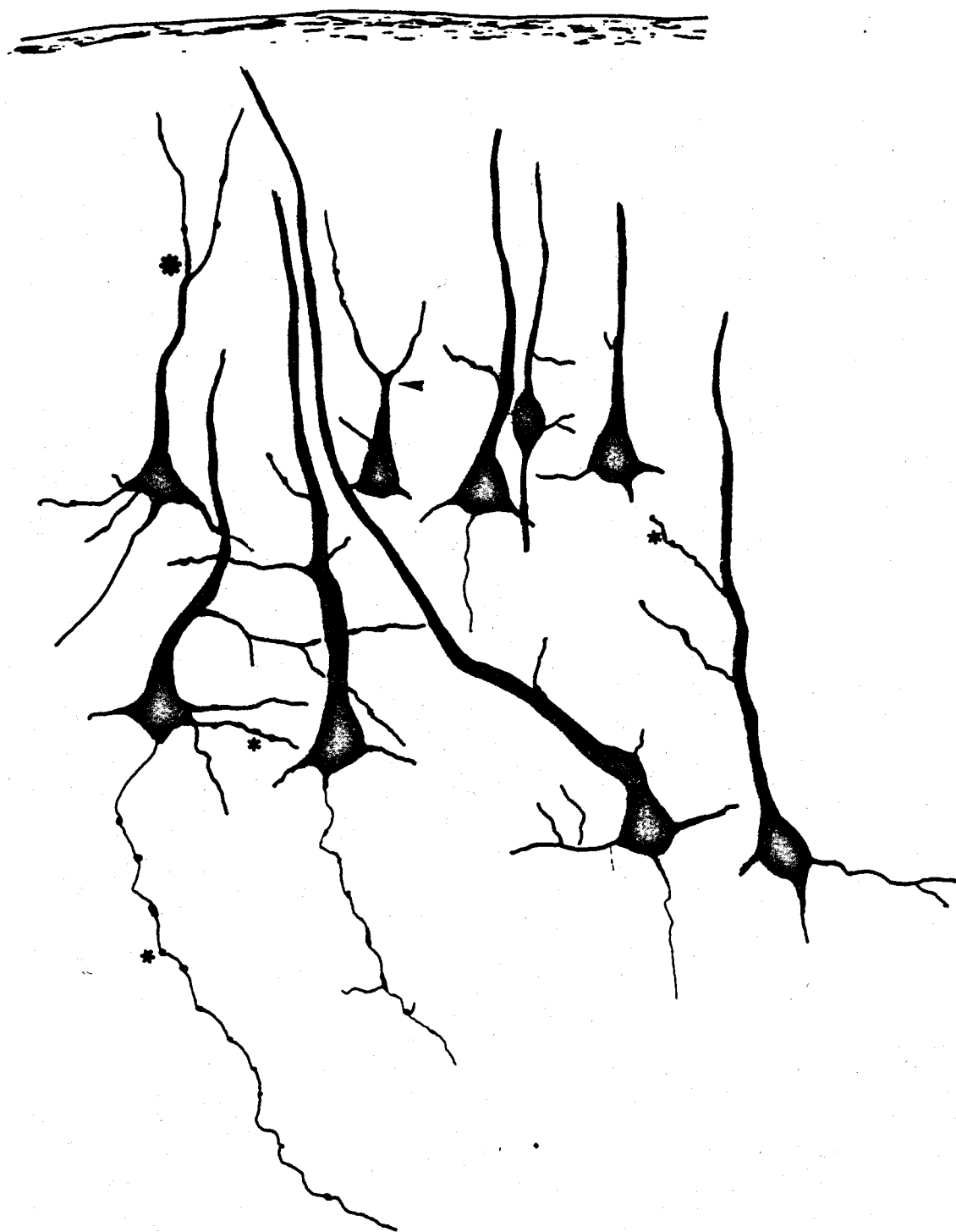
Les neurones de la placa cortical (PC) tenen forma oval a fusiforme, alguna dendrita basilar i un axó descendent que arriba fins a la substància blanca (SB). Un axó ascendent sense col.laterals es pot seguir des de la SB fins a la capa I on es ramifica en dues parts (asterisc gruixut gran). Les cèl.lules de la subplaca cortical (SPC) tenen soma piramidal i més ramificacions dendrítiques. L'axó d'aquestes es pot seguir només fins als límits de la SB amb la MES. Una neurona amb soma i cos horitzontal s'ha presentat a la dreta del dibuix en aquesta altura. Feixos de fibres horitzontals per sota de l'escorça defineixen la substància blanca subcortical. Alguns d'aquests feixos s'estenen des de la part superficial de la MES fins a les parts profundes del còrtex (asterisc gruixut petit).

En la MES es troben diversos tipus cel.lulars: en la part superficial es troben 4 neurones amb soma oval, fusiforme o triangular, sense dendrites basilar i amb una dendrita principal ascendent que travessa la SB i arriba fins a la subplaca cortical (SPC). Només es veu l'axó (a) en una i té en aquesta un curs oblicuat ascendent i surt del mateix cantó que la dendrita apical, la qual té trets d'immaturitat marcats com a cons de creixement, un d'ells amb una llacuna al seu interior, i filopodis (asterisc prim). Una mica per sota es veu una neurona poligonal amb cons de creixement i filopodis (cap de fletxa), algunes branques primàries i secundàries (estel petit) i una llarga dendrita apical que segueix un curs primer descendent i es corba després per pujar fins a la PV. A la vora dues neurones amb soma triangular i dendrita apical ascendent que travessa la SB i en un cas (fletxa prima) arriba fins a la PC (idem). Una neurona amb soma piramidal, arbre dendrític basilar curt, prim i nombrós i dendrita apical de curs sinuós que no surt de la MES es pot veure a la vora. Altres neurones amb forma diversa es mostren en el dibuix: Neurona amb soma polimorf i quatre dendrites de gruix semblant, dues ascendents i dues descendents, petita neurona estrellada a l'esquerra del dibuix i neurona de soma piramidal amb prolongació ascendent ramificada i amb trets d'immaturitat. Axons provinents de la SB arriben fins a la part profunda de la MES (cap de fletxa gros).



Làm. 3 RX 14 PD 3. Dibuix del còrtex lateral.

Làm. 3. RX 14 PD 3. Dibuix del còrtex lateral. Cèl.lules piramidals petites ben orientades ocupen les capes superiors. La dendrita apical d'aquestes neurones té ja ramificacions primàries i s'observa un nombre més gran de dendrites basilars. Una cèl.lula amb orientació erràtica, dues dendrites principals i un axó que es corba inicialment per a baixar després és l'única anormalitat observable. A la capa V hi han neurones piramidals grosses amb un arbre dendrític prominent. Cap neurona no s'ha tenyit en les capes inferiors, on es veu un axó horitzontal (cap de fletxa) separat del gruix de fibres de la substància blanca (SB).



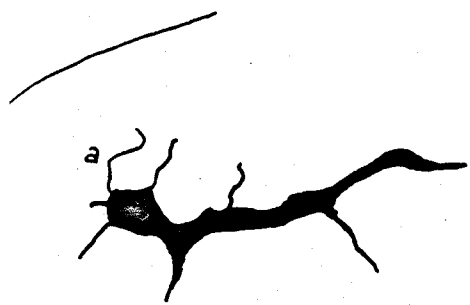
Làm. 4. RX 14 PD 5. Dibuix del còrtex lateral.

Làm. 4. RX 14 PD 5. Dibuix del còrtex lateral. En la part superior es veuen piràmides petites amb dendrita apical que acaba en una bifurcació distal normal (asterisc gros) o molt precoç (cap de fletxa). Es pot observar una neurona bipolar en la part superior i una piràmide gran en la profunda que emet una dendrita obliquada ascendent. Els axons, les dendrites basilaris així com les ramificacions de la dendrita apical tenen nombroses varicositats (asteriscs primis).

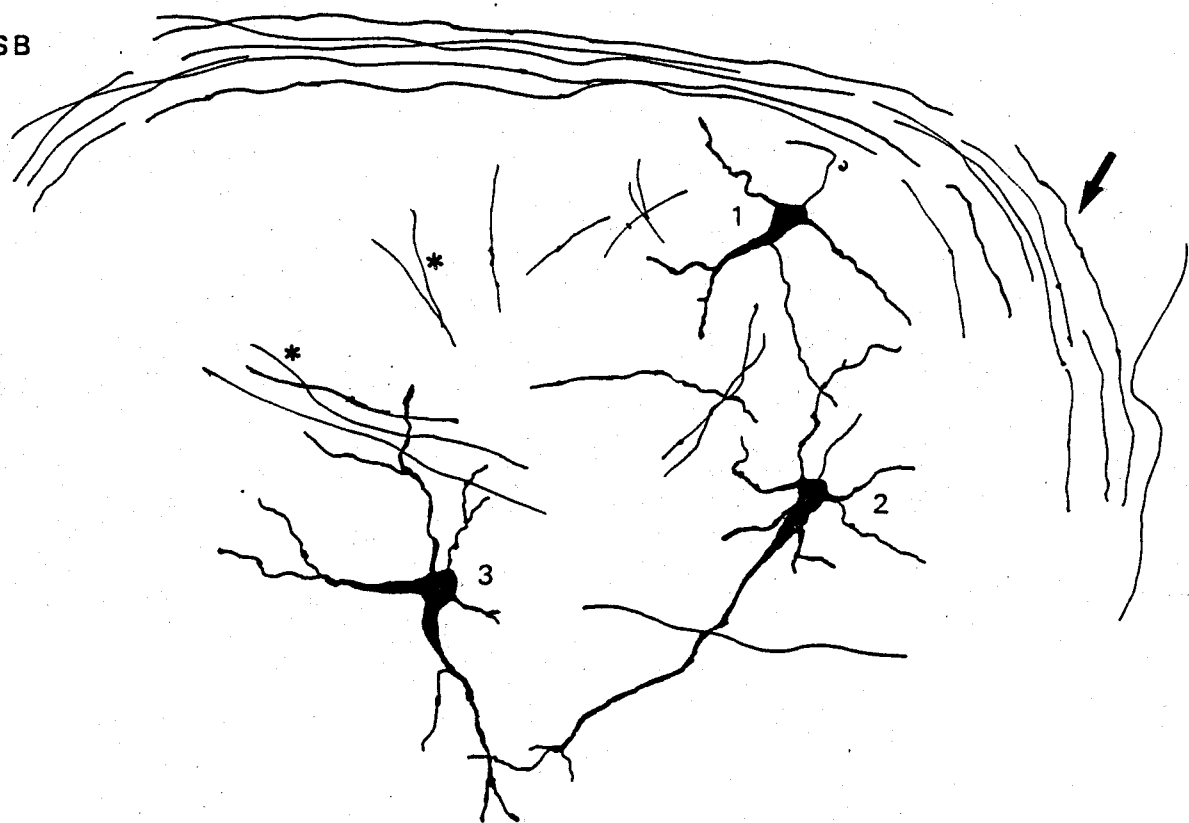


Làm. 5. RX 14 PD 5. Dibuix del còrtex lateral, SB i MES

Làm. 5 RX 14 PD 5. Dibuix del còrtex lateral, SB i MES. En les capes superiors es veuen 3 neurones piramidals petites ben orientades i una neurona d'aspecte bipolar obliquada (asterisc prim). La capa V té neurones d'aspecte semblant al normal i en la capa VI es troben piràmides amb la dendrita principal discretament obliquada (cap de fletxa) i una neurona piramidal invertida amb la dendrita apical corbada (fletxa). Dos feixos de fibres entren en la MES des de la SB. En la part més superficial de la massa s'observen dues neurones piramidals amb dendrita apical ascendent que travessa la SB i arriba fins a les parts profundes de la capa VI (asterisc gruixut). Aquestes neurones tenen poques dendrites basilaris i ramificacions de la dendrita apical escasses. Dues neurones col·locades amb el soma i dendrites principals paral·leles a la SB es representen en l'interior de la MES.



SB



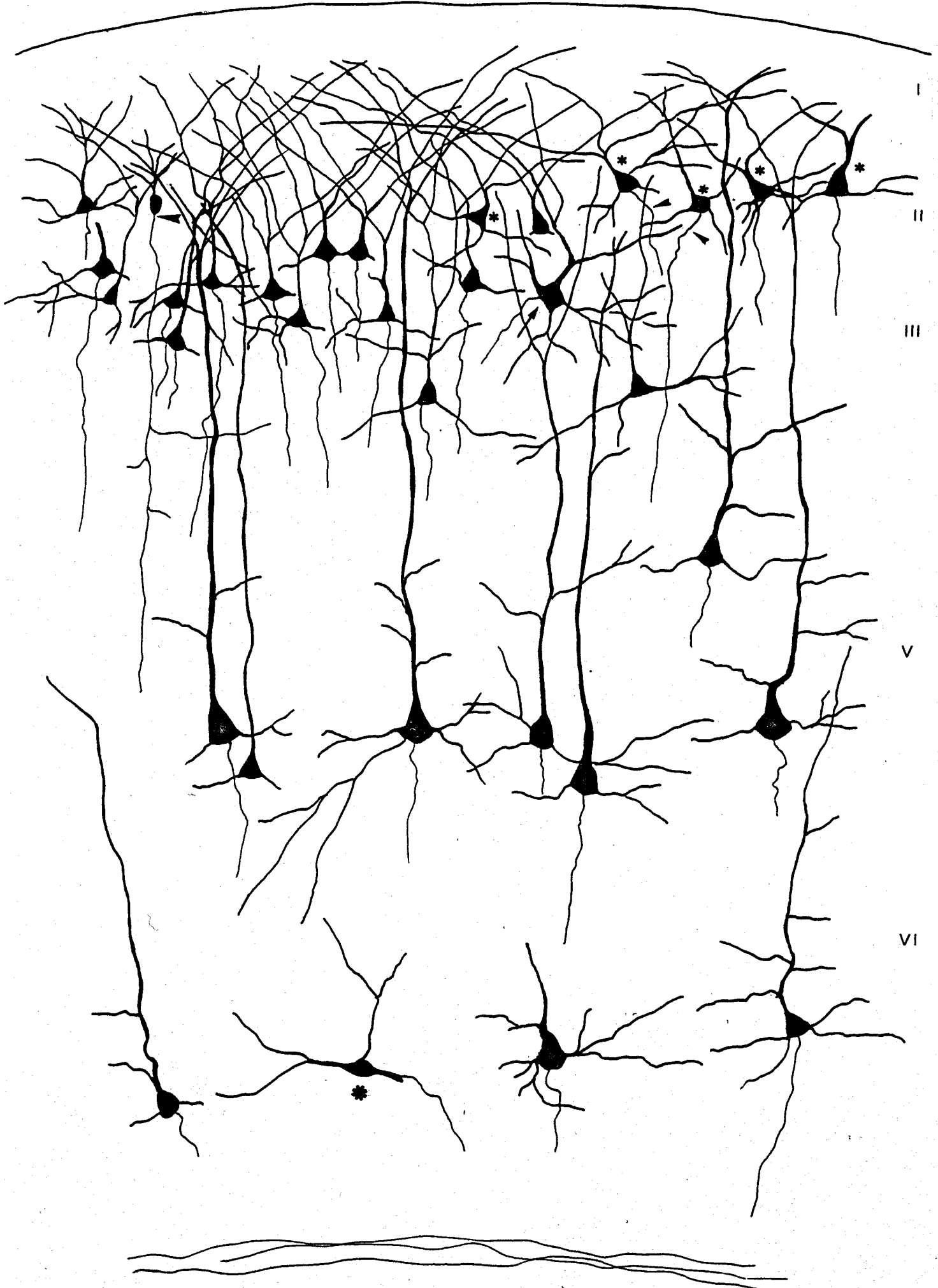
Làm. 6. RX 14 PD 3 (Part superior). Dibuix d'una neurona de la part superficial de la MES.

RX 14 PD 5 (Part inferior). Dibuix d'un aspecte de la MES.

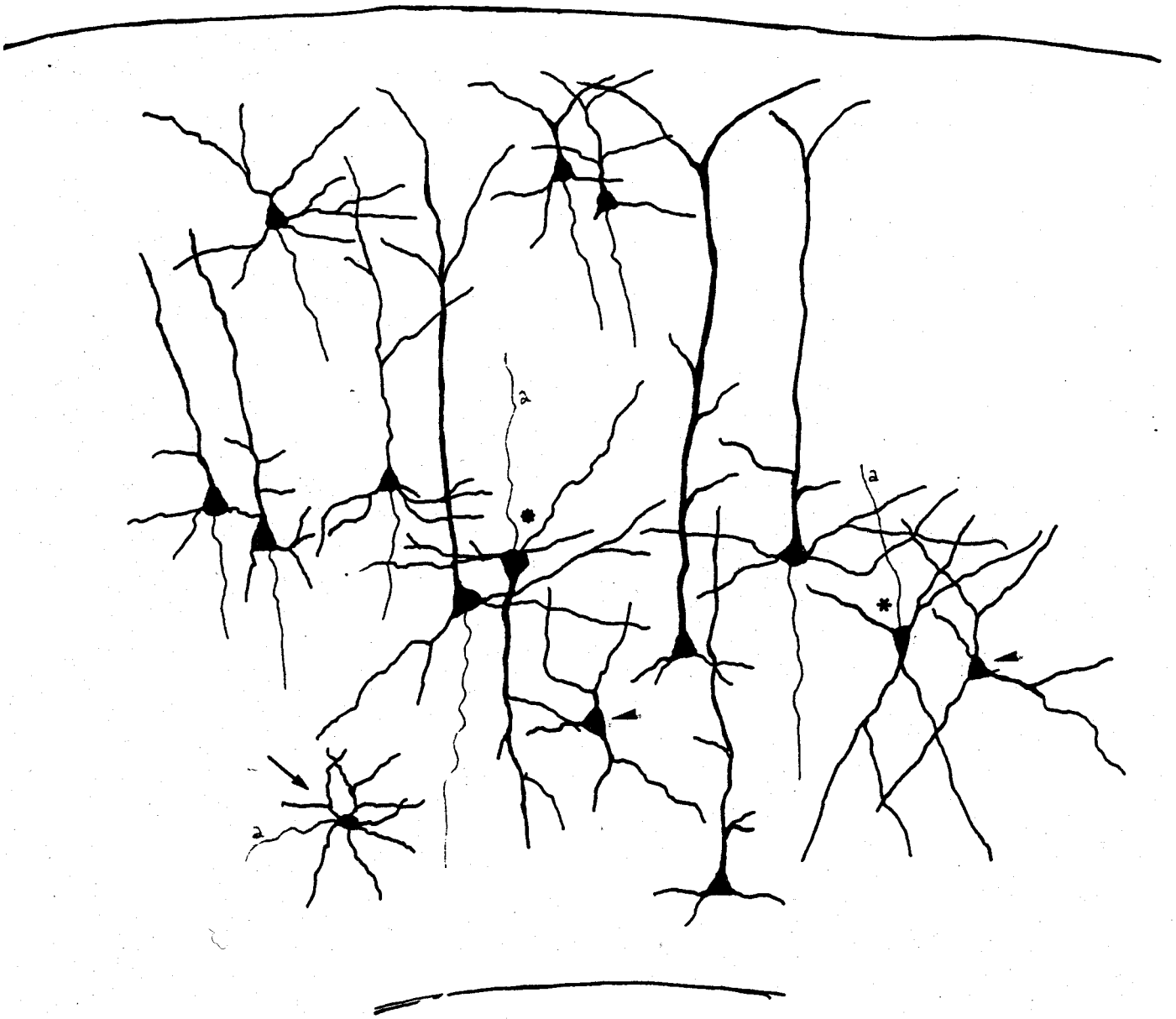
Làm. 6. RX 14 PD 3 (Part superior). Dibuix d'una neurona de la part superficial de la MES la qual té el soma i la dendrita apical horitzontalitzats i amb trets d'immatunitat marcats, com són els engruiximents irregulars de la dendrita apical i escasses ramificacions basilaris i apicals. L'axó (a) té un curs ascendent cap a la SB.

RX 14 PD 5 (Part inferior). Dibuix d'un aspecte de la MES. Feixos de fibres de SB envolten la MES i penetren en la mateixa (fletxa) delimitant un nòdul. Tres neurones es poden identificar en aquesta preparació. Les neurones 1 i 2 són piràmides invertides amb dendrita apical obliquada i descendent i amb axó ascendent que en 1 va a integrar-se en la SB. L'altra (núm. 3) té dues dendrites principals i diverses basilaris. Totes tres tenen encara varicositats manifestes. Es poden veure alguns axons aïllats dins la massa (asterisc).

Lám. 7. RX 14 PD 45. Dibuix-composició del neocòrtex.

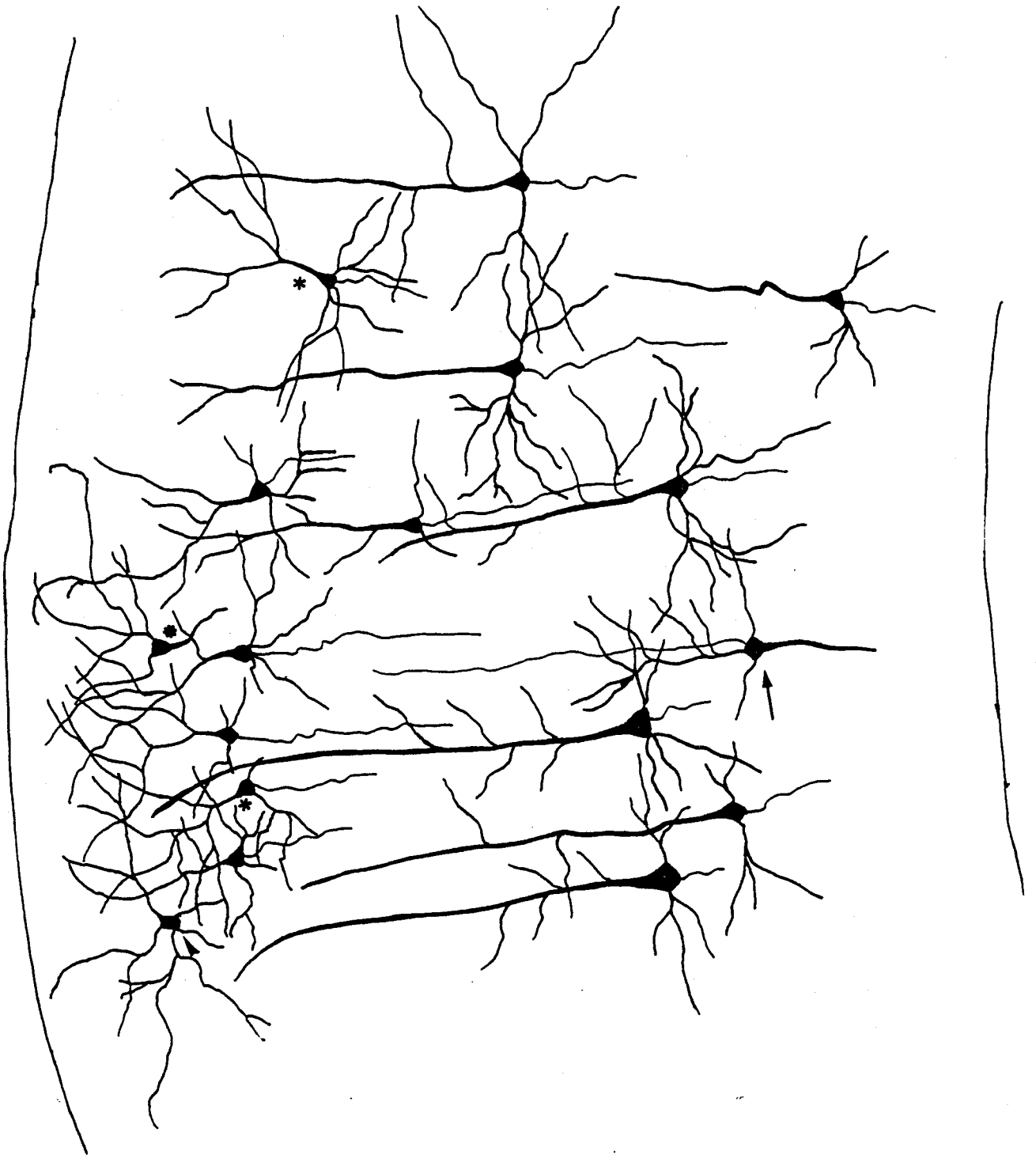


Làm. 7 RX 14 PD 45. Dibuix composició del neocòrtex. La capa I és acel.lular i a ella arriben els bouquets dendrítics de les neurones de les capes inferiors. Neurones piramidals petites i mitjanes ocupen les capes II-III respectivament. Algunes neurones de la part superior (asteriscs prims) tenen somes més grans que en la part inferior i dendrita apical ràpidament bifurcada i anormalment obliquada. Una neurona fusiforme amb axó descendent fins a la capa V i col.laterals pot identificar-se (cap de fletxa gran). Es veu un altre d'aspecte estrellat amb dues dendrites principals i axó lateral (fletxa) que probablement és una neurona piramidal mal orientada. L'axó de la majoria de les neurones té un curs descendent perpendicular a la superfície de l'escorça, però en algunes la part inicial és obliquada igual que el soma (cap de fletxa petit). La capa V l'ocupen neurones piramidals grans normals, mentre que la VI té piràmides mitjanes amb dendrita apical ascendent i una neurona bipolar horitzontal (asterisc gruixut).



Làm. 8. RX 14 PD 45. Dibuix del neocòrtex.

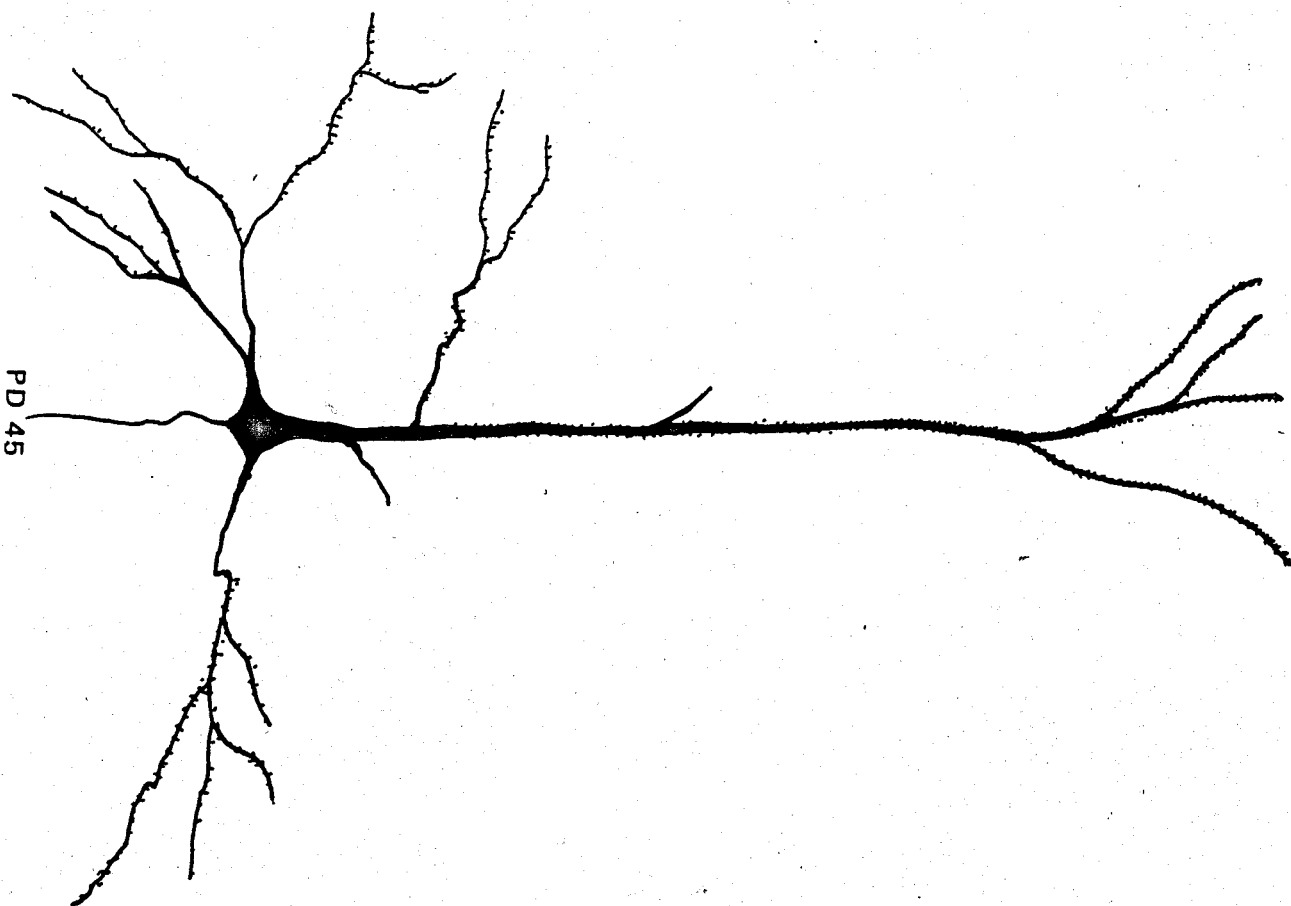
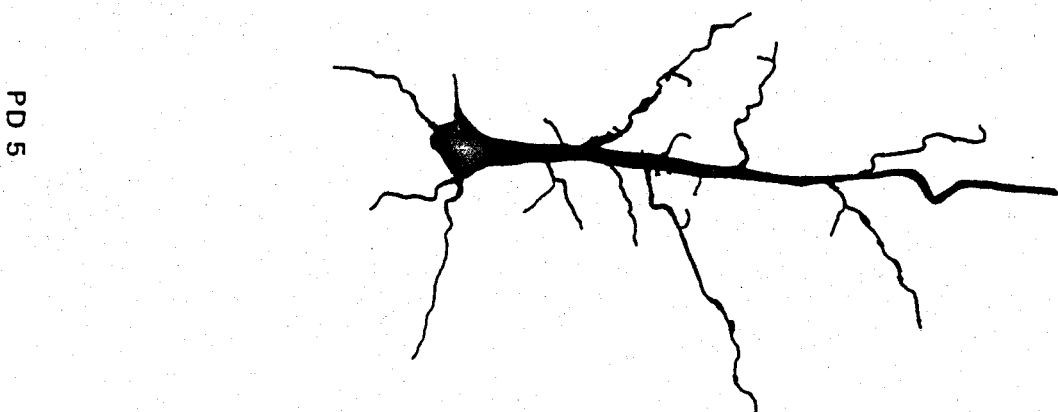
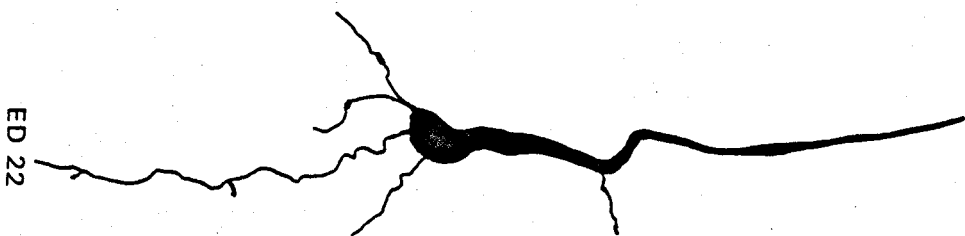
Làm. 8. RX 14 PD 45. Dibuix del neocòrtex. En les capes V-VI es veuen dues neurones amb soma piramidal invertides. Una té una llarga dendrita apical que baixa perpendicularment a la SB (asterisc gruixut) i axó ascendent en sentit oposat. L'altre té una dendrita principal ràpidament bifurcada i descendent i axó ascendent (asterisc prim). Altres neurones amb orientació difícil de determinar (cap de fletxa) i una cèl·lula estrellada amb axó lateral (fletxa) son també visibles en aquesta capa.



Làm. 9. RX 14 PD 45. Dibuix d'una regió del neocòrtex.

Làm. 9. RX 14 PD 45. Dibuix d'una regió del neocòrtex. Orientació òbliquada de la dendrita apical en algunes neurones de les capes II-III (asterisc prim), neurona piramidal petita invertida (asterisc gruixut) i cèl.lula estrellada (cap de fletxa). Neurona piramidal mitjana amb soma i dendrita apical invertits i axó ascendent (fletxa).

Làm. 10. RX 14 ED 22, PD 5, PD 45. Dibuix-composició de la maduració d'una neurona piramidal de la capa V.

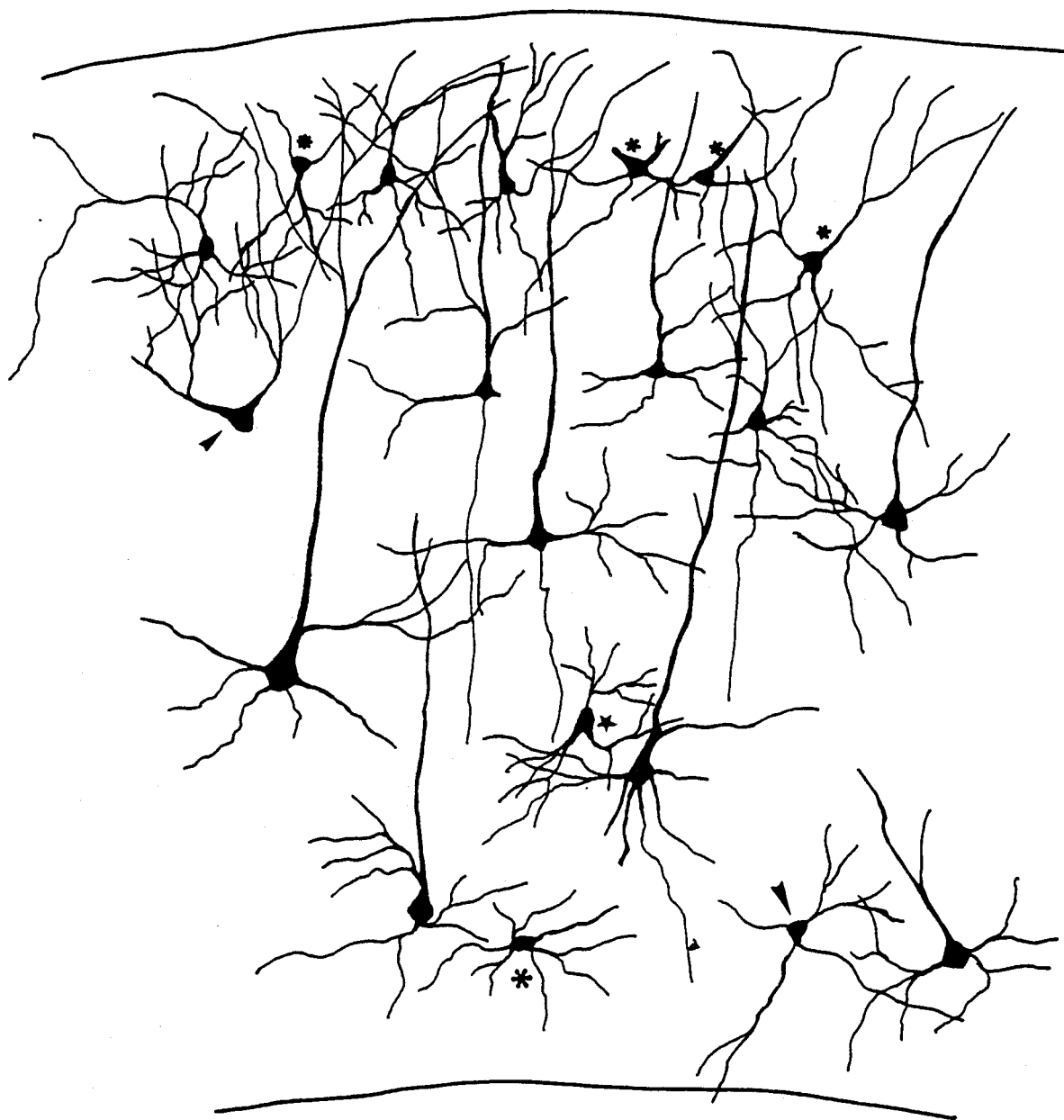


Làm. 10. RX 14 ED 22, PD 5, PD 45. Dibuix-composició de la maduració d'una neurona piramidal de la capa V. Es veu l'aparició progressiva de dendrites basílers i ramificacions de la dendrita apical en PD 5 i la desaparició de les varicositats dendrítiques en PD 45, dia en que han aparegut nombroses espines dendrítiques, i la dendrita apical ha donat lloc a un florit bouquet terminal. (ED 22 x 1200, PD 5 x 400, PD 45 x 250).



Làm. 11. RX 16 PD 45. Dibuix-composició del neocòrtex.

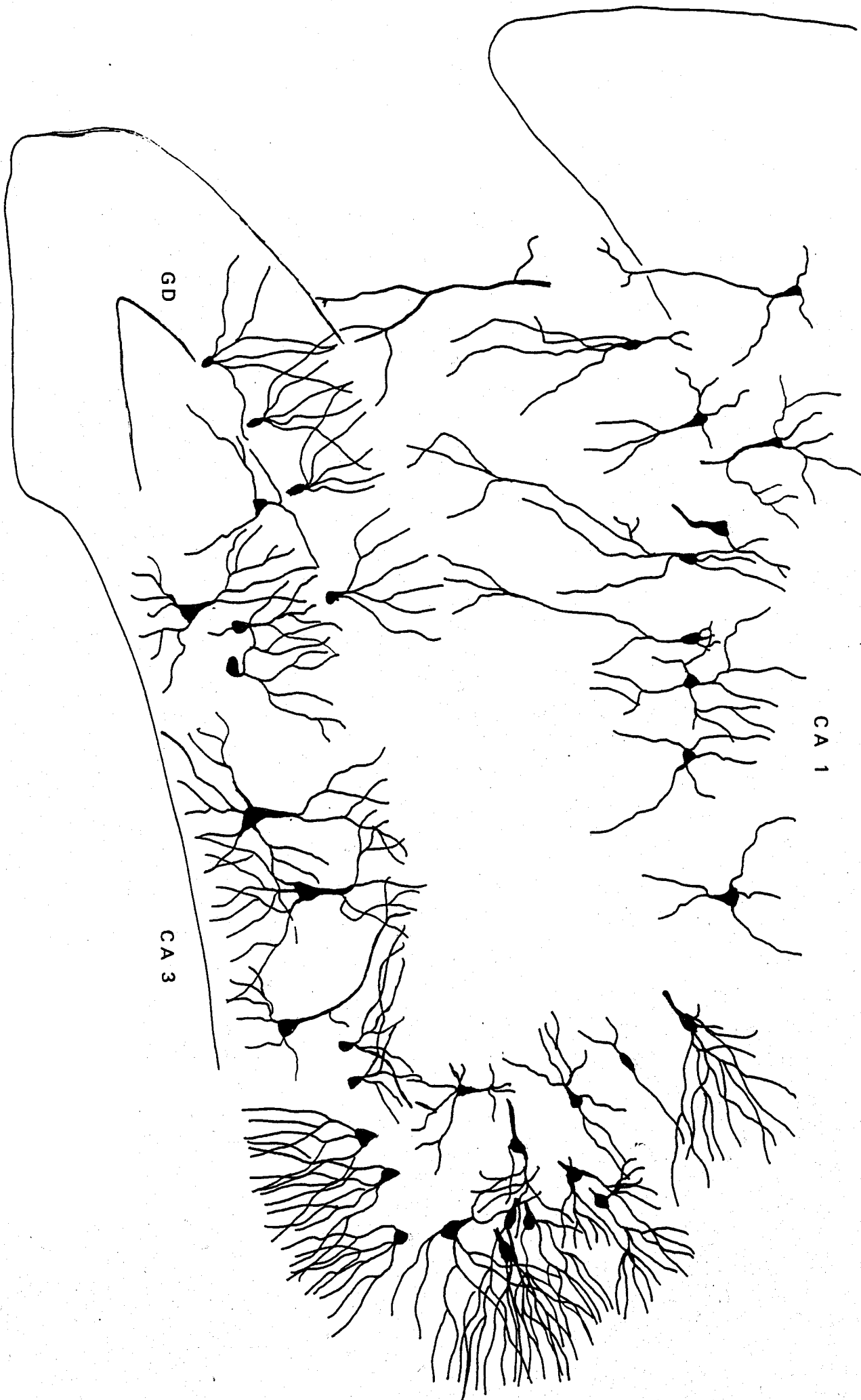
Làm. 11. RX 16 PD 45. Dibuix-composició del neocòrtex. La capa I és més prima del normal en estar puntualment ocupada per neurones ectòpiques, com en *, on es veu una piràmide gran, semblant a les situades en la capa V, amb soma parcialment invertit i dendrita apical obliquada descendent i bifurcada en direcció superficial i profunda. L'axó (fletxa petita) surt de la part oposada del soma i viatja horitzontalment per la capa I. Les capes superiors són ocupades anàrquicament per neurones piramidals petites i mitjanes i algunes de més grosses (cap de fletxa gros) mal orientades. Neurones obliquades (asterisc prim) o invertides (cap de fletxa prim) envien prolongacions mal orientades que segueixen cursos diferents. Els axons ho fan inicialment d'acord amb l'anòmala col.locació del soma neuronal, per a després corregir-se i agafar un curs descendent (a) o horitzontal (estel). L'aspecte en conjunt de la xarxa de prolongacions en aquesta part superior és de desordre marcat. Cèl.lules piramidals grans es troben en les capes inferiors, amb una orientació variable, però més regular que en les superiors.



Làm. 12. RX 18 PD 45. Dibuix-composició del neocòrtex.

Làm. 12. RX 18 PD 45. Dibuix-composició del neocòrtex. L'aspecte és més regular que no pas en RX 16, limitant-se les alteracions a les capes superiors on es veuen orientacions irregulars de les neurones piramidals petites i mitjanes, així com cèl·lules obliquades (asterisc prim) o invertides (asterisc gros). En la part mitja es veu una neurona piramidal d'aspecte anòmal (cap de fletxa) probablement una piràmide mal tenyida. En les capes profundes es veuen neurones piramidals grans amb orientació correcta o discretament obliquada, cèl·lules d'aspecte ganglionar que podrien correspondre a les de Martinotti d'axó ascendent si aquest es pogués visualitzar (estel) i estrellades (asterisc gros) o triangulars (cap de fletxa gran).

MES



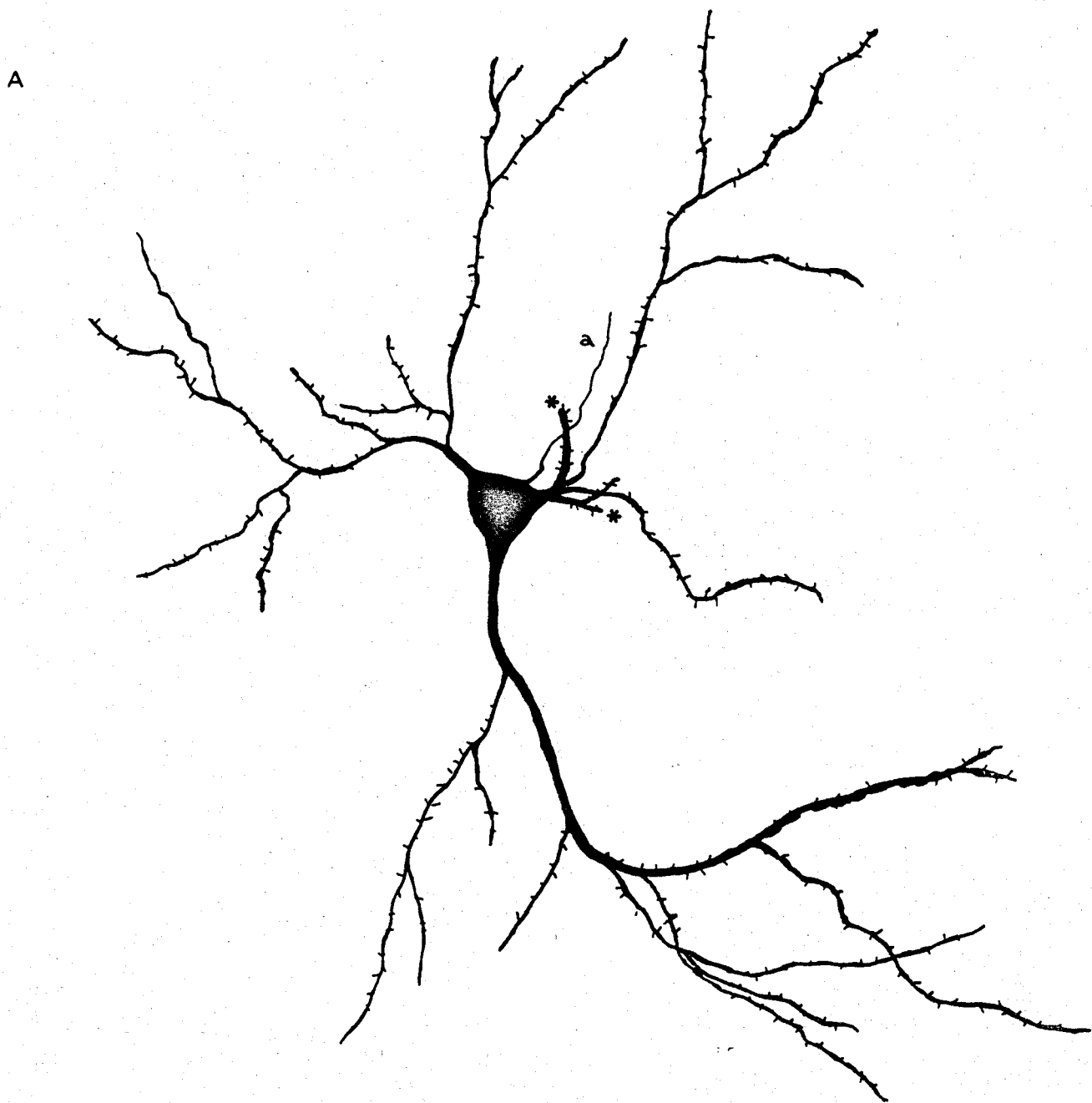
CA 1

GD

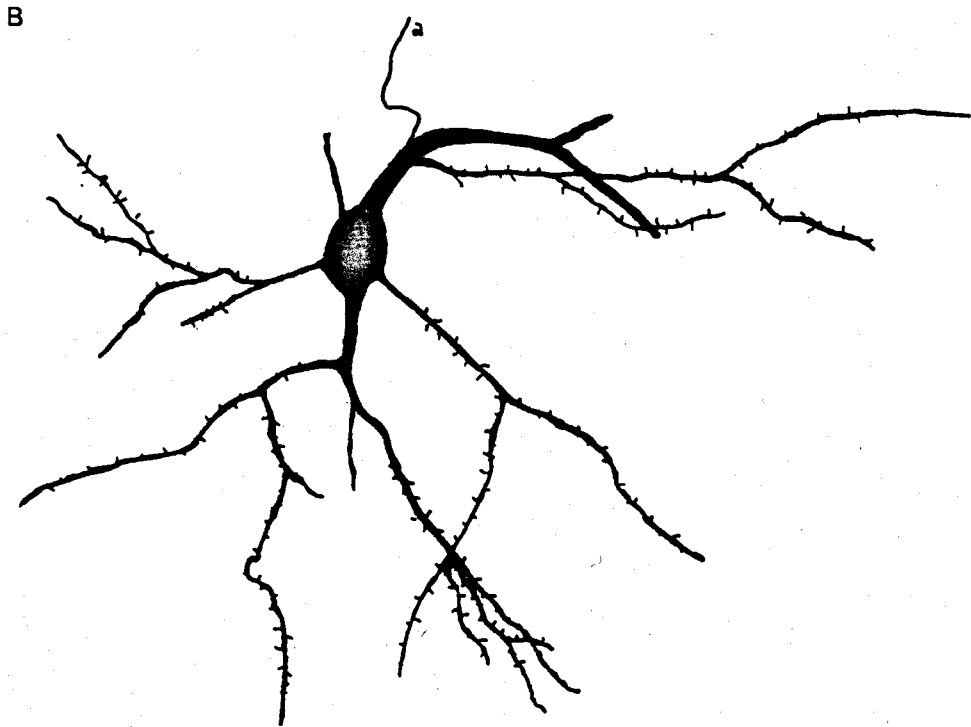
CA 3

Làm. 13. RX 13 PD 45. Dibuir-composició del còrtex hipocàmpic.

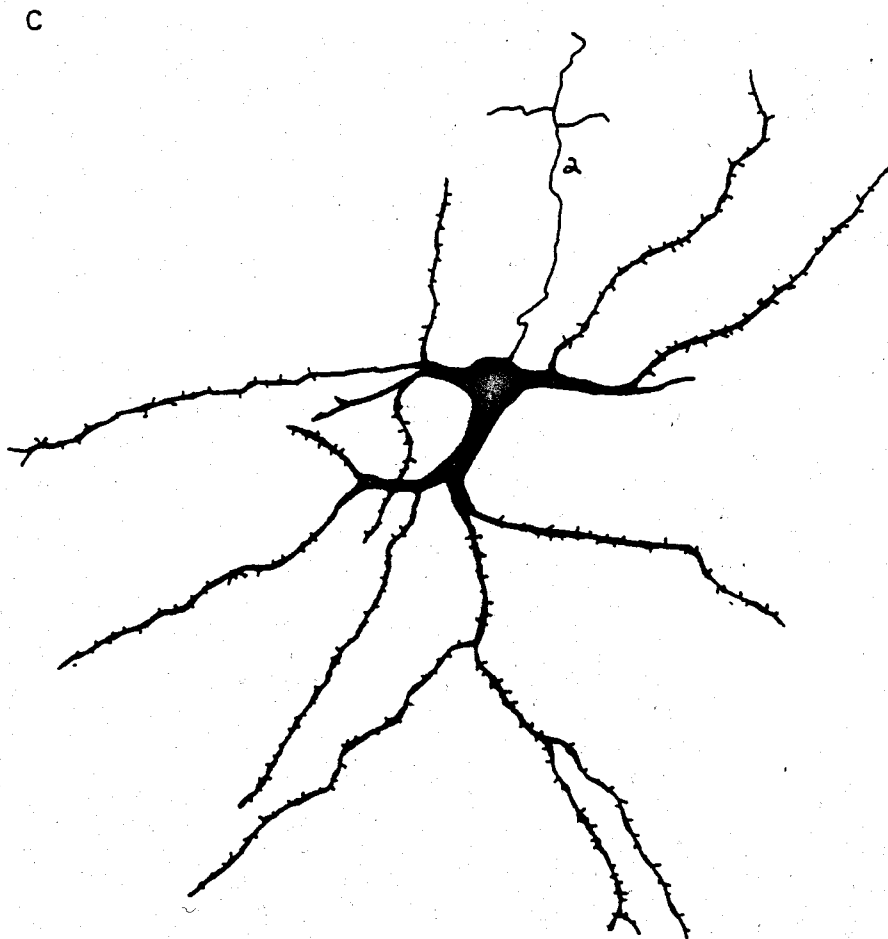
Làm. 13. RX 13 PD 45. Dibuix-composició del còrtex hipocàmpic. L'aspecte global és de normalitat. La regió de CA 1 no s'ha pogut captar malgrat examinar múltiples talls i té un aspecte hipocel.lular amb dispersió dels seus elements piramidals per el stratum pyramidale.



Làm. 14. RX 14 PD 45. Diferents formes cel.lulars trobades dins la MES.
A) Cèl.lula piramidal de la part mitja de la MES.

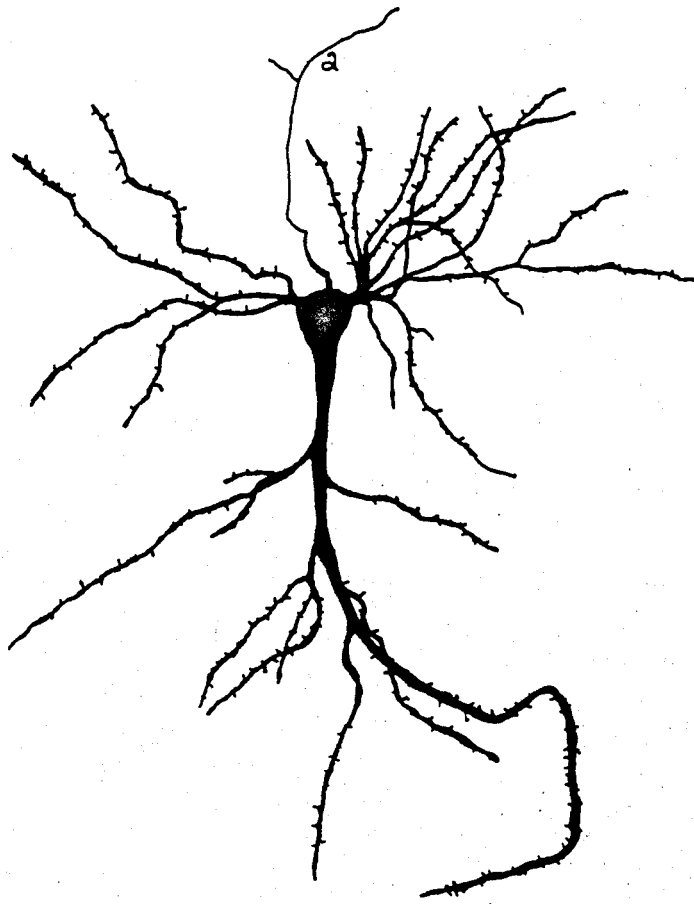


B) Cèl.lula d'aspecte bipolar de la part profunda de la MES.

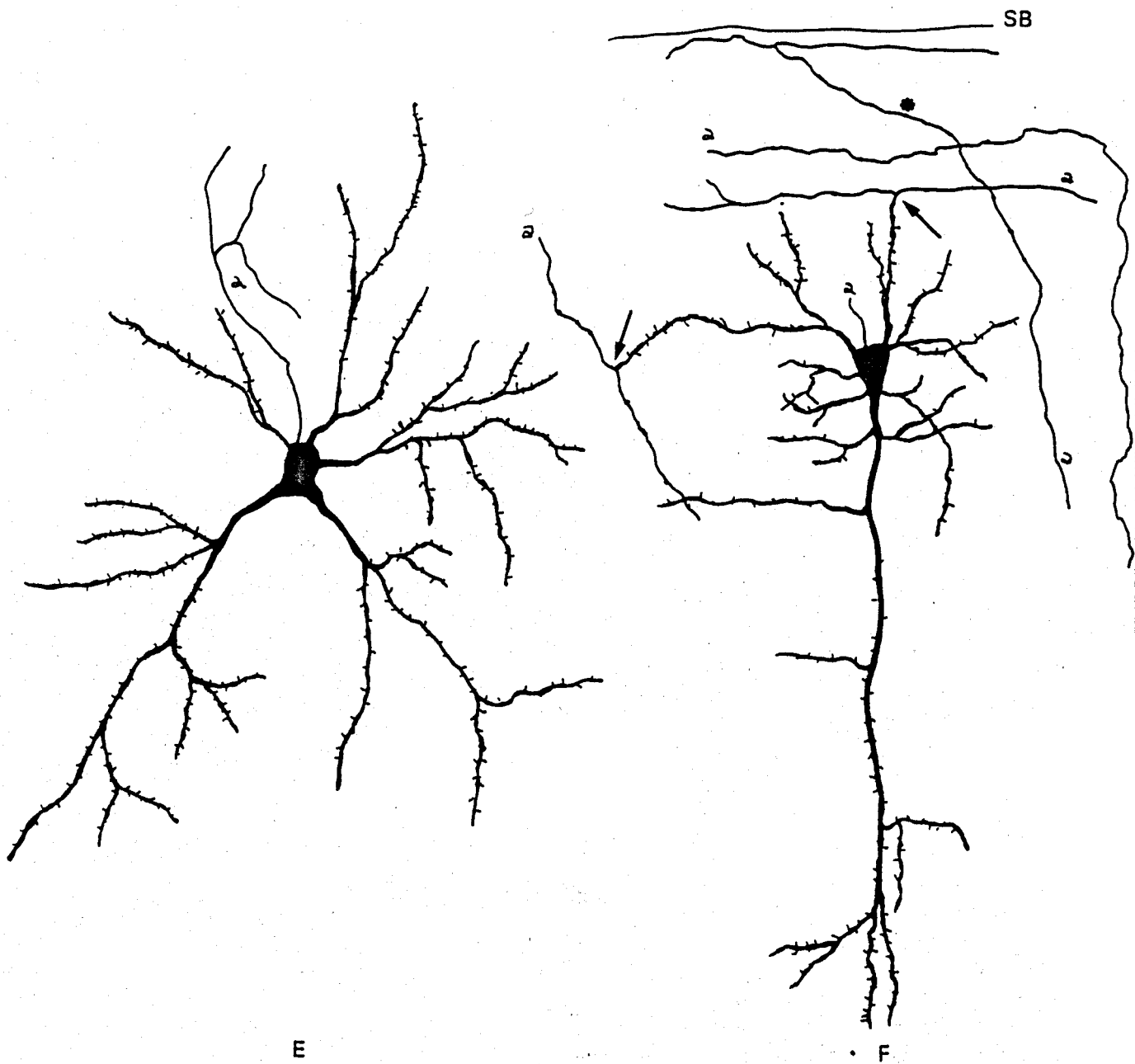


C) Cèl.lula piramidal de les parts superiors de la MES.

D



D) Cèl.lula piramidal invertida de les parts mitjes de la MES.

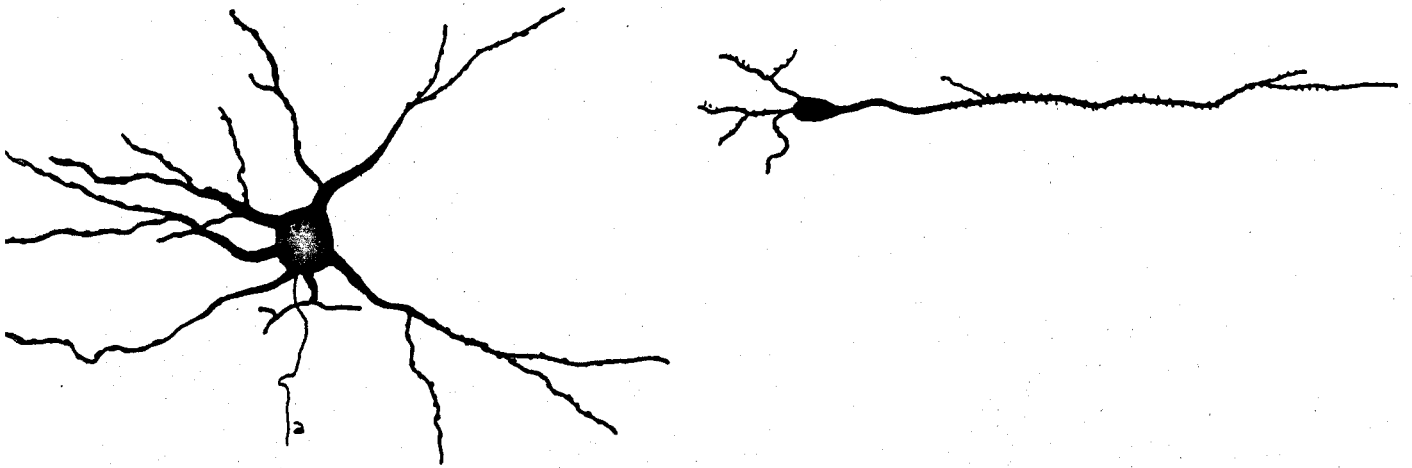


E) Cèl.lula polimorfa amb soma poligonal de les parts superficials de la massa ectòpica.

F) Cèl.lula piramidal invertida de la part superficial de la MES.

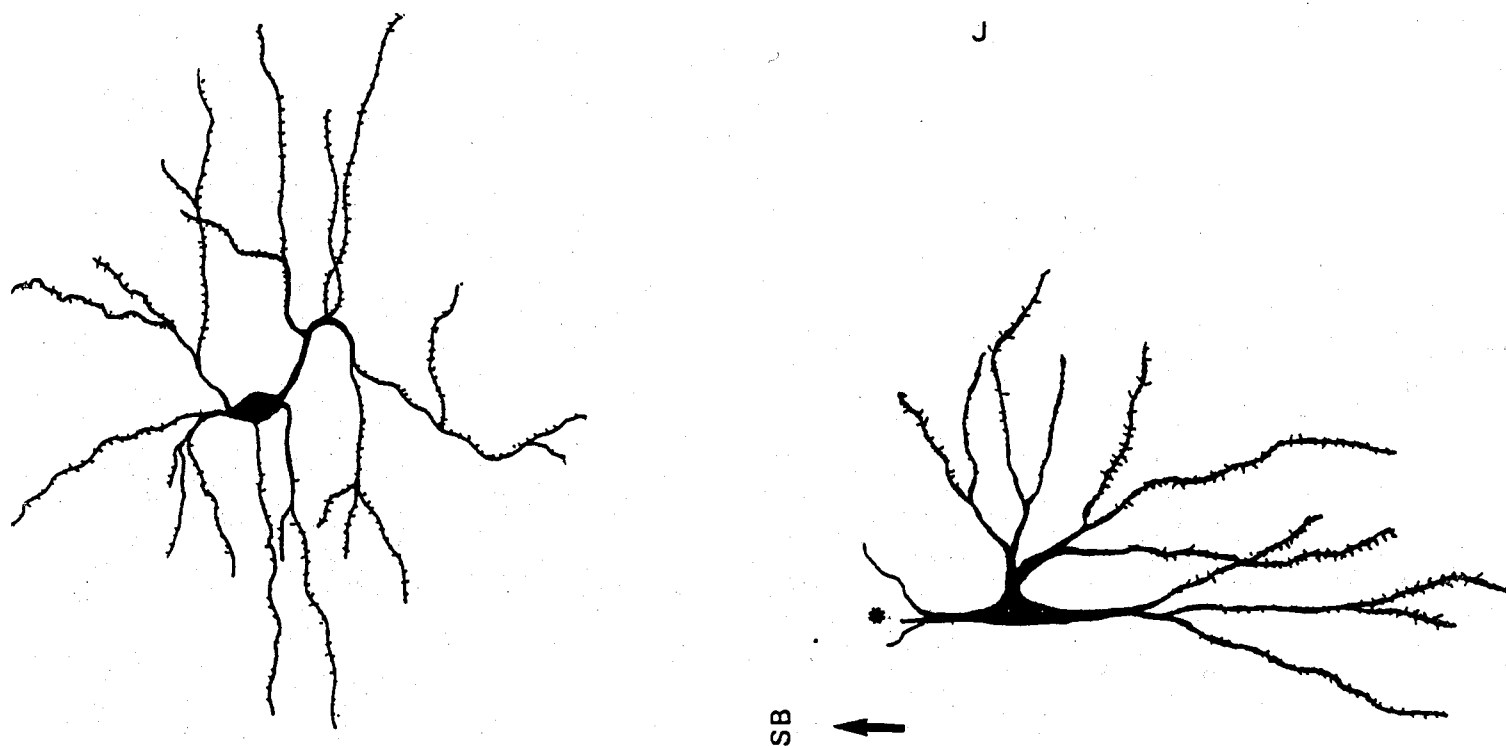
G

H



G) Cèl.lula estrellada gran de les capes mitges de la MES.

H) Cèl.lula piramidal petita amb llarga dendrita apical horitzontal de la capa frontera entre la MES i la SB.



I) Cèl.lula polimorfa petita de la mart mitja de la MES.

J) Cèl.lula horitzontal petita col.locada paral.lelament a un feix de fibres que penetra en la MES.



K) Cèl.lules d'aspecte piramidal gran de les capes profundes de la MES.

L) Neurona de dimensió mitja situada sota mateix de la substància blanca.

Làm. 14. RX 14 PD 45. Formes cel.lulars trobades dins la MES.

A) Cèl.lula piramidal de la part mitja de la MES. La SB i el còrtex estan en la part superior de la figura i el ventricle en la inferior. L'aspecte de la cèl.lula és d'una neurona piramidal en situació anormal. El soma està invertit, la dendrita apical és descendent i l'axó (a) ascendent. Es remarcable el curs tortuós de la dendrita apical que es corba 90° i es capaç de tornar a ascendir. Es pot observar un nombre considerable de ramificacions basilaris i apicals amb espines dendrítiques irregularment distribuïdes i en nombre menor que el d'una cèl.lula piramidal normal del còrtex. Les ramificacions encara tenen varicositats en molts punts a diferència de les del còrtex que ja han perdut aquest tret d'immaturitat (vegi's la làmina 10). Algunes dendrites basilaris no poden ser seguides més que en el seu trajecte inicial (asterisc).

B) Cèl.lula d'aspecte bipolar de la part profunda de la MES. Dues dendrites principals, una ascendent i ràpidament torçada en angle recte i una descendent i ramificada, un axó ascendent (a) que surt de la dendrita principal i dendrites basilaris amb espines i varicositats són altres característiques d'aquesta neurona.

C) Cèl.lula piramidal de les parts superiors de la MES. El soma més petit i la dendrita apical ràpidament recorden les petites neurones de la part superior de l'escorça, si no fos per la inversió de la mateixa. L'axó és ascendent cap a la SB, amb col.laterals. Les dendrites basilaris es dirigeixen vers les parts superiors.

D) Cèl.lula piramidal invertida de les parts mitges de la MES. Hi ha un nombre considerable de dendrites basilaris la majoria ascendents, igual que l'axó (a). La dendrita principal té un curs inicialment descendent amb ramificacions també descendents, i després es corba per ascendir i descendir successivament. La distribució de les espines dendrítiques és irregular i més pobra que en les cèl.lules piramidals de la seva grandària del còrtex.

E) Cèl.lula polimorfa amb soma poligonal de les parts superficials de la massa ectòpica. L'axó té un trajecte ascendent i col.laterals. Les branques dendrítiques estan ramificades i tenen espines.

F) Cèl.lula piramidal invertida de la part superficial de la MES. El soma, la dendrita apical i l'axó tenen un curs perfectament recte i superposable al normal tret de l'inversió. Branques secundàries de les dendrites basilaris semblen acabar-se (fletxa) en fibres d'axons (a) que viatgen per aquesta zona. Un d'ells entra en la SB donant dues col.laterals. Un altre té un curs ascendent i corbat en angle recte per a recórrer la part frontera entre la MES i la SB.

G) Cèl.lula estrellada gran de les capes mitges de la MES. L'axó (a) és descendent i les dendrites es distribueixen radialment en totes les direccions. No s'observen espines en cap de les seves prolongacions dendrítiques.

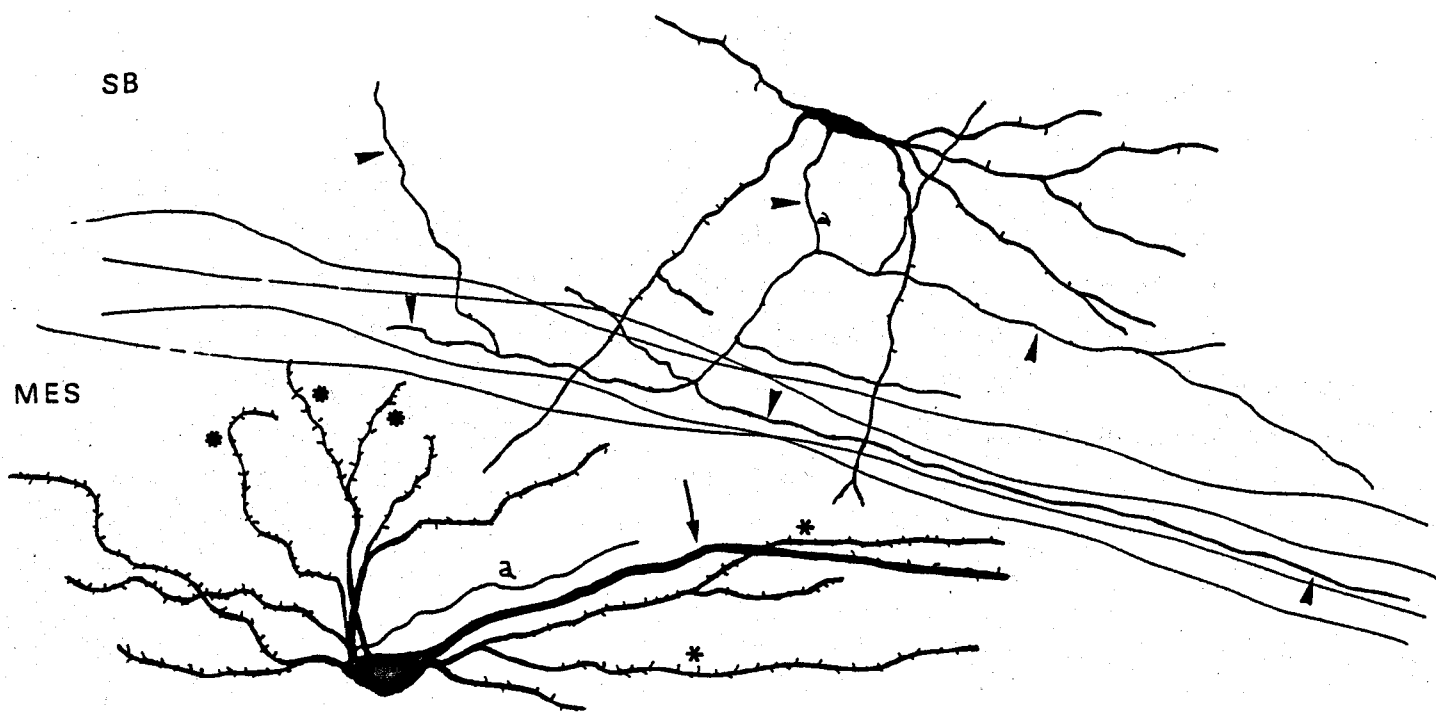
H) Cèl.lula piramidal petita amb llarga dendrita apical horitzontal de la capa frontera entre la MES i la SB. Aquesta neurona té dendrites basilars escasses i poques ramificacions en la dendrita apical. La neurona segueix un curs paral·lel a la SB durant una distància considerable.

I) Cèl.lula polimorfa petita de la part mitja de la MES. La dendrita (fletxa) d'aquesta neurona pren una forma que recorda l'axó ascendent i descendent de les cèl.lules de cilindre-eix curt de la segona capa del còrtex (Ramón y Cajal 1911, fig. 337, tomo II pp. 525). No s'ha pogut trobar cap axó en aquesta.

J) Cèl.lula horitzontal petita col·locada paral·lelament a un feix de fibres que penetra en la MES. Un arbre dendrític florit es pot reconèixer en aquesta neurona. No es pot descartar que es tracti d'una neurona piramidal mal tallada i l'asterisc assenyala el possible origen d'una altra prolongació (en aquest dibuix la SB no estaria a dalt sinó a l'esquerra en la direcció de la fletxa).

K) Cèl.lula d'aspecte piramidal gran de les capes profundes de la MES. Un soma oval o fusiforme i una dendrita principal ascendent i ramificada suggereixen aquesta classificació. La manca de dendrites basilars a la dreta del soma, on un tronc sembla insinuar-se (asterisc) confonen l'observador. L'axó (a) té un curs descendent inicialment i que després es corba i viatja vers la vora ventricular.

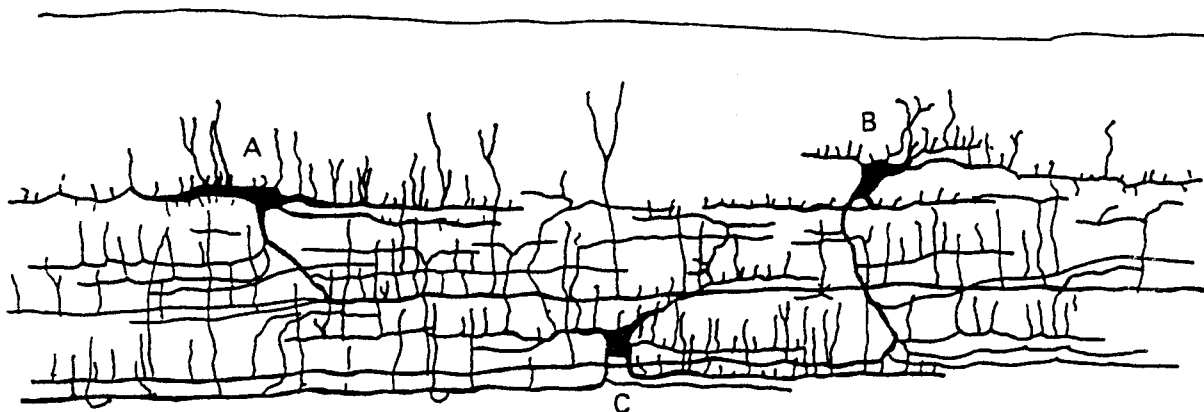
L) Neurona de dimensió mitja sota mateix de la substància blanca, cap a la que es despleguen, paral·lelament a ella, la dendrita apical (cap de fletxa) i les seves branques (asterisc). Algunes branques basilars (fletxa) i el mateix axó (a) es dirigeixen cap a la SB.



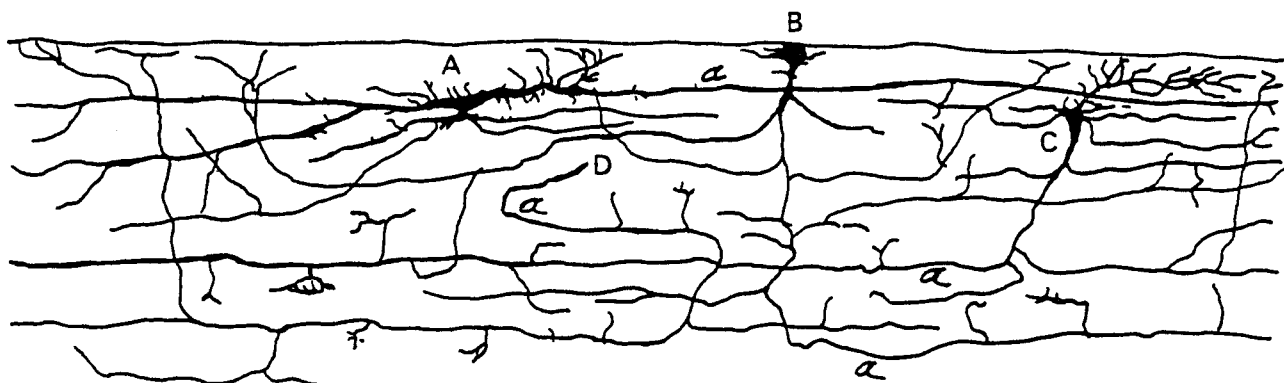
Làm. 15. RX 14 PD 45. Dibuix d'una zona superficial de la MES.

Làm. 15. RX PD 45. Dibuix d'una zona superficial de la MES. Neurona piramidal amb soma i dendrita apical (fletxa) pràcticament paral·lels a la substància blanca (SB) i dendrites basilars obliquades vers a la mateixa (asterisc prim) o dirigides directament cap a ella (asterisc gruixuts). L'axó (a) surt de la part oposada a la dendrita apical però es corba i es dirigeix ràpidament en la mateixa direcció que aquesta. Només s'han representat fibres d'axons en la part inferior de la SB. Una cèl·lula amb soma prim, allargat i horitzontal igual que les seves prolongacions principals es pot veure al bell mig de la SB. Una prolongació més fina (cap de fletxa) surt del soma descendint perpendicularment a ell i donant un gran nombre de col·laterals horitzontals i paral·leles entre si, algunes de les quals voregen durant distàncies considerables la massa ectòpica subcortical. Dues prolongacions més gruixudes descendeixen des del soma fins a la massa quasi perpendicularment, penetrant en ella. La natura d'aquesta neurona es presta a dues interpretacions. La més probable és que es tracti d'una neurona polimorfa horitzontal de la capa VI la qual pot sovint trobar-se en les parts profundes de la capa VI i en la SB. El soma d'aquesta és més oval que en el cas present. Una altra menys versemblant és que es tracti del tipus bipolar (Ramón y Cajal, 1911 o horitzontal (Marín-Padilla 1982) de cèl·lula horitzontal de Cajal-Retzius, a les que s'assembla en la grandària i la forma de les col·laterals axonals.

A

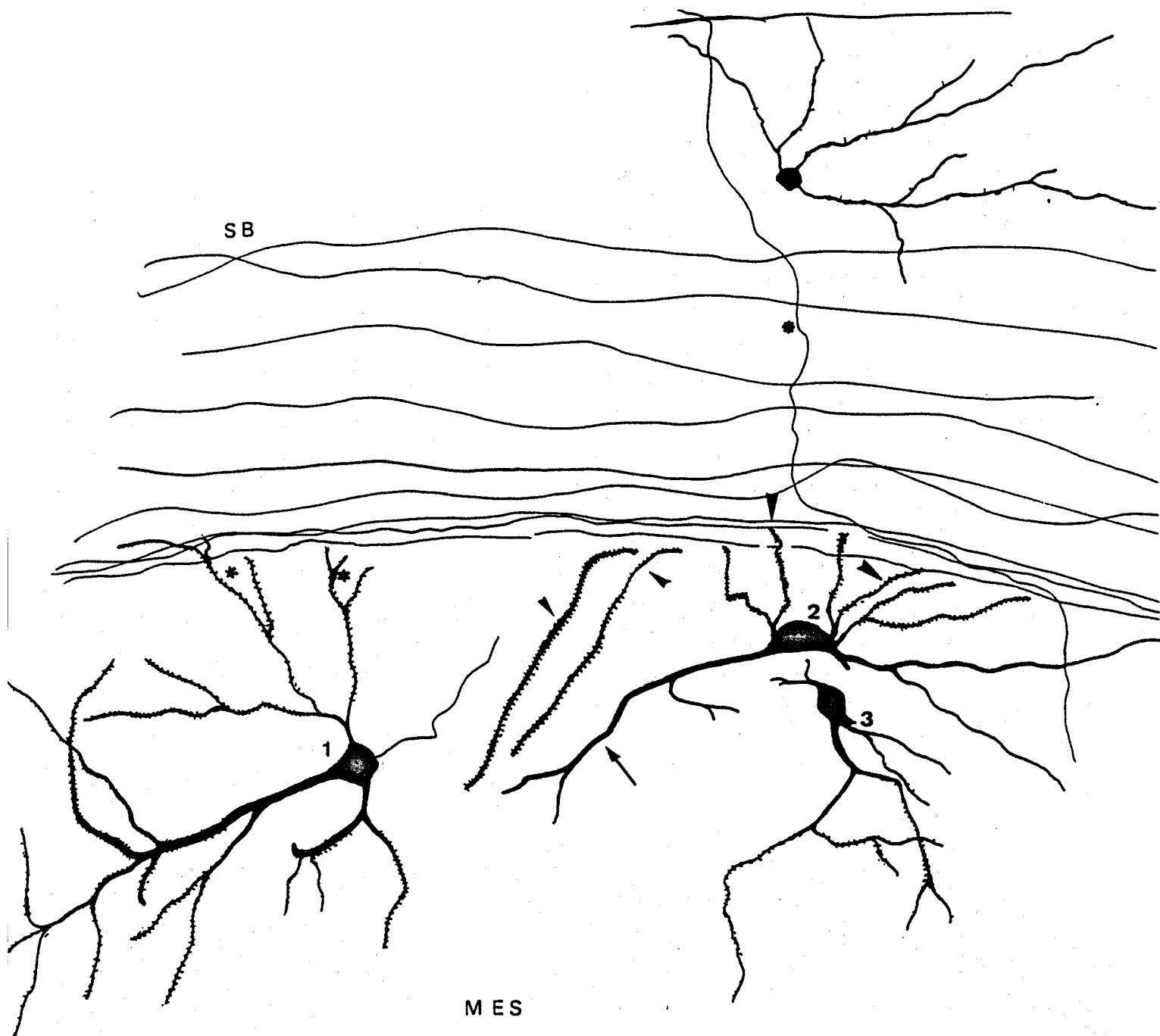


B



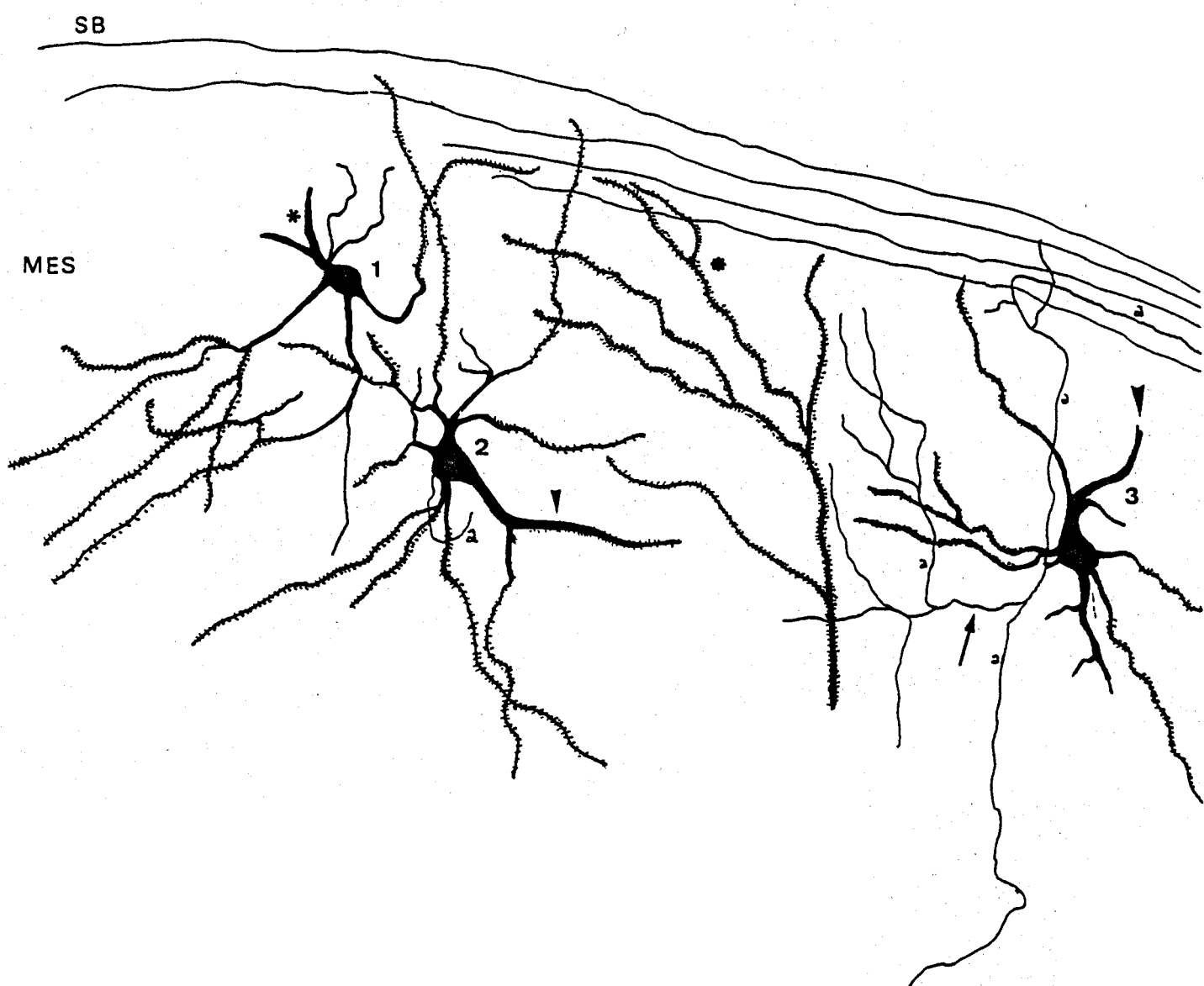
Làm. 16. Reproducció dels tipus de neurones horitzontals en la capa I.

Làm. 16. Reproducció dels tipus de neurones horitzontals en la capa I segons Marín-Padilla (1982) (A) i Ramón y Cajal (1911, pp. 531, tomo II) (B). La cèl.lula A es el tipus bipolar, B el piriforme i C l'estrellat o triangular. En D es veu la prolongació d'una neurona que no s'ha tenyit. La característica d'aquestes neurones és un procés descendent gruixut que dóna lloc a un axó molt llarg i ramificat en diversos estrats paral·lels (a en B). Aquests dibuixos corresponen a la forma fetal en l'home.



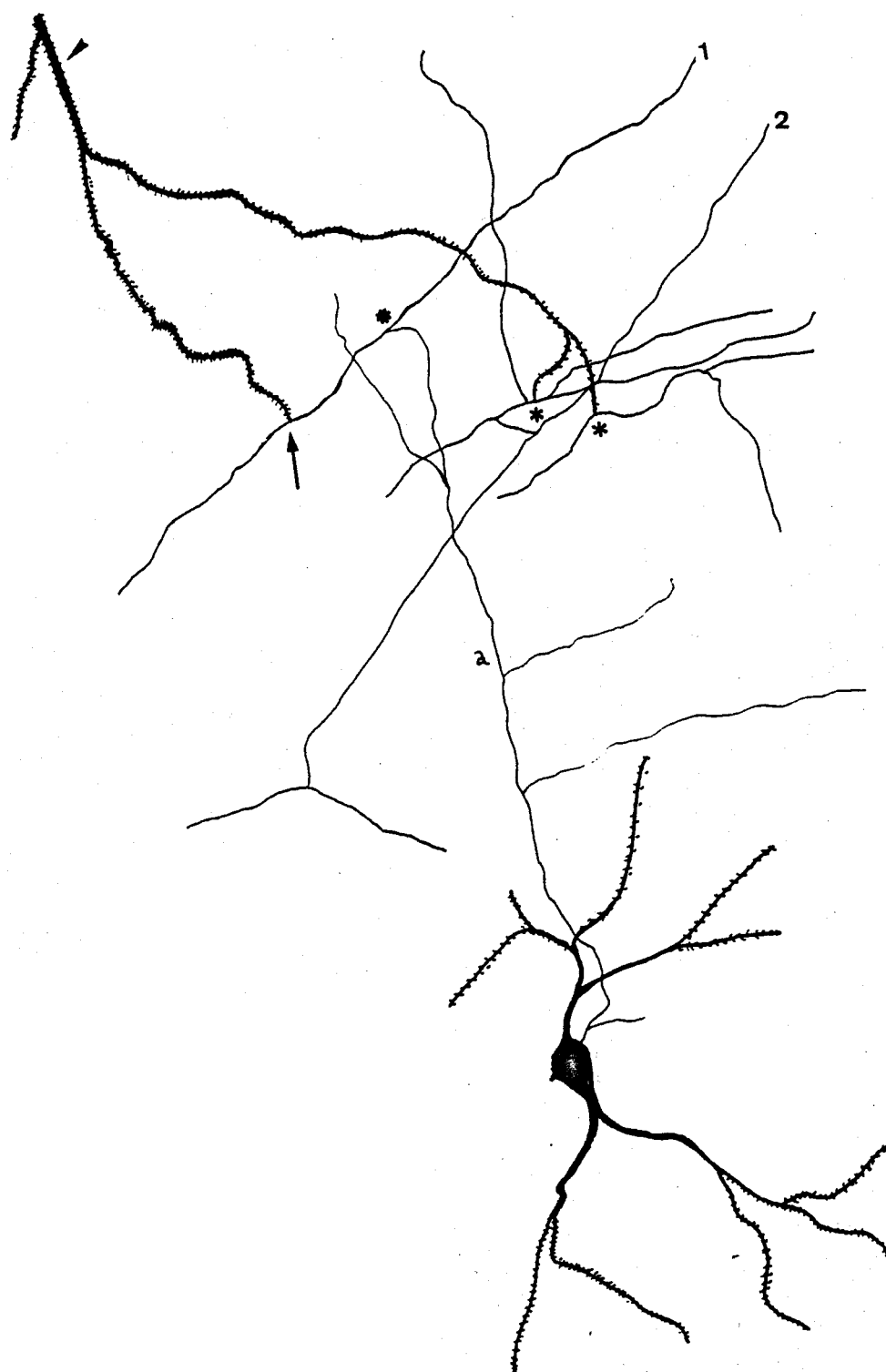
Làm. 17. RX 14 PD 45. Dibuix d'una altra zona superficial de la MES.

Làm. 17. RX 14 PD 45. Dibuix d'una altra zona superficial de la MES. Una neurona de soma petit i poligonal amb aspecte estrellat emet fines i llargues dendrites varicoses sense espines que viatgen per la SB. Aquesta neurona se sembla a les no piramidals clàssiques que poden trobar-se en tota l'escorça i també (Bradford et al 1977) en la capa 1 de rates joves (vegui's la figura 6c del treball d'aquests autors per comparar). Es veu un axó que connecta el còrtex amb la MES (asterisc gruixut). En la MES es representen tres neurones i les parts distals de les dendrites apicals d'altres que no s'han tenyit (cap de fletxa petit) i que arriben a la SB. La neurona 1 té forma piramidal clara, amb dendrita apical quasi paral·lela a la SB, axó ascendent fins a la mateixa (ramificació més fina sense col·laterals) i dendrites basilaris que des del cantó més proper a la SB emeten branques que entren en ella (asterisc prim), mentre que les més llunyanes van en sentit contrari. Algunes branques de la dendrita apical també tenen un curs ascendent fins a la SB (estel). La neurona 2 té forma menys piramidal però una llarga dendrita principal que segueix un curs paral·lel a la SB (fletxa) permet classificar-la així. Té a més petites branques basilaris que s'endinsen en la SB (cap de fletxa gros) mentre que altres segueixen un curs paral·lel. La neurona 3 té soma oval i dues branques curtes originades en un extrem.



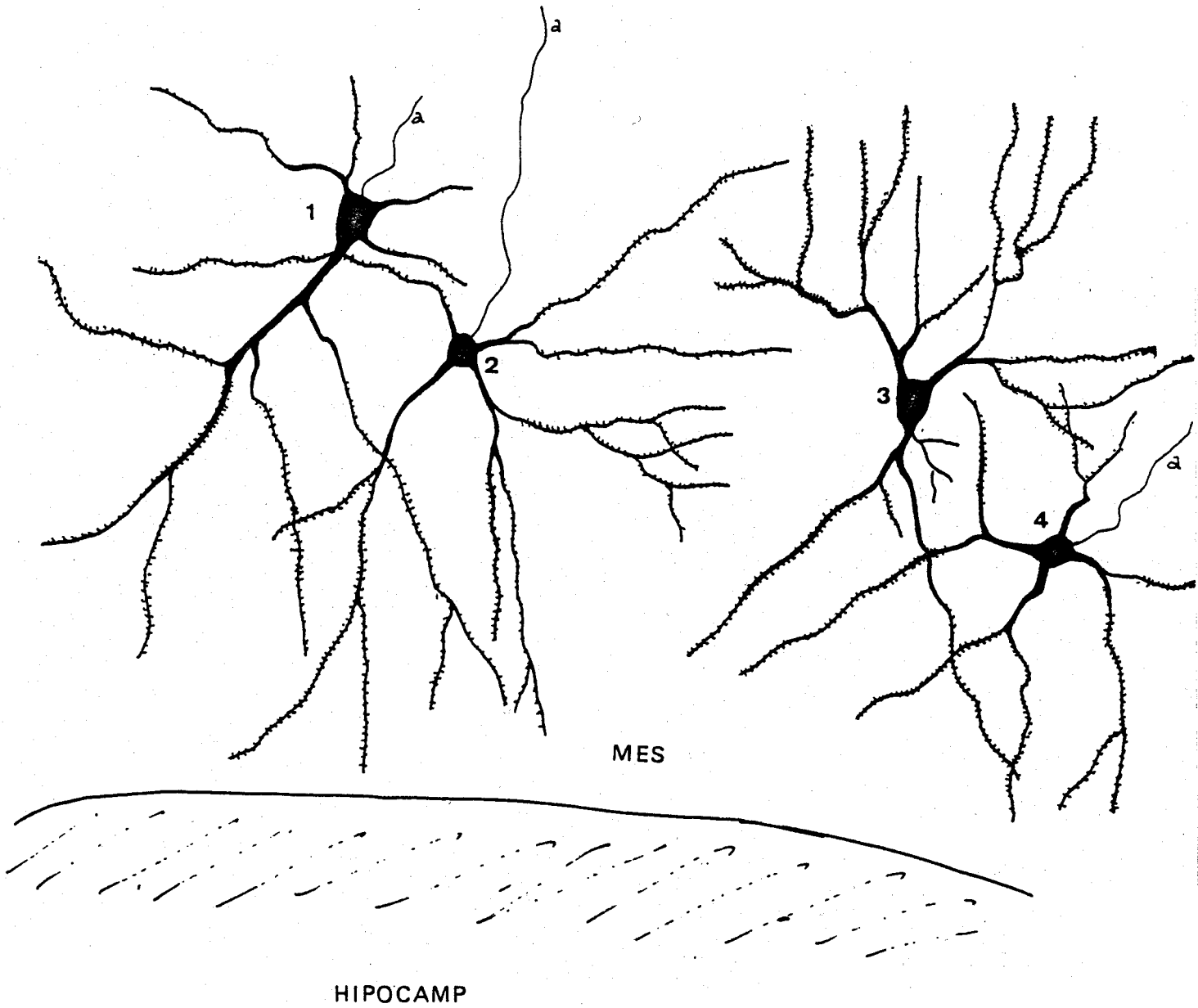
Làm. 18. RX 14 PD 45. Dibuix de la MES en una zona vora la SB.

Làm. 18. RX 14 PD 45. Dibuix de la MES en una zona vora la SB. Dendrita apical acabada en bouquet (asterisc gruixut) que arriba fins a la vora de la SB. La neurona 1 pot ésser piramidal en tenir una prolongació més gruixuda que la resta (asterisc prim petit). La dendrita basilar més propera a la SB s'endinsa en ella mentre que les altres ho fan en la profunditat de la MES. Igualment succeix amb la neurona 2, que és una piràmide horitzontalitzada (cap de fletxa) paral.lela al trajecte de la SB. Un axó (a) surt per la part basal de la cèl.lula i ascendent i tortuosa (cap de fletxa gros) i interrompuda, emet un axó gruixut que ràpidament es bifurca en una branca ascendent que penetra ordenadament en la SB i una descendent que origina una xarxa de col.laterals que s'estén per la part superior de la MES (fletxa)



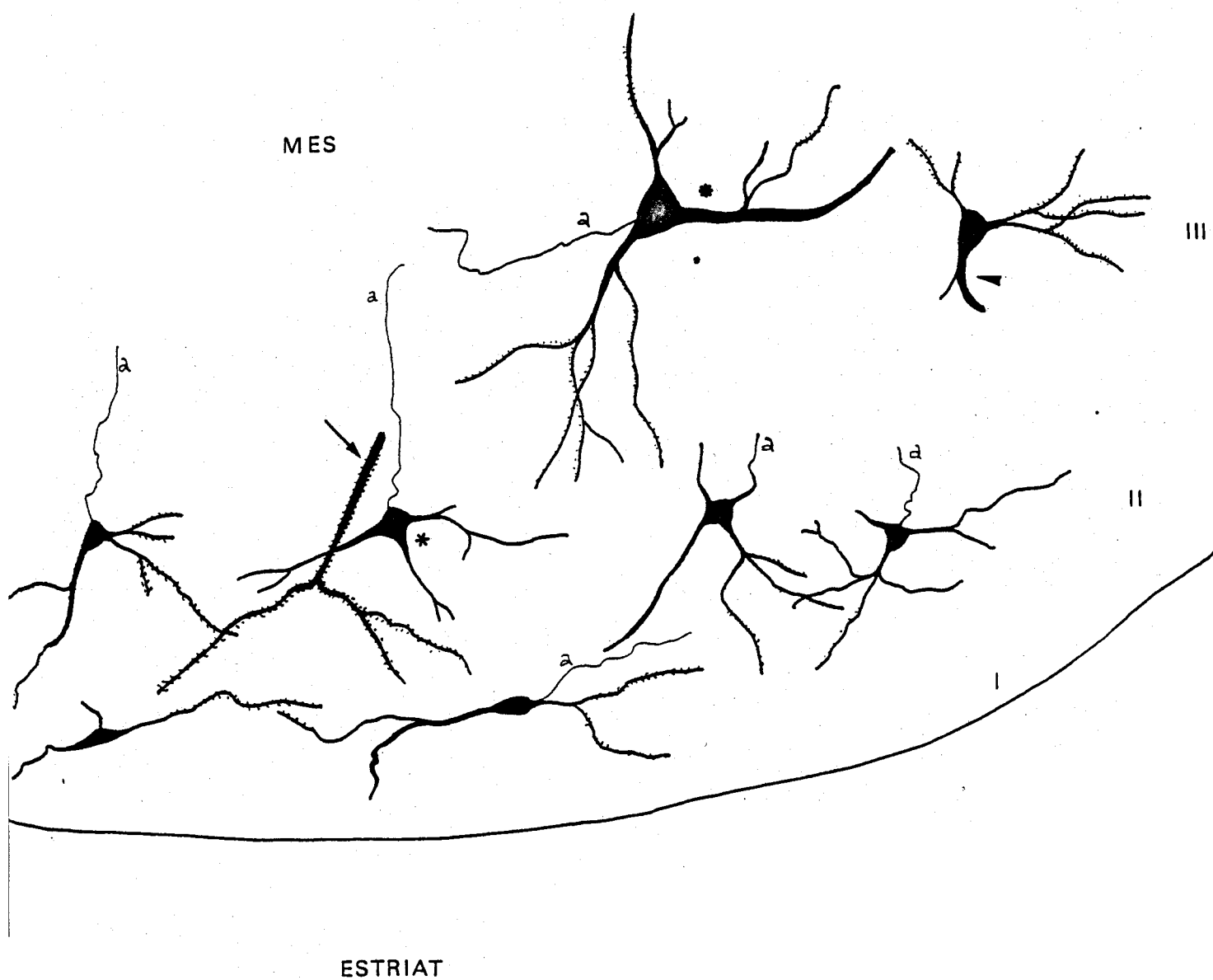
Làm. 19. RX 14 PD 45. Dibuix de la xarxa axonal i connexions dins la MES.

Làm. 19. RX 14 PD 45. Dibuix de la xarxa axonal i connexions dins la MES. Una neurona d'aspecte piramidal invertit origina un axó (a) ascendent que dóna lloc a algunes col.laterals horitzontals i que es bifurca finalment en dues branques, una ascendent i l'altra descendent (asterisc gruixut). En un punt de la part descendent una branca terminal del bouquet d'una dendrita apical (cap de fletxa) d'una neurona no tenyida s'observa una connexió entre ambdues (fletxa). Una altra branca d'aquest bouquet fa contacte en dos punts propers amb axons l'origen dels quals no pot ésser determinat (asteriscs prims). Els axons 1 i 2 son paral.lels entre sí.



Làm. 20. RX 14 PD. 45. Part profunda de la MES, vora del hipocamp.

Làm. 20. RX 14 PD 45. Part profunda de la MES, vora del hipocamp. Les quatre neurones representades dirigeixen moltes branques dendrítiques cap a la zona frontera amb l'hipocamp que és acel.lular. L'axó (a) segueix un curs ascendent vers la SB. La neurona 1 és una piràmide mitjana invertida, la 4 sembla poligonal i les 2 i 3 se semblen molt a les cè.lules piramidals de la banya d'Ammon.



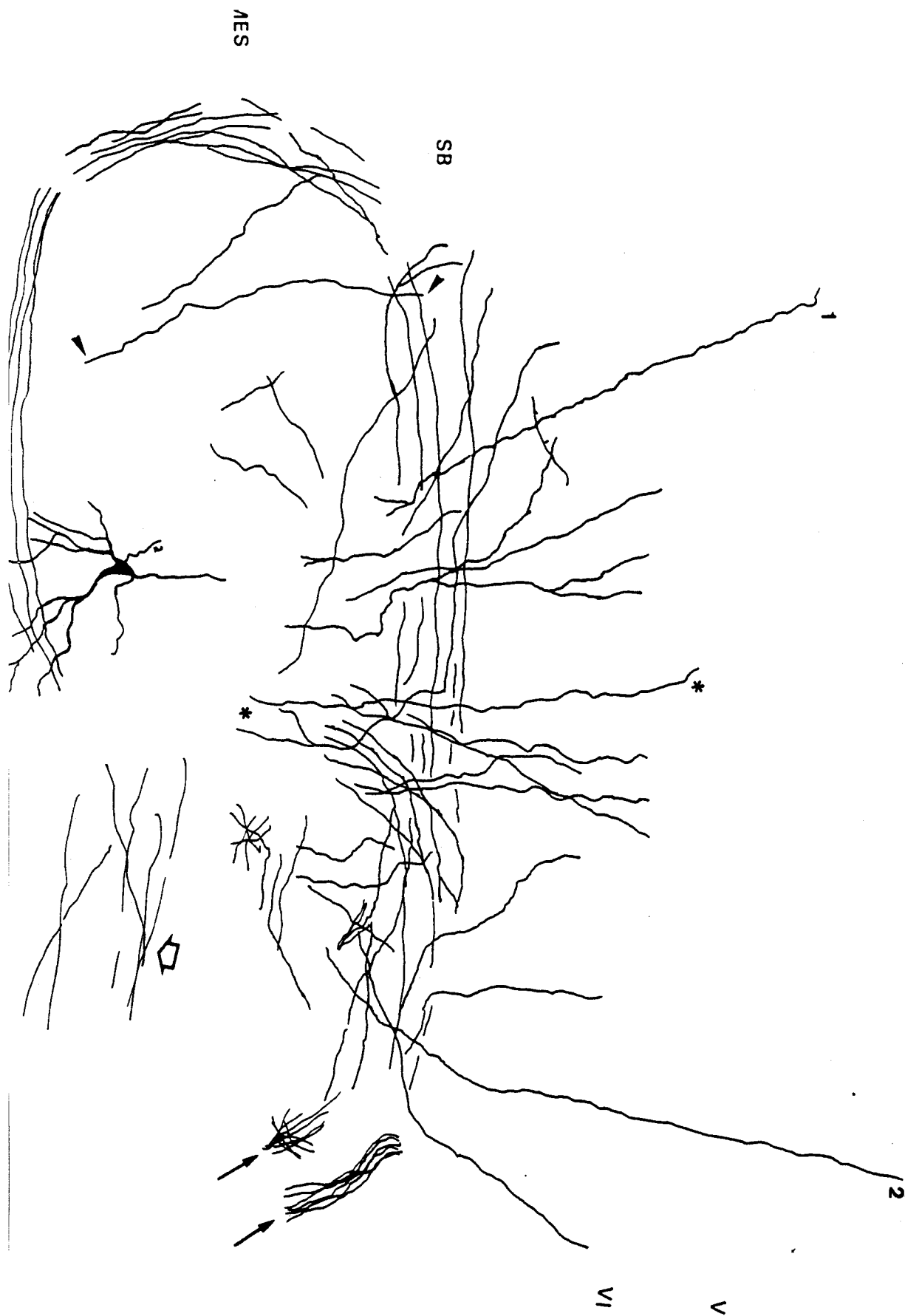
Làm.21. RX 14 PD 45. Dibuix d'una regió profunda de la MES vora de l'estriat.

Làm. 21. RX 14 PD 45. Dibuix d'una regió profunda de la MES vora de l'estriat. Es veuen 8 neurones que se situen en estrat o pseudo-capes. En la I es troben dues neurones amb soma i dendrita apical horitzontals, paral·lels a la superfície interna de la MES. En I un axó(a) es pot veure sortint de la part oposada a la dendrita més gruixuda, i té un curs horitzontal. En l'estrat II es troben 4 cèl·lules, 3 amb forma piramidal, petites i amb orientació descendent i obliquada de la dendrita apical i axó ascendent (a) i un altre (asterisc) amb forma més difícil de classificar, però amb axó també ascendent. Es troba el bouquet dendrític terminal d'una neurona no tenyida (fletxa). En la part II es veu dues neurones piramidals més grosses amb soma i dendrita apical invertit (cap de fletxa) o horitzontal (asterisc gros).



Làm. 22. RX 14 PD 45. Dibuix-composició de les fibres d'axons que rodegen la MES

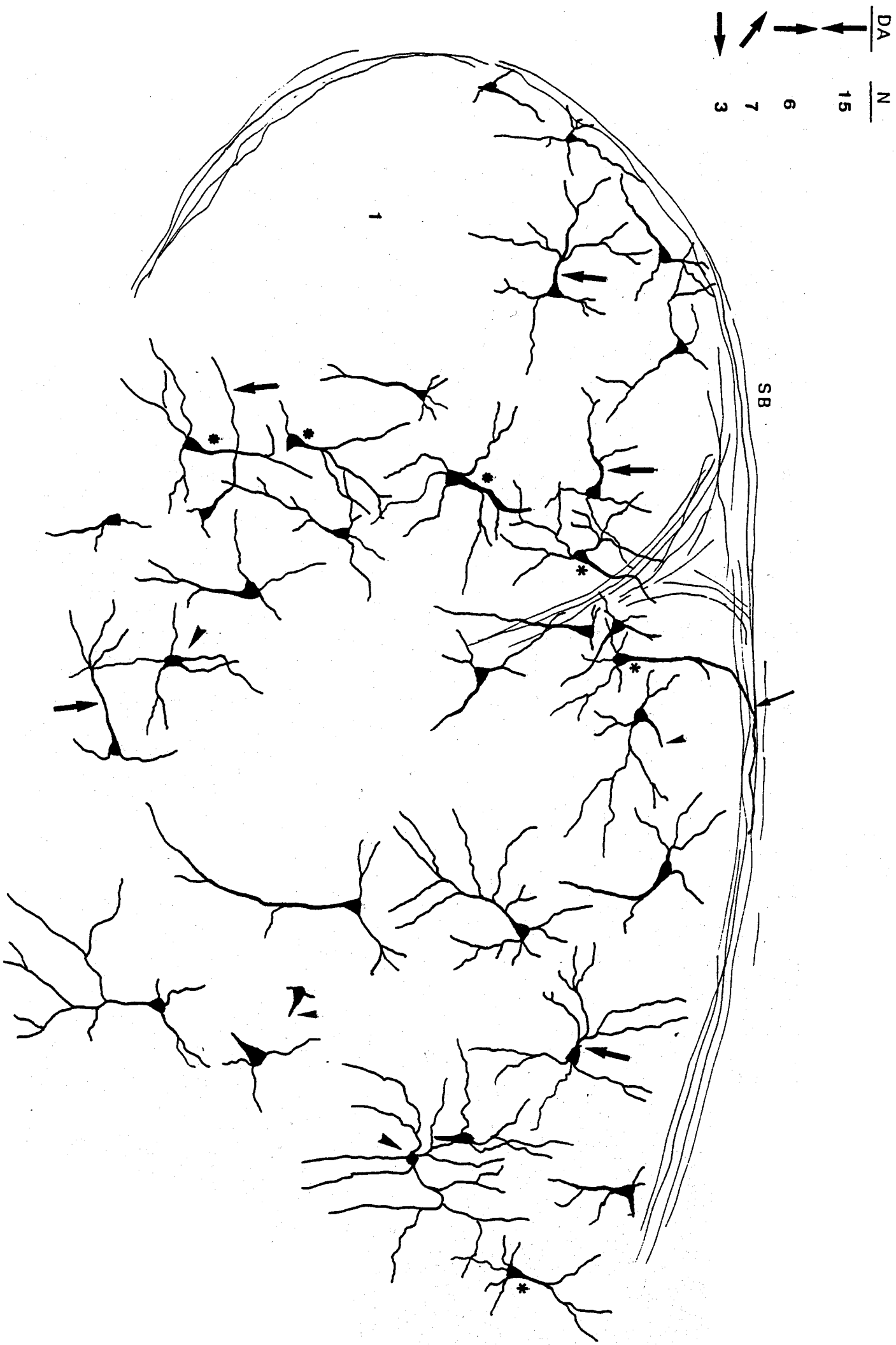
Làm. 22. RX 14 PD 5. Dibuix-composició de les fibres d'axons que rodegen la MES. Les fibres en penetrar la MES delimiten almenys dues zones nodulars (on es troben respectivament les neurones 1 i 2). Aquest endinsament el fan agrupades ordenadament en aquests punts (fletxes). En el centre de la MES i també aïlladament en els nòduls, les fibres entren irregularment fent una xarxa complexa. Les fibres que penetren més profundament en la massa provenen de les parts profundes de l'escorça i de la SB. La neurona 1 té el soma invertit i situat en el centre del nòdul, i la dendrita apical s'orienta radialment vers els axons perifèrics més propers (asterisc). En canvi la neurona 2 té el seu cos en la perifèria i és l'axó (a) qui penetra en la SB més propera, encara que també ho fa una de les branques de la dendrita principal (cap de fletxa). Feixos horitzontals d'axons viatgen per la part més profunda de la MES (asterisc gros).



Làm. 23. RX 14 PD 5. Dibuix-esquema de les relacions entre els axons de la SB i la MES.

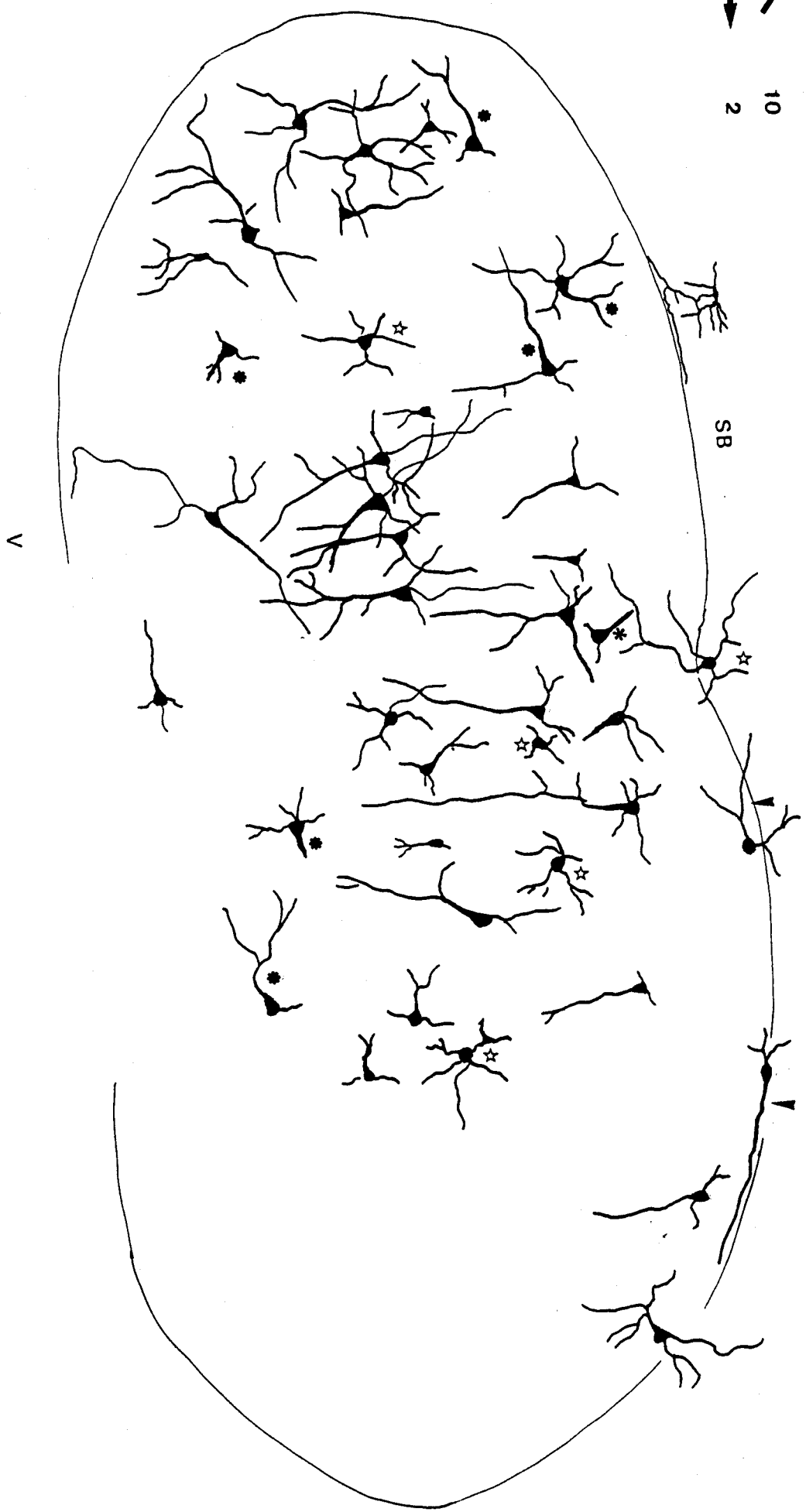
Làm. 23. RX 14 PD 5. Dibuix-esquema de les relacions entre els axons de la SB i la MES. S'han intentat trobar contactes entre la capa I i la MES sense èxit. Els axons que es poden seguir més amunt en el còrtex (com 1 i 2) només arriben fins a la SB o parts més superficials de la MES. En canvi els axons de les capes V-VI són seguits fins a les parts mitges de la massa (asterisc). Els que arriben fins a les parts més profundes de la MES (cap de fletxa) només es continuen fins a la SB. Fibres d'axons horitzontals (fletxa grossa) en la part profunda i una neurona piramidal invertida orientada centrífugament amb axó ascendent (a) són altres troballes. Feixos ordenats provinents de l'estriat (fletxes).

Làm. 24. RX 14 PD 45. Dibuix-esquema de l'orientació neuronal dins la MES.



Làm. 24 RX 14 PD 45. Dibuix-esquema de l'orientació neuronal dins la MES. La desorganització és palesa. S'han representant 33 neurones. 15 tenen la dendrita apical o principal dirigida cap baix, allunyant-se de la SB. 6 tenen la dendrita apical dirigida cap a la SB, però cap és en la regió frontera amb la mateixa i 3 es troben en la part inferior del 1/3 superior de la MES (asterisc). En una la dendrita apical puja i es corba després 90° seguint paral·lelament els axons de la SB (fletxa). Les altres es troben més profundament en la massa (asteriscs grossos). 3 neurones situades en la frontera entre la MES i la SB (regió 1) tenen la dendrita principal paral·lela a la SB. 9 neurones tenen un trajecte oblicuat inicial que s'horintalitzza després (fletxa grossa) mentre que en 2 més aquest comportament s'insinua però no es pot confirmar per defectes de impregnació en la dendrita apical (cap de fletxa petit). Les dues restants no són cèl·lules piramidals (cap de fletxa gros).

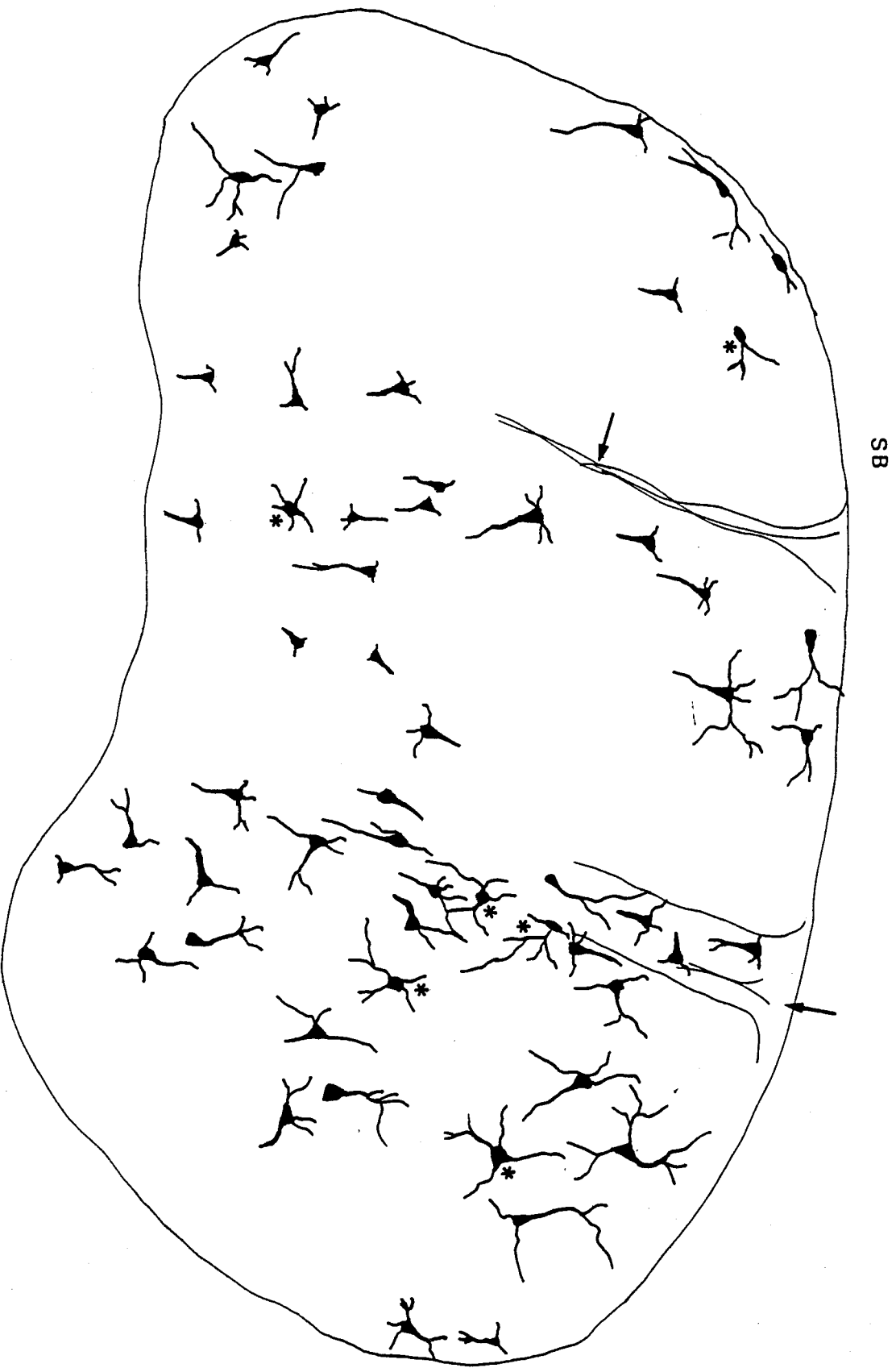
DA	N
→	19
↗	6
↘	10
↖	2



Làm. 25. RX 14 PD 45. Dibuix-esquema de l'orientació neuronal en la MES.

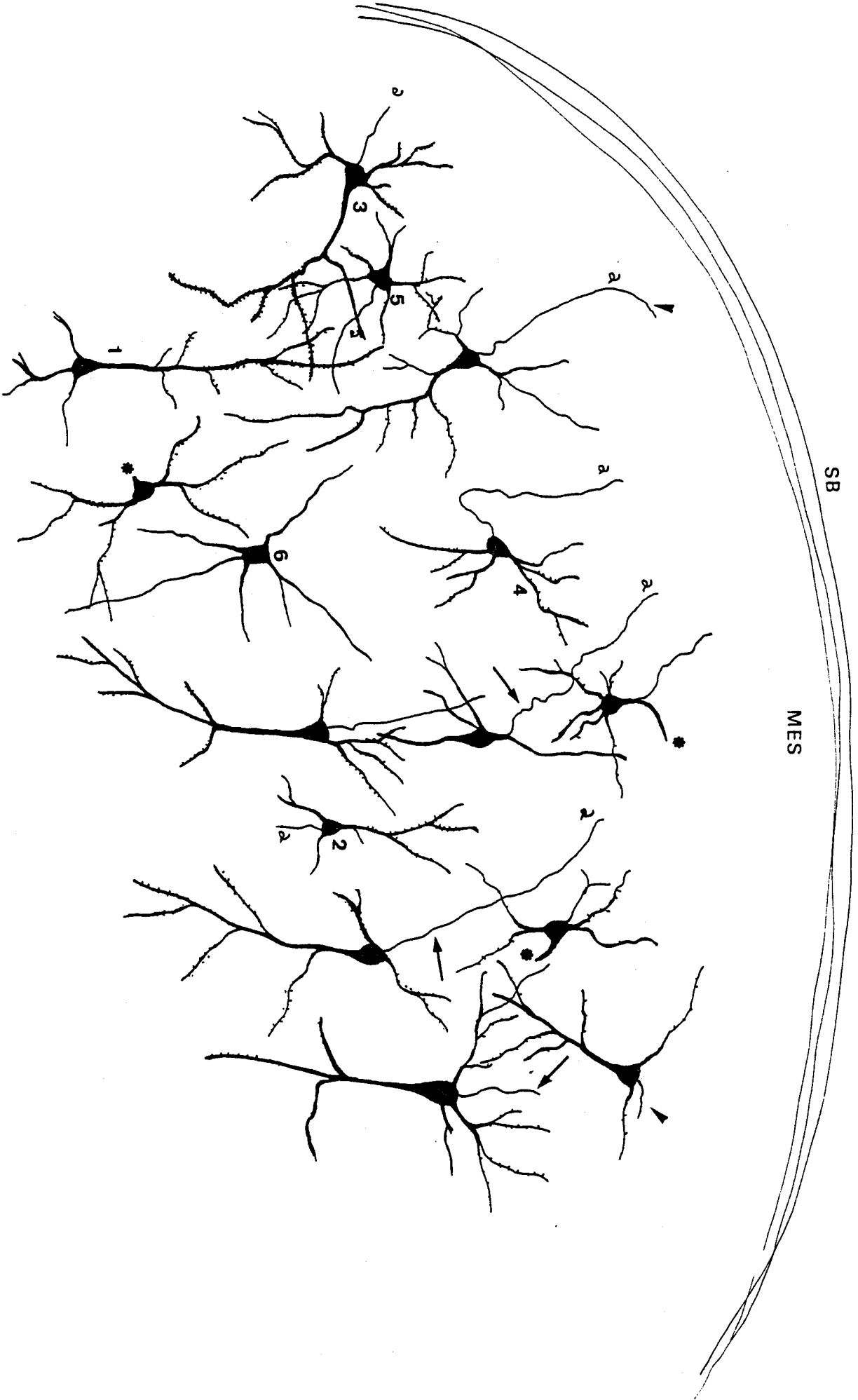
Làm. 25. RX 14 PD 45. Dibuix-esquema de l'orientació neuronal en la MES. S'han representat 42 neurones. 19 tenen la dendrita apical allunyant-se de la SB subcortical. 6 tenen aquesta dirigida vers la SB, però només una es troba en el terç superior (asterisc prim) essent les altres 5 en les parts més profundes de la massa. 5 no tenen forma piramidal o no es pot reconèixer l'orientació clarament (estel). En dues situacions en la part frontera amb la SB, la dendrita principal segueix un curs horitzontal paral·lel als axons d'aquella (cap de fletxa). Les altres 10 tenen la dendrita apical orientada obliquament, de les que en 4 segueix un curs horitzontal i en 6 es discretament ascendent o descendent (asteriscs grossos). Es troben menys neurones amb dendrita apical cap el ventricle en el terç inferior (ventricular) que en cada un dels altres dos.

DA	N
↑	27
→	14
↗	9
←	2



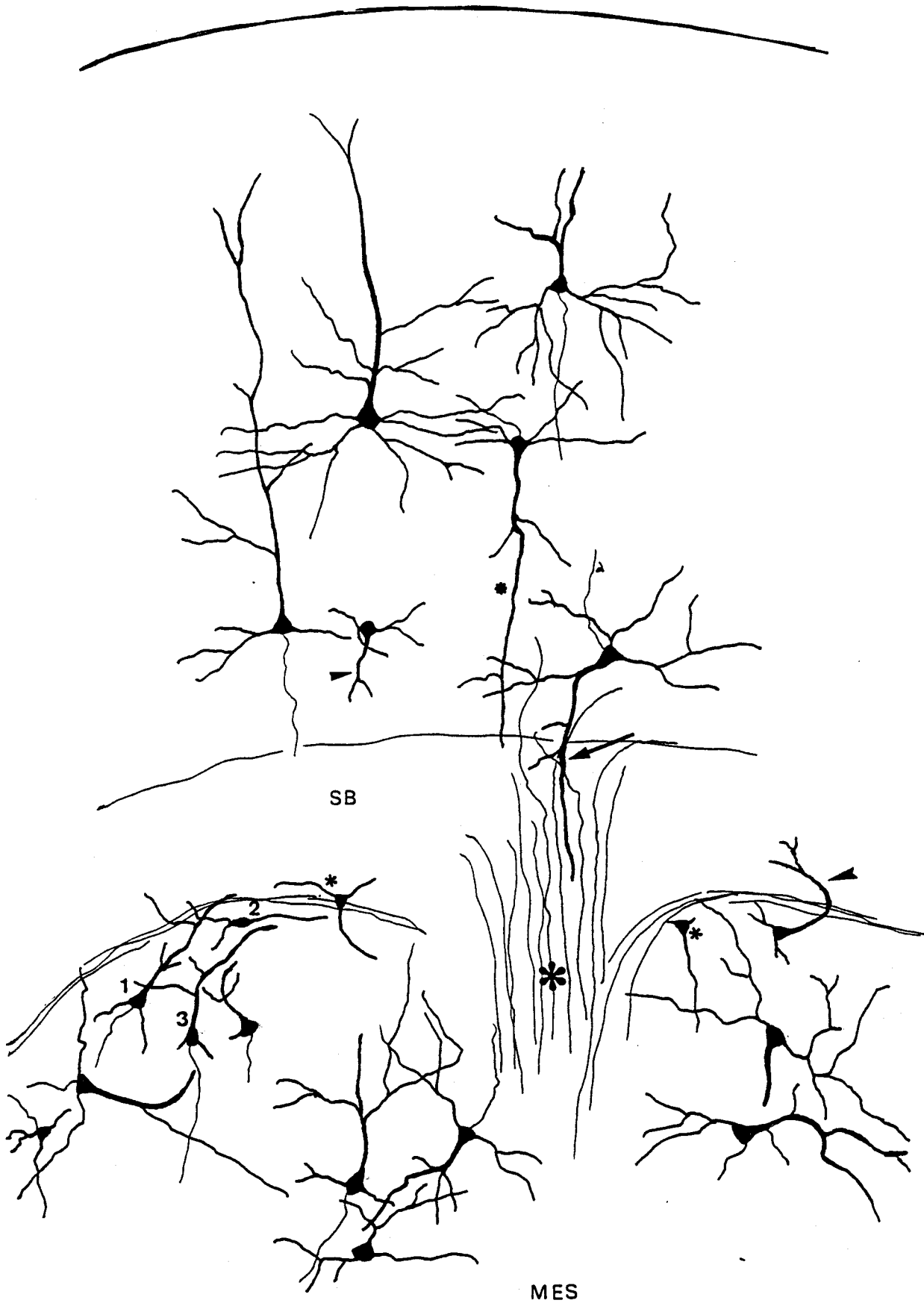
Làm. 26. RX 14 PD 45. Dibuir-esquema de l'orientació neuronal en la MES.

Làm. 26. RX 14 PD 45. Dibuix-esquema de l'orientació neuronal en la MES. S'han representat 58 neurones. 27 tenen la dendrita apical dirigida cap al ventricle i la majoria es troba en els dos terços superiors. 14 tenen la dendrita principal vers la substància blanca. 9 la tenen obliquada o horitzontal en l'interior de la massa. 2 se situen horitzontalment en la part vorera amb la SB. Les 6 restants (asteriscs) no són piramidals. Dos feixos de SB entren en la MES (fletxes).



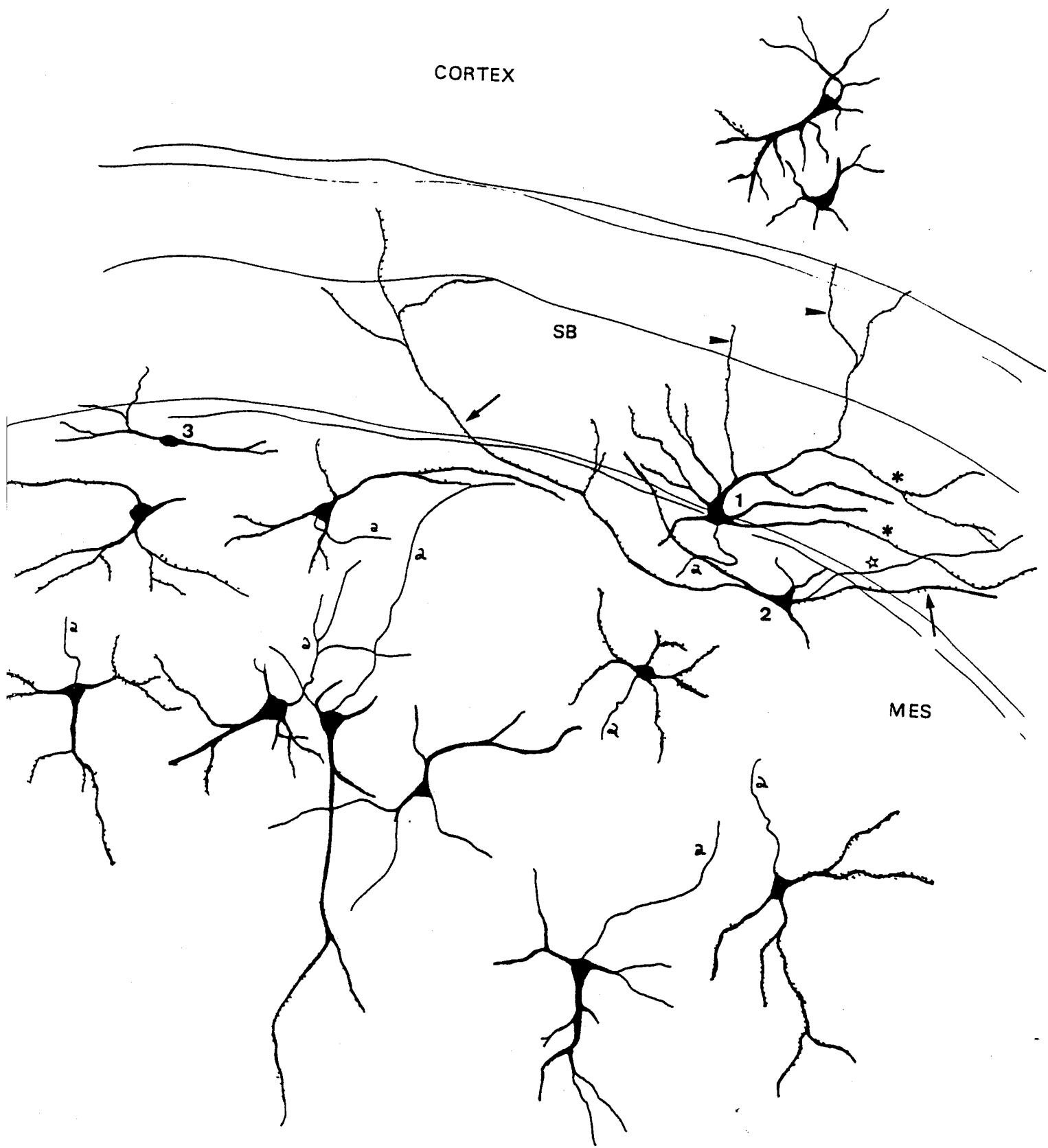
Làm. 27. RX 14 PD 45. Dibuix d'una zona de la MES.

Làm. 27 RX 14 PD 45. Dibuix d'una zona de la MES per a mostrar la preferència de les neurones piramidals "ascendents" a ésser a les part més profundes (1 i 2) mentre que les altres tenen orientacions obliquades (3, 4) o bé invertides parcial o completament. En algunes neurones la dendrita apical no pot seguir-se més que en el seu trajecte inicial (asterisc). La majoria dels axons de les cèl.lules invertides o obliquades segueixen un curs ascendent (fletxa), però en les més voraneres a la SB aquest es corba per poder entrar en ella. La neurona 4 té un axó que fa un curs descendent inicial i que es corba 180° per ascendir a la SB. S'observen dues neurones estrellades (5 i 6).



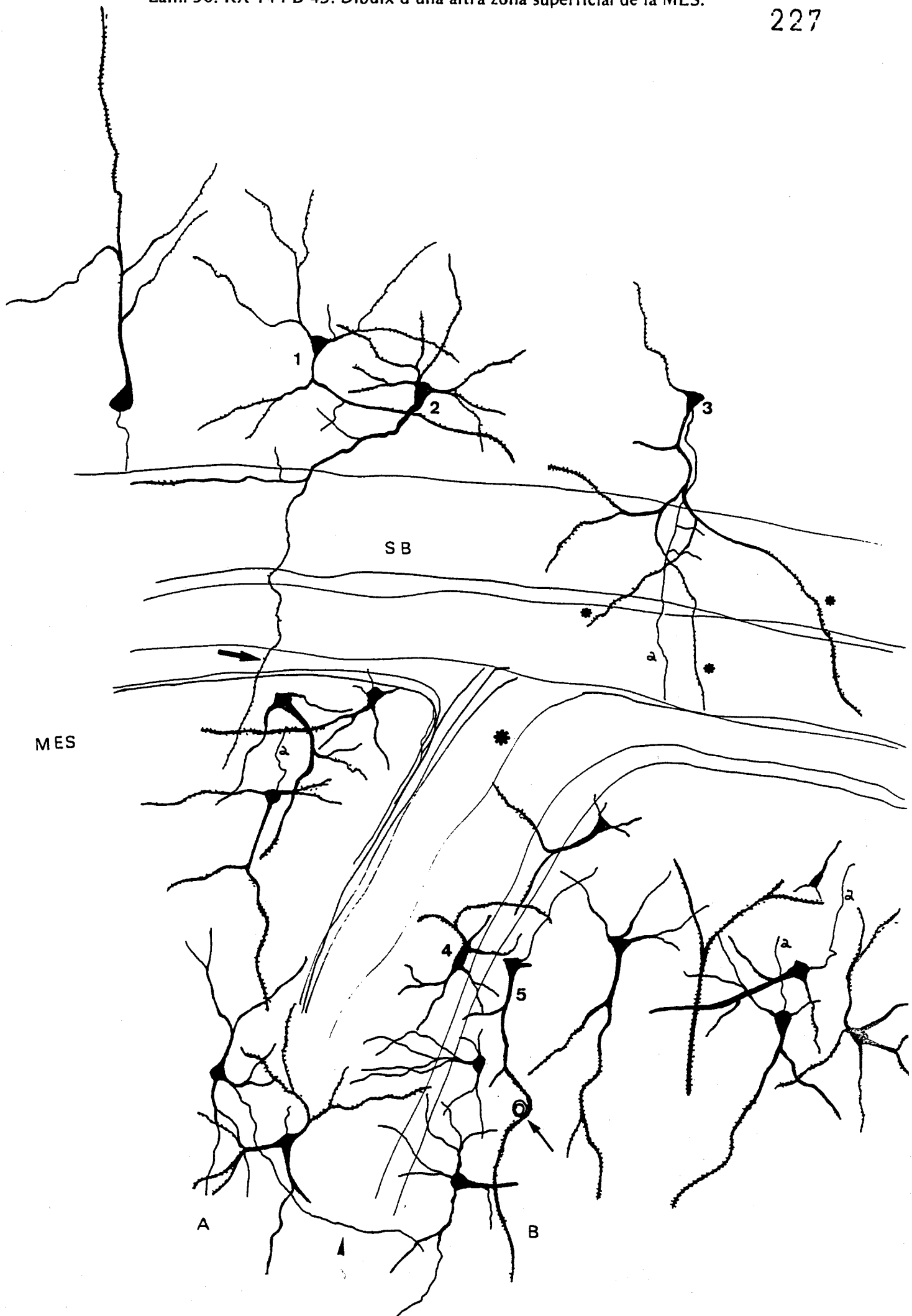
Làm. 28. RX 14 PD 45. Dibuix de les relacions del còrtex, SB i MES.

Làm. 28. RX 14 PD 45. Dibuix de les relacions del còrtex, SB i MES. En les parts profundes del còrtex es veuen tres neurones piramidals invertides, les dendrites apicals de les quals arriben a la SB veïna (asterisc) o no es pot seguir fora de l'escorça (cap de fletxa) o bé s'endinsa en la SB per arribar a les parts voraneres a la MES (fletxa). Un feix de SB penetra agrupadament dins la massa (asterisc gros). Algunes neurones superficials col.loquen la seva dendrita apical orientada paral·lelament al límit MES-SB (1, 2, 3). Altres emeten la dendrita principal en direcció ventricular i l'axó penetra probablement després d'un curt trajecte en la SB (asterisc prim). Una neurona superficial emet una dendrita apical primer horitzontalment però que es corba després 90° per a entrar en la profunditat de la SB (cap de fletxa gros). L'axó d'una neurona veïna al feix de la substància blanca que s'endinsa en la MES s'incorpora en aquest.

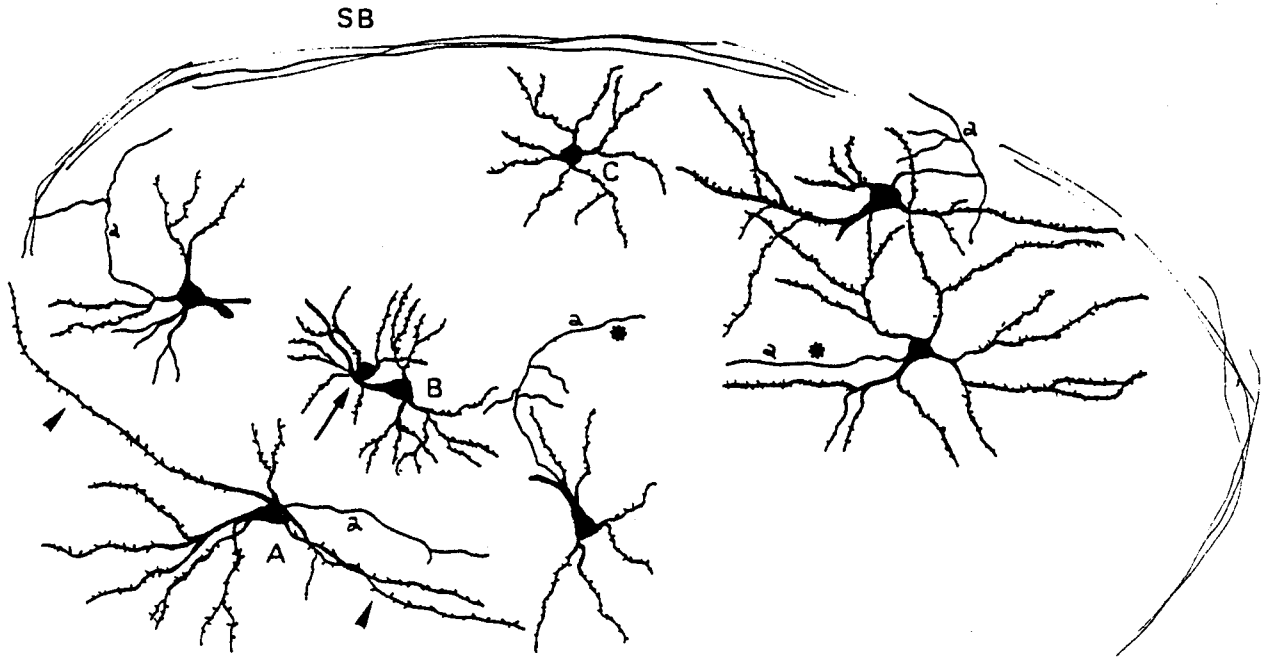
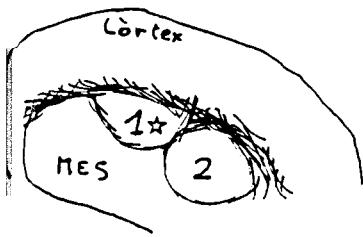


Làm. 29. RX 14 PD 45. Dibuix d'una altra zona superficial de la MES.

Làm. 29. RX 14 PD 45. Dibuix d'una altra zona superficial de la MES, per mostrar les característiques de les neurones d'aquesta zona. La núm. 1 té un soma triangular que es recolza en la massa i des del que surt un nombre considerable de dendrites que s'endinsen en la SB seguint trajectes paral·lels a les fibres de SB (asterisc) o ascendents fins a la vora del còrtex (cap de fletxa). Només l'axó d'aquesta neurona té contacte pràcticament amb la MES. La neurona 2, també amb soma triangular, emet llargues prolongacions dendrítiques que s'endinsen obliquament en la SB (fletxes), i una xó que també penetra en la mateixa (estel). Es veu una cèl.lula (3) bipolar petita amb soma i dendrites principals paral·leles a les fibres de la SB. Altres neurones de forma diversa, majoritàriament piràmides invertides o obliquades es poden veure en la massa. En el còrtex s'ha representat una neurona invertida.



Làm. 30. RX 14 PD 45. Dibuix d'una altra zona superficial de la MES al voltant d'un feix de fibres que s'endinsa en ella des de la SB (asterisc gros). Es veuen tres neurones invertides en la part profunda del còrtex. La núm. 1 no emet ramificacions cap a la SB. La núm. 2 és remarcable perquè envia la dendrita apical fins a dins de la MES (fletxa), mentre que una branca d'aquesta segueix un curs horitzontal per la part fronterera amb el còrtex. La núm. 3 emet una dendrita apical ramificada en diverses branques que arriben junt amb l'axó (a) fins a la vora de la MES (asterisc). L'axó té un curs descendent paral·lel a la dendrita principal. La cèl·lula 4 té soma horitzontal i allargat disposada paral·lelament al curs de les fibres de SB que entren en la MES. La dendrita apical de la núm. 5 descendenix i es desvia puntualment en trobar-se amb un vas sanguini (fletxa prima). Les parts A i B de la MES estan connectades entre si per les prolongacions de les neurones veïnes (cap de fletxa).



Làm. 31. RX 14 PD 45. Dibuix d'un nòdul superficial de la MES.

Làm. 31. RX 14 PD 45. Dibuix d'un nòdul superficial de la MES. A dalt i a l'esquerra es representa un tall coronal de l'hemisferi esquerre i s'assenyala el nòdul dibuixat (núm. 1). Les tres neurones piramidals de la dreta i la situada més a l'esquerra tenen la dendrita apical i le soma orientats centrípetament i amb l'axó dirigit vers la SB excepte en dos casos (asterisc) on també l'axó pren una direcció centrípeta. La neurona A té dendrites basilaris llargues i que s'estenen per la perifèria del nòdul (caps de fletxa). La neurona 8 emet una dendrita apical que voreja tortuosament el soma d'una petita neurona estrellada. En la part superior es veu una neurona estrellada gran (C).

Làm. 32. RX 14 PD 45. Dibuix del nòdul 2. En aquest cas totes les neurones piramidals representades tret d'una (asterisc) semblen tenir el soma i la dendrita apical orientats centrípetament. La neurona situada en la part inferior dreta emet un axó que voreja el nòdul i que té diverses col.laterals. En la part superior esquerra i dins la SB es veuen dues neurones amb soma fusiforme/oval, d'aspecte bipolar, amb dendrites que s'estenen per l'interior de la SB.

ESTUDIS AUTORADIOGRÀFICS AMB TIMIDINA TRITIADA

a) RX 14

Injecció de Tim-H³ en ED 16, ED 17 i ED 19

CORTEX

Les neurones marcades el dia embrionari 16, dos dies després de la irradiació varen ocupar les part més profundes del còrtex en els animals sacrificats en dies diferents després del naixement.

En el grup injectat en ED 17 la captació es va trobar per sobre de les anteriors, en la part mitja del còrtex principalment.

En el darrer grup, al qual se li va injectar timidina en ED 19 es va observar que la major captació s'obtenia en les parts més altes de l'escorça i per sobre de la localització trobada en els animals injectats en dies previs (fig. 113, 114 i 116).

MES

No es va poder treure cap conclusió sobre la situació de la captació en les neurones de la MES segons els diferents dies d'administració. En general podia observar-se captació de forma dispersa en tota la MES. De tota manera sembla que en els nòduls de la massa, les neurones en situació més perifèrica captaven més clarament quan l'injecció de Tim-H³ es feia en ED 19 que quan es feia en els dies anteriors, el que suggereix que aquestes cèl.lules són d'origen més posterior i que aquests nòduls es formarien per aposició d'unes neurones sobre les altres (fig. 115).

b) RX 16

Injecció de Tim-H³ en ED 16, ED 17-18 i ED 20

Les neurones marcades en el dia embrionari 16, el mateix dia de la irradiació en aquest grup, es varen trobar en les part més profundes del còrtex, però el nombre de les mateixes va ser menor que en altres grups.

En els animals injectats en els dies ED 17-18 la captació es va trobar en les capes mitjes de l'escorça.

En el grup injectat en ED 20 només s'observaren neurones en la part més superficial de l'escorça. Al mateix temps es va trobar que les cèl.lules glials situades per tot arreu del còrtex quedaven marcades (fig. 116).

c) RX 18

Injecció de Tim-H³ e ED 16, ED 17 i ED 19

En els animals injectats dos o un dia abans que s'administrés la irradiació (en ED 16 i ED 17) la captació cel.lular va ésser trobada en les capes inferiors i mitges del còrtex respectivament, clarament per sota de l'observada en el grup en que la Tim-H³ es va donar en ED 19, en els que les neurones marcades ocupaven la part superior de l'escorça (fig. 116).

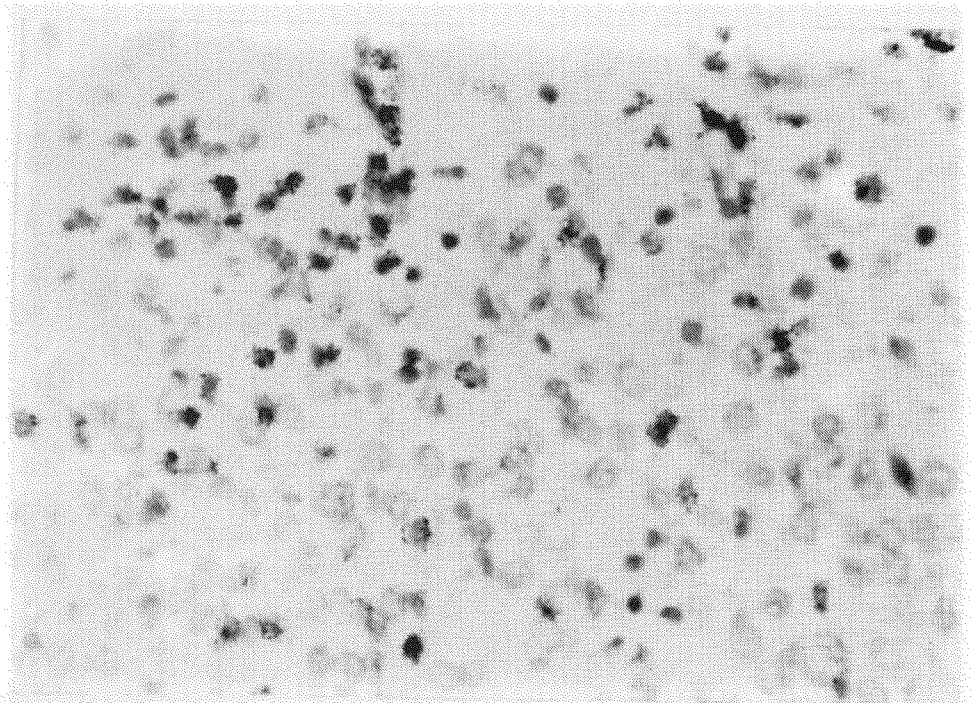


Fig. 115 - RX 14 Tim, ED 19 PD 5. Aspecte de la captació de timidina tritiada en la MES. La part superior correspon a la SB. La captació sembla més important en un grumoll de cèl.lules més perifèriques. Cresil-Violeta x 400.

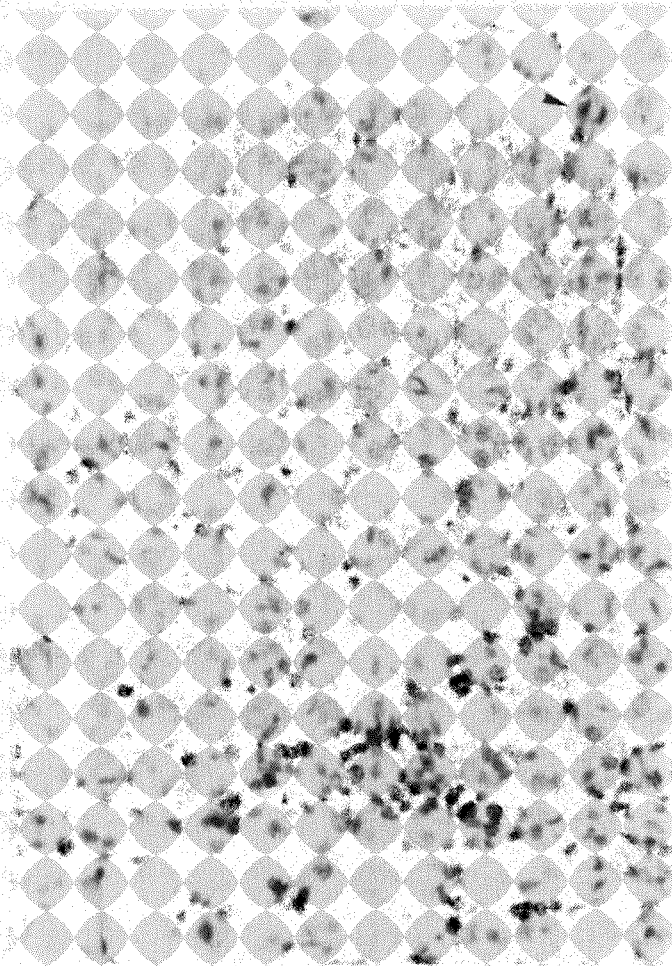


Fig. 113 — RX 14 Tim ED 16. PD 3. S'observa que la captació més important té lloc en les capes profundes del còrtex. A més es veu algun element aïllat en les parts superiors de la capa I (cap de fletxa). Cresil-Violeta x 250.

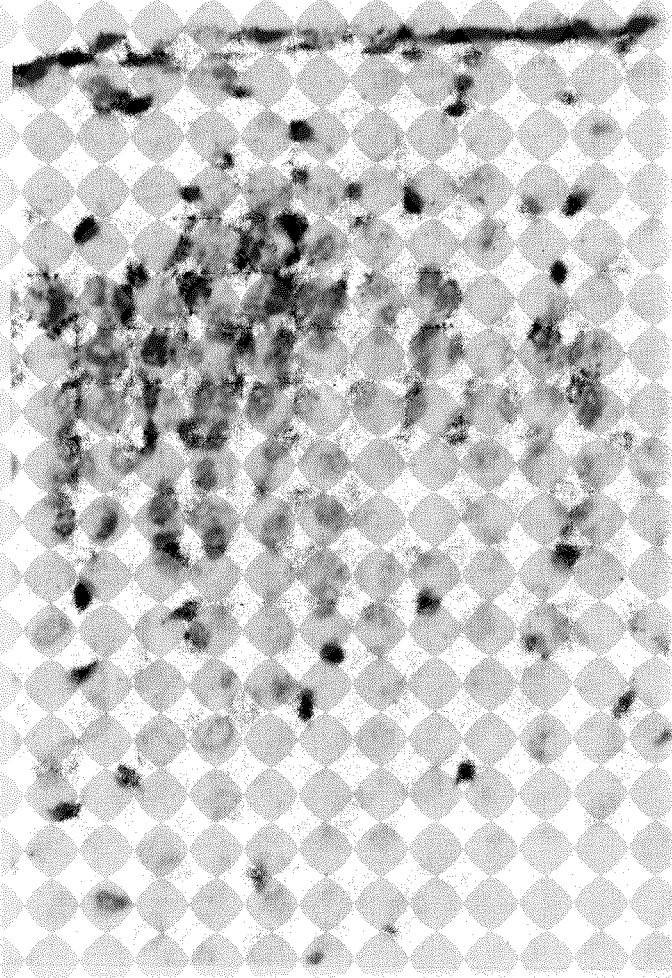


Fig. 114 — RX 14 Tim ED 19. PD 5. S'observa que la captació més important se centra en les capes superiors de l'escorça. Cresil-violeta x 400.

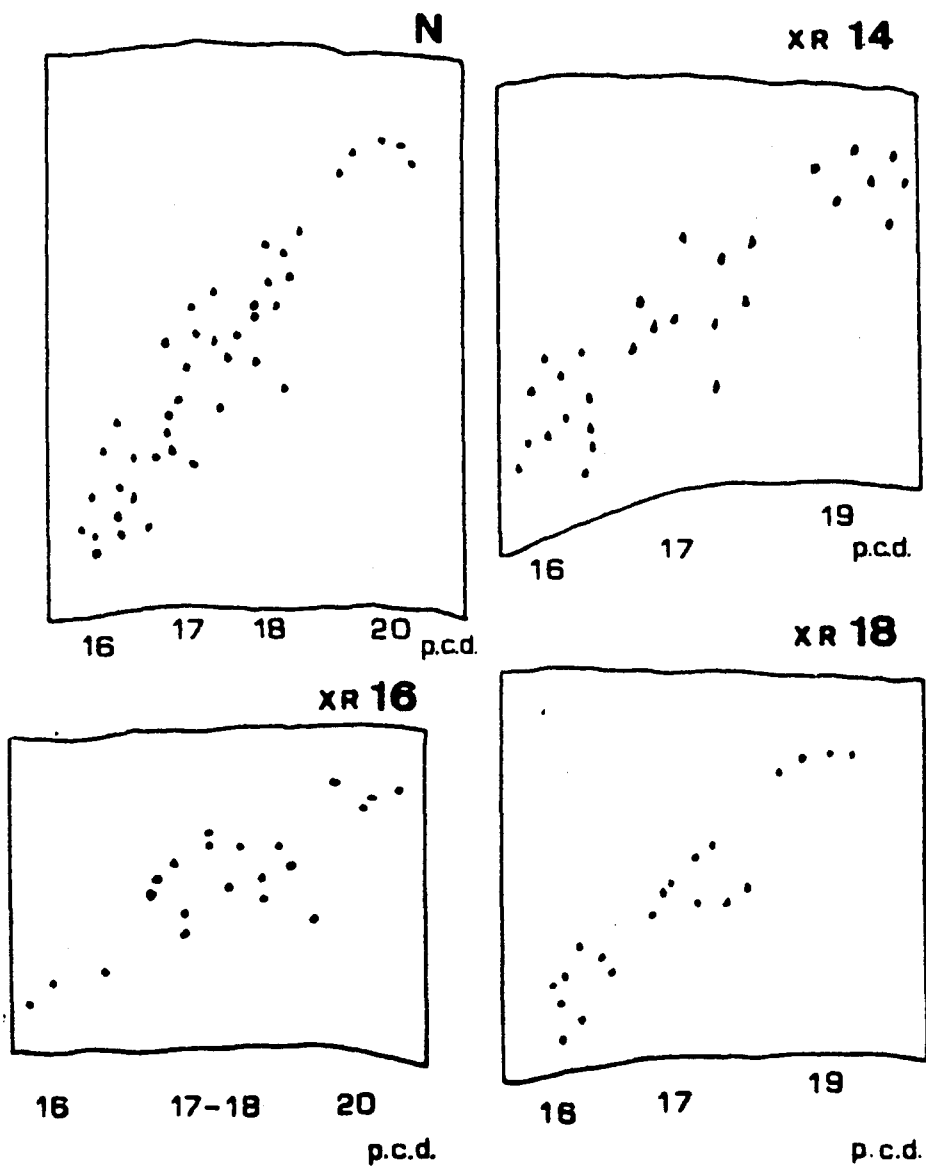


Fig. 116 – Esquema de la captació de timidina tritiada en el còrtex dels animals irradiats en ED 14, ED 16 i ED 18 i administrada en diferents dies. Es conserva el gradient normal dins-fora. N: normal. XR 14, 16, 18: Animals irradiats en els dies 14, 16, 18. p.c.d.: dies després de la concepció o dies embrionaris (ED) en que s'ha injectat la timidina tritiada.

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

Els efectes malformatius de les radiacions ionitzants emprades en dosis constants (200 rads) estan clarament relacionats amb la data d'irradiació com es desprén d'aquest treball i d'altres anteriors (Hicks et al 1959, D'Agostino et al 1966, Hicks et al 1966, Dekaban 1969). Les diferències observades en irradiar els animals en els dies embrionaris 14, 16 o 18 es deuen probablement a que les poblacions cel·lulars radiosensibles no són les mateixes en cadascun dels dies citats. Per exemple, en ED 14 la major part de les cèl·lules radiosensibles són del tipus G 2 (profase) ja que la zona germinal s'està engrandint i les divisions cel·lulars per originar noves cèl·lules premitòtiques o bé cèl·lules que es prepararan per a migrar són el proces dominant, no trobant-se pràcticament cèl·lules pre o migratòries. En ED 16 la placa cortical ja s'està formant, moltes neurones s'estan preparant o bé ja són migrant o ho acaben tot just de fer i una proporció considerable continua dividint-se. En ED 18 la placa cortical assoleix ja un gruix considerable i tant els processos de divisió com els de migració són menys marcats i afecten només a les cèl·lules destinades a situar-se en la part superior de l'escorça i a les que es troben migrant vers aquestes capes (Hicks et al 1966).

Per comprendre millor els fenòmens induïts per la radiació en el SN en formació s'ha de fer esment, a més, de tres punts bàsics implícits en el comentari que segueix:

1) Cada capa de neurones del neocòrtex es caracteritza pel nombre de divisions mitòtiques que les seves cèl·lules precursors han d'assolir en la zona germinal abans no inicien llur migració. Així per exemple les de les capes VI-V començarien a migrar després de, posem per cas, 15 divisions mitòtiques dels neuroblastes (dades no exactes), les de la capa IV després de 20 i les de les capes II-III al cap de 25-30 mitosis. En teoria, doncs, ja que les cèl·lules precursors de les neurones d'una capa ho són també de les capes restants, la destrucció parcial de la zona germinal un dia determinat hauria de repercutir tant en les neurones que aquell mateix dia s'originen com en les que ho faran en els dies següents.

2) Les cèl·lules de la capa germinal són, però, capaces de compensar reduccions considerables en el nombre dels seus components accelerant les divisions cel·lulars de la resta sense perdre potencialitat generadora amb aquestes divisions extra.

3) La desaparició de les cèl·lules migratòries no pot ja ésser compensada amb un nombre extra de divisions cel·lulars de la zona germinal.

Aquestes tres suposicions es basen en les dades de Hicks et al (1966) envers la reducció de la potencialitat generadora de les rosetes induïdes en diferents edats en la retina de la rata, en les troballes de Dvořák et al (1978) en el model de congelació per contacte i en les dades d'Amato (1982) envers la capacitat regenerativa de la zona germinal irradiada en ED 12.

Passem ara a interpretar els fets observats en el present treball.

1) Alteracions en el neocòrtex

A. Irradiació en ED 14: El còrtex produït aquest dia és més semblant al normal que el que s'observa irradiant en dies posteriors. No obstant això s'aprecien algunes alteracions remarcables que resumim seguidament:

- Reducció de la seva grandària global i aparició de grans masses de neurones ectòpiques subcorticals i de centres germinals ectòpics o rosetes.
- Augment transitori de la cel·lularitat en la capa I.
- Malorientació, (oblicuació o inversió) i acurtament del tronc dendrític apical de les neurones piramidals de les capes superiors i oblicuació de les branques dendrítiques distals de les mateixes.
- Irregularitats moderades en la forma de les capes superiors (nodulacions).
- Presència de cèl·lules piramidals invertides en les capes profundes de l'escorça amb dendrita apical dirigida vers la substància blanca i la MES i amb axó més variable, la major part de vegades ascendent.
- Patró de migració al còrtex normal (dins-fora) com es demostra amb l'autoradiografia amb Tim-H^3 .

Algunes de les alteracions trobades en el present treball, com la reducció de la grandària de l'escorça i l'aparició de rosetes i de masses ectòpiques subcorticals són conegudes des dels treballs de Hicks et al en 1959 i han estat corroborades per altres investigadors com s'ha dit més amunt, però és adient comentar-les ara en el contexte de les aportacions d'aquest estudi.

La irradiació de la rata en ED 14 provoca quasi exclusivament una disminució important de les cèl·lules de la capa germinal que es troben preparant-se per a la mitosis (fase G 2 o profase) ja que el nombre de l'altre grups de cèl·lules radiosensibles (pre o migratòries o G 1) es aquest dia mínim (Hicks et al 1966). El material necròtic produït és parcialment fagocitat per macròfags i hores després les cèl·lules germinals restants reprenen novament el seu cicle divisional "intentant" compensar la desfeta soferta. La manca de suport parenquimatós fa que en molts llocs les cèl·lules germinals ventriculars s'esfondrin sobre la paret neural i acabin formant cercles de cèl·lules immadures o rosetes, apartades de la llum ventricular. La seqüència d'aquestes transformacions ha estat molt ben estudiada per Hicks et al (1959, 1966), Waterson (1965) i D'Agostino et al (1966). Aquestes rosetes tenen capacitat generadora multipotencial, la qual com han demostrat Hicks et al (1966), es va reduint a mesura que les rosetes es provoquen irradiant animals d'edats embrionàries progressivament majors. Es factible que el mateix succeeix en el còrtex, encara que en aquest els tipus cel·lulars no son tan clarament diferenciables. Les rosetes no són, però, l'únic tipus de cèl·lules germinals residuals ja que una munió no despreciable de neuroblastes romà en el seu lloc primitiu periventricular, com hem pogut observar en ED 22 en el present treball, especialment en zones fora dels límits de la massa ectòpica subcortical. En aquest punt és on comencen les discrepàncies. Per a Hicks et al (1966) les rosetes originen tant la MES com l'escorça d'aquests animals. Altres investigadors no semblen haver-se interessat gaire per aquest punt. Com hem vist l'escorça produïda té una laminació normal i el seu patró de migració romà sorprenentment DINS-FORA com en el còrtex normal, és a dir, que les primeres cèl·lules en generar-se ocupen les capes més profundes i les més recents les més superficials. En el complex procés de migració neuronal mitjançant glies radials, demostrat tan en el mico Rhesus com en la rata (Sidman i Rakic 1973, Peters et al 1973, Pinto-Lord et al 1982), es precisa una distribució homogènia de les neurones immatures en la zona ventricular i subventricular al voltant de les guies glials radials i sembla ésser que cada unitat proliferativa de la zona germinal desfilaria només per una o poques més d'aquestes guies glials fins a l'escorça (Rakic 1981).

No se sap si una neurona ectòpica, diferent de les veïnes a la guia radial, pot "enganxar-se" a la primera guia que trobi i completar la seva migració, però fins ara no hi ha proves de que un fet semblant es produeixi. Malauradament i malgrat haver-ho cercat no hem pogut trobar quina és l'estructura del sistema de guies glials

en els animals irradiats, i per tant desconeixem si les rosetes disposen o no d'alguna d'aquestes guies, ancorades per una part a la capa I i per l'altra en la propia roseta. De l'observació dels trajectes pels que viatjen les cèl.lules migratòries voraneres a la roseta creiem, però, que no tenen un tal sistema i que són més bé grups germinals ectòpics independents situats a l'atzar en qualsevol part sota la placa i subplaca corticals. Tenint en compte aquestes consideracions ens és difícil d'acceptar que l'escorça dels animals irradiats en ED 14 es formi en una proporció important a partir de les rosetes i creiem, més bé, que son les restes de la zona germinal en situació normal les responsables de la normal laminació i migració de les neurones de l'escorça, la qual, lògicament té un gruix molt menor globalment, en ésser molt menor el nombre de cèl.lules germinals en situació normal.

En ED 14 s'originen les neurones destinades a ocupar les capes VI i part de la V i continuen generat-se les de la capa marginal, algunes de les quals són ja pre-migratòries (Taula 1). El fet de que les capes profundes de l'escorça no siguin més primes o malorganitzades que les capes superficials sembla paradoxal, però no ho és si considerem que la capa germinal té la capacitat de regenerar moltes de les seves cèl.lules hores després, i que aquestes poden iniciar la seva migració només amb un cert retard respecte als controls. Tampoc aquest fet sembla haver cridat l'atenció d'altres autors. Respecte a la capa I, donat que les seves cèl.lules s'originen des de ED 11 fins a ED 17 i a la dificultat en valorar les alteracions de la capa marginal, no es extrany que no haguem observat anomalies en el seu aspecte definitiu. L'augment transitori en la seva cel.lularitat també s'observa en els animals controls, encara que menys intensament. L'explicació d'aquest darrer fet es que en creixer la superfície de l'escorça i no modificar-se el nombre de cèl.lules de la capa I, aquesta arriba a fer-se hipocel.lular en l'adult (Marín-Padilla 1982).

La presència de neurones piramidals invertides en les capes profundes de l'escorça d'aquests animals no s'havia detectat en estudis previs, en part per que no s'havia emprat el mètode de Golgi. En el còrtex normal hi ha una petita proporció de neurones piramidals invertides (Van der Loos 1965) però no es veuen amb la freqüència observada en aquest estudi, on aquestes neurones es troben especialment en la regió més profunda de la capa VI, vora la SB, i més rarament en la part més superficial d'aquesta capa o en la capa V, assolint en aquest darrer cas una major grandària i una orientació perfectament radial. Les neurones més profundes, general-

ment més petites, tenen la seva dendrita apical inicialment obliquada i, a diferència de les anteriors, sovint penetra en la substància blanca i en algun cas arriba fins a l'interior de la massa ectòpica subcortical, donant abans diverses ramificacions que viatjen paral·lelament o no als axons de la SB. L'axó d'aquestes cèl·lules pot pujar fins a les parts superiors de l'escorça o bé descendir junt amb la dendrita apical. En algú cas l'axó s'origina de la part inicial de la dendrita principal, fet que també s'ha descrit en les neurones piramidals invertides del "reeler" (Landrieu et al 1981) i que s'ha intepretat com secundari a l'anomalia en el creixement de les dendrites, una de les quals engloba la part inicial de l'axó un cop aquest ja és format. Comparant-les amb les neurones ben orientades de la mateixa capa, es fa palès la seva relativa immaturitat ja que tenen encara varicositats dendrítiques quan les normals disposen ja d'espines.

No tenim cap explicació definitiva per a l'origen d'aquestes neurones piramidals invertides profundes del còrtex, però podem suggerir algunes hipòtesis:

- a) Poden ésser originades en les rosetes subcorticals des d'on migren anormalment fins a les parts de l'escorça més properes, és a dir a les capes profundes. L'observació d'algunes mitosis voraneres a les rosetes en la part inferior de la subplaca cortical i la relativa immaturitat d'aquestes cèl·lules en les tincions amb mètode de Golgi semblen afavorir que s'originen més tard que les seves companyes de capa i probablement en els centres germinals ectòpics.
- b) Una altra possibilitat és que siguin neurones que inicialment se situen normalment en la capa VI, però que son "atretes" per la massa ectòpica subcortical. Aquesta explicació ens sembla menys versemblant, ja que un dels fets més precoços en el desenvolupament de les neurones piramidals de l'escorça es la connexió de la seva dendrita apical amb la capa marginal (Marín-Padilla 1982) la qual es manté al llarg de la seva maduració. Es possible, però, que algunes d'aquestes neurones estiguin inicialment mal orientades i sense contactes amb la capa I i que posteriorment enviïn la dendrita apical i les seves prolongacions vers la MES.

L'organització defectuosa que es troba en les capes superiors dels animals irradiats en ED 14 és un altre fet interessant. Hom no pot atribuir això només a la reducció del nombre de cèl·lules que romanen finalment en aquestes capes ja que

hauriem d'esperar trobar el mateix en les capes inferiors. Les capes II-III com hem dit en l'introducció, són els llocs d'origen i de destí de les fibres cortico-corticals curtes i llargues o calloses. En aquests animals s'observa sovint que el cos callós es defectuós o fins i tot no arriba a creuar-se (Hicks 1959). La pèrdua d'un nombre important d' aferències calloses podria contribuir a donar les alteracions observades en la part superficial de l'escorça que com s'ha dit són bàsicament d'organització i no de migració o diferenciació, les quals s'assoleixen normalment, com es demostra amb l'autoradiografia i el mètode de Golgi.

Una explicació alternativa es la de considerar que hi poden tenir algun paper en aquestes alteracions l'arribada a les capes superiors de forma irregular d'alguna de les neurones generades en les rosetes. Com hem vist en algunes preparacions les neurones migratòries semblen "adherir-se" als vasos i possiblement viatjar seguint el seu trajecte sigui aquest ascendent o descendent, podent arribar algunes fins a l'escorça. A part d'això, aquestes neurones podrien aprofitar regions de menor cel.lularitat de la placa i subplaca cortical per arribar a la capa I. Això ens explicaria també l'augment transitori de la cel.lularitat d'aquesta capa.

En els ratolins tractats amb arabinòsid de citosina en ED 14, Shimada et al (1982) han observat també "columnes" de neurones migratòries ascendint pel mig de la PC i situant-se en la part alta de l'escorça, com ho suggereix el marcatge amb timidina tritiada. L'aspecte final del còrtex d'aquests animals es d'una severa desorganització que afecta especialment les capes més altes, les quals tenen ondulacions semblants a les observades en els animals irradiats. Un fet semblant s'observa en les rates tractades amb MAM (Jones et al 1982, Ferrer et al 1982, Fábregues 1983).

Les ondulacions de les capes superiors de l'escorça i l'invasió de la capa I per cèl.lules ectòpiques son fets comuns a moltes malformacions cerebrals espontànies o induïdes i no es disposa d'una explicació coherent per aquests fenòmens. Creiem que en els animals irradiats en ED 14 es possible que hi juguin algun paper diversos dels factors citats. En resum, doncs, si no fos per l'aparició de les rosetes i de les MES l'escorça d'aquests animals seria bàsicament normal.

B. Irradiació en ED 16:

L'irradiació amb 200 rads el dia embrionari 16 té efectes greus en l'estructura del neocòrtex, sens dubte molt més severos que els produïts irradiant en qualsevol dels altres dies embrionaris. Les alteracions són especialment importants en les capes superiors, on es veu una capa I prima i envaïda sovint per grups de neurones de les capes inferiors i desorganització severa de les capes II a IV, on es poden identificar ocasionalment neurones propies de la capa V amb el soma en la capa marginal i dendrita apical descendint fins a la part profunda de l'escorça. A més es veuen irregularitats en la continuïtat de les capes II-III, trobant-se grups de neurones en la capa I, immediatament per sobre de les zones acel·lulars de les capes II-III, o essent ocupades aquestes per feixos d'axons provinents de la SB del cos callós que arriben fins a la capa marginal. Les capes V i VI no són normals tampoc i malgrat trobar-se les neurones piramidals més grans en les parts mitges de l'escorça, en alguns punts es troben disperses i no s'observa ni a primera vista un aspecte que recordi al normal. Aquest dia no es produeixen rosetes ni masses ectòpiques subcorticals o son de mínima importància. L'ordre de migració de les neurones de les diferents capes romanesorprendentment dins-fora com en els animals normals, com es demostra en l'autoradiografia amb Tim-H³.

Des dels treballs de Hicks i cols (1959, 1966) se sap que l'irradiació en ED 16-17 té efectes molt importants en la formació del neocòrtex de la rata, i s'han suggerit diverses explicacions. En ED 16 la placa cortical conté ja un nombre considerable de neurones que han finalitzat la seva migració i que sabem que formaran part de les capes VI i V. Per altra part s'estan generant en la capa germinal les neurones destinades a ocupar les capes IV i V del neocòrtex lateral i V i VI del neocòrtex dorsal, lloc on s'observen les alteracions més importants d'aquestes capes. A més un gran nombre de neurones destinades a ocupar les capes IV i V del neocòrtex lateral i VI del dorsal realitzen la seva migració. Per les dades que coneixem (vegi's taula I) cap o molt poques neurones de les que ocuparan les capes II i III no s'han generat, ni s'estan generant ni es troben en aquest moment completant la seva migració. Com s'explica, doncs, la severa alteració trobada en aquestes capes? Igual que en altres fets comentats anteriorment, tampoc aquest fenomen ha estat molt considerat per altres investigadors.

Hicks et al (1959, 1966) creuen que les diferències observades entre el còrtex dels animals irradiats en ED 14 (pràcticament normal) i en ED 16 (caòtic) es deuen fonamentalment a si les fibres subcorticals han arribat o no sota l'escorça. En el primer cas, com que les cèl.lules originades tardanament en les rosetes poden travessar lliurement l'espai fins a la placa cortical es produeix una escorça normal. En el segon (RX ED 16) degut a que les fibres tàlem-corticals ja són presents sota la PC les cèl.lules migrants que sobreviuen a la necrosis arriben malament a la PC en interferir el seu trajecte les citades fibres, les quals a més, en no poder fer sinapsis amb les seves cèl.lules de destí en l'escorça, moltes de les quals han desaparegut pels afectes de la irradiació, fan trajectes anòmals i creuen el còrtex arribant a la piamater. S'ha de dir que les interpretacions en aquest sentit de Hicks i els seus col.laboradors van ésser fetes abans que no es coneguessin alguns dels aspectes fonamentals de la formació de l'escorça, especialment el patró de la migració dins-fora descrit per Angevine i Sidman en 1961 i confirmat per altres autors (Berry et al 1965, i el mateix Hicks en 1968).

Per a nosaltres les alteracions induïdes per la irradiació en ED 16 no tenen més que una explicació parcial. Les modificacions observades en les capes profundes poden ésser produïdes sens dubte per la gran disminució del nombre de neurones destinades a ocupar-les quant es troben completant la seva migració, i de fet hi ha una correlació entre les regions de l'escorça més afectades (les dorsomedials) i la data de generació i migració d'aquestes des de les zones germinals ventriculars. La presència de neurones piramidals grans mal orientades en les capes I i II-III és compatible amb una defectuosa migració i organització de les mateixes en llocs determinats, fet que per altra part no és general per a totes les neurones de la capa V. L'observació de grups de neurones amb característiques de les capes II-III situades en la capa marginal també va ésser descrita per Hicks et al (1959). En les nostres preparacions, però, hem notat que en molts dels llocs on aquestes neurones han arribat fins a la capa I pot observar-se una manca puntual de neurones immediatament per sota, precisament en els punts on aquestes s'haurien d'haver deturat en el seu procés de migració. Això sembla suggerir que en aquest punts els hi ha mancat a aquestes neurones l'informació necessària per interrompre la seva excursió ascendent, la qual es creu que és proporcionada per les fibres glials radials (Pinto-Lord et al 1982), pel que es podria concloure que les guies glials radials han estat alterades en aquests llocs, o bé que la migració d'aquestes neurones s'ha fet independentment

de les mateixes. La necrosi dels neuroblastes antecessors dels que posteriorment originaran les cèl·lules destinades a les capes II-III en la capa germinal ens pot explicar parcialment la disminució del nombre de neurones en aquestes capes i la manca de cos callós creuat pot ajudar a la mala organització de les mateixes. Malgrat això creiem que la severitat de les alteracions induïdes en ED 16 mereix més estudis per aclarir-se completament. Altres malformacions experimentals com les provocades amb l'administració de MAM o d'arabinòsid de citosina son superposables al que es troba en el grup irradiat en ED 16 si l'agent químic s'injecta a l'animal en ED 14, però ho son molt menys si s'administra en dies posteriors (Shimada et al 1982; Fàbregues 1983). Les diferències en les edats de maduració necessàries per produir efectes comparables segons s'empri un agent químic o radiacions poden ésser explicades parcialment en ésser diferents els seus mecanismes d'acció i l'intensitat de la necrosi provocada. Mentre que els agents químics citats interfereixen en la formació del DNA i per tant són especialment actius durant la mitosi de la cèl·lula, les radiacions ionitzants a les dosis habituals són actives envers les cèl·lules postmitòtiques o premitòtiques. Per tant les cèl·lules que les radiacions necrosen quan són migrants en ED 16 correspondrien pel que sabem (Hicks et al 1961) a les que lesionen els agents en ED 14, no essent capaç la zona germinal de regenerar-les en aquest darrer cas, en ésser més intens el dany causat sobre la mateixa.

En resum, doncs, el dany produït per la irradiació en ED 16 en el còrtex pot ésser explicat parcialment per la desfeta ocasionada en les cèl·lules migratòries destinades a les capes profundes, per alteracions puntuals en la migració a les capes superiors i per defectes en l'organització postmigratòria.

C. Irradiació en ED 18.

Les radiacions en ED 18 provoquen alteracions sobre tot en les capes superiors de l'escorça i en alguns llocs, especialment en la part dorsomedial, en les capes profundes. Aquest fet està d'acord amb les dates de generació de les neurones de les capes II-III en la zona germinal i de part de les capes més profundes del còrtex dorsal. La necrosi de les neurones migratòries destinades tan aquestes darreres capes com a les més superiors és compatible amb els trastorns trobats, que

són bàsicament agrumollaments nodulars en les capes II-III, i molt ocasionalment en les V-VI. Aquestes irregularitats rarament envaeixen un espai considerable de la capa I, i s'alternen amb regions hipocel.lulars. Amb el mètode de Golgi es veu que moltes neurones de les capes superiors tenen una dendrita apical que es ramifica precoçment i profusament dins la capa I, fet que també s'observa injectant MAM en els dies 16-17 de la gestació (Jones et al 1982). L'escorça dels animals més madurs té un aspecte anormalment columnar. La persistència de l'estructura columnar es troba també en diverses malformacions espontànies (vegui's la part final de la discussió) i induïdes experimentalment (MAM, Ferrer et al 1982; Jones et al 1982) i no se sap el perquè de la mateixa. És factible que la reducció del nombre d'unitats proliferatives de la zona germinal, independentment del mecanisme que s'empri doni lloc a que els elements restants quedin més espaiats entre si, i en créixer en direcció radial com és normal, apareixin com columnes aïllades de cèl.lules intercalades amb les àrees hipocel.lulars corresponents a les unitats proliferatives necrosades. Aquest aspecte columnar pot ésser també provocat per la manca d'una xarxa adient de connexions entre els membres de l'escorça, en estar el seu nombre reduït.

En resum, doncs, en ED 18 les alteracions trobades són compatibles amb la reducció del nombre de cèl.lules de les capes superiors durant la seva migració o generació, i amb defectes en l'organització postmigratòria de les neurones de les capes superiors.

D. Alteracions en l'hipocamp:

Les alteracions induïdes en l'hipocamp són més importants en els animals irradiats en ED 16 i afecten sobre tot a les regions CA 1 i part de CA 2 (ocasionalment CA 3) del stratum pyramidale de la banya d'Ammon. Consisteixen en una pèrdua del seu aspecte lineal compacte en dispersar-se els seus elements per sobre i per sota del mateix, i fins i tot en la massa ectòpica en els animals irradiats en ED 14, on aquestes alteracions són també evidents. En ED 18 les irregularitats són molt més discretes. Creiem que aquestes troballes concorden amb les dates d'origen de les cèl.lules piramidals de la banya d'Ammon, les quals s'originen des

de ED 14-15 fins a ED 18-19, i com ha demostrat Bayer (1980 a) ho fan amb un gradient rínic-dentat, és a dir, primer les de la regió CA 1 i posteriorment les de CA 2 a CA 3, no començant les cèl.lules granulars la seva formació i migració fins després del naixement pràcticament. En tots els models experimentals que alteren la construcció del neocòrtex (MAM, arabinòsid de citosina, radiacions) s'observa aquest tipus de lesió puntual de parts de la banya d'Ammon, probablement degut a les alteracions en el nombre de cèl.lules generades i dels seus processos de migració. En el mutant "reeler", com que l'anomalia en la migració es constant i persisteix també després del naixement, les cèl.lules de la fascia dentata pateixen també aquestes irregularitats.

E Masses ectòpiques subcorticals. Desenvolupament

L'aparició de masses ectòpiques subcorticals en els animals irradiats en ED 14 està lligada a la presència de rosetes en la paret de la vesícula telencefàlica com és sabut des dels treballs de Hicks et al en 1959, posteriorment confirmats per altres autors (D'Agostino et al 1966; Dekaban 1969; Takeuchi et al 1976; Schmahl et al 1979, i el present treball) tant per a la rata com pel ratolí. L'aparició de rosetes es una resposta inespecífica de totes les estructures provinents del tub neuronal a la radiació en dies determinats i especialment neocòrtex, mèdulla espinal i retina (Hicks et al 1966), i s'observa també quan s'empren agents químics com l'arabinòsid de citosina (Shimada et al, 1982) o espontàniament en alguns tumors humans d'estirp neuroglial com l'ependimoma o el neuroepitelioma de la retina (Rubinstein 1972, pp 111, 112 i 122). Les rosetes imiten l'estructura del tub neural primitiu i tenen molt probablement potencialitats generadores diferents depenent del dia en que són produïdes, no podent-se obtenir més que en unes dates concretes de la neurogènesis, específiques per a cada regió del sistema nerviós si hom empra dosis de radiació constants (Hicks et al 1966). Les rosetes són els centres germinals de les masses ectòpiques subcorticals com es despren de l'estudi morfològic amb H&E, però sens dubte en la construcció d'aquestes masses hi tenen algun paper una part de les cèl.lules restants de la zona germinal ventricular les quals veuen interrompuda la seva migració vers l'escorça en les fases tardanes de la neurogènesi (a partir de ED 21-22) per la presència de l'enorme ectopia subcortical immediatament per sobre.

Les masses ectòpiques subcorticals són proporcionalment les heterotòpies de més grandària que poden observar-se tan experimentalment com en patologia humana. Malgrat la seva reproductibilitat no s'han estudiat fins ara ni les seves característiques fines ni el seu procés de formació. En ésser grups de neurones instal·lades fora dels seus llocs naturals llur estudi ens pot fer comprendre millor quina és l'influència del ambient en la modelació de la forma i organització neuronal si ho comparem amb altres regions del cervell normal i quins són els trets intrínsecs a la pròpia cèl·lula i que per tant es desenvoluparan independentment de quin context l'envolti.

Les masses comencen a apareixer poc després de ED 18 i en ED 22 en les preparacions amb hematoxilina-eosina s'observen dues parts diferents. En la regió més a la vora del ventricle, d'un gruix variable però que oscil·la entre 1/3 i 1/2 del gruix total de la massa es troben neurones uniformement desordenades, de grandària i orientació diversa i amb un grau de maduració semblant al que es troba en la placa i subplaca corticals aquest dia. En alguns talls hem apreciat en aquesta regió una tendència a trobar les neurones amb nucli més petit a la vora del ventricle i les de nucli més gros més a la vora de la substància blanca, però aquesta conducta no es generalitzable a totes les parts. En la regió externa de la MES, que aquest dia assoleix el 1/3 o 1/2 restant s'aprecien nòduls arrodonits de diàmetre variable i amb densitat cel·lular major que la mitja trobada en la part inferior, en la que poden existir àrees francament hipocel·lulars. Aquests nòduls estan envoltats per feixos de substància blanca, i en la seva perifèria hi han cèl·lules amb nucli petit i dens, immatures, molt semblants a les trobades en les rosetes, les quals molt sovint se situen a la vora mateix d'aquests nòduls, tant per sobre com per sota o a la vora dels mateixos. La nostra interpretació d'aquesta conducta tan diferent en les capes superiors i inferiors de la MES en formació, és que les cèl·lules originades en les rosetes van "sedimentant" lliurement sobre la zona subventricular a mesura que arriben a la zona, barrejant-se considerablement sense arribar a definir capes. A mesura que passen dies, arriben més feixos tàlem-corticals a la regió sota l'escorça, els quals "envoliquen" pràcticament alguns dels centres germinals ectòpics, el que fa que les seves cèl·lules tinguin més dificultats per a migrar quedant atrapades moltes d'elles en aquests punts. L'estudi autoradiogràfic amb timidina tritiada confirma aquesta impressió en demostrar que sovint la part més perifèrica de la MES és ocupada per neurones generades més tardanament. Si les rosetes fossin capaces de donar una es-

corça amb laminació normal, tal com suggereix Hicks et al (1959), la regió profunda de la MES, en principi formada durant el mateixos dies que una part important del neocòrtex i sense l'obstacle dels feixos subcorticals, hauria d'ésser el mirall del mateix, fet que no s'observa en cap dels animals examinats. Per altra part el patró de migració obtingut amb el marcatje amb timidina tritiada hauria de tenir onades recognoscibles com en el còrtex, cosa que tampoc no s'ha apreciat en cap d'elles. Això recolça que les rosetes no originen una part important de neurones de l'escorça i que la massa ectòpica es va construïnt sense un ordre recognoscible, simplement per l'aposió de les diferents neurones de cada roseta, donant lloc en alguns punts a una organització mínima (cèl.lules petites vora al ventricle, cèl.lules grans lluny d'ell) d'explicació difícil a la llum dels coneixements actuals. Amb la maduració la densitat de la MES es fa més homogènia, desapareixent les zones de relativa hipocel.lularitat en la seva part més profunda, sense arribar a definir-se una clara estratificació per dimensions cel.lulars com en l'escorça.

L'estudi del desenvolupament de la MES amb el mètode de Golgi ens demostra una transformació important des del dies ED 22 fins a PD 45. Les neurones de la massa tenen trets d'immaturitat més marcats que les de la placa o subplaca corticals i aquesta diferència sembla conservar-se al llarg de la seva maduració. Un fet remarcable, però, és que en ED 22 la majoria de les neurones (tan superficials com profundes) de la massa tenen, per immatures que siguin, una dendrita apical de curs inicialment variable però que arriba fins al còrtex, travessant la substància blanca, la subplaca cortical i algunes fins i tot la placa cortical, no observant-se però, cap que acabi clarament en la capa marginal.

En PD 5, en canvi, només algunes neurones de la part superficial de la massa tenen dendrites apicals que travessin la substància blanca, i així i tot no pugen més amunt de la capa VI. Alguna neurona piramidal de la part profunda de la MES emet una llarga dendrita ascendent, de major longitud que cap de les de l'escorça aquell dia però que no travessa la SB.

En PD 45, finalment, no hi ha cap neurona de la MES amb dendrita apical que arribi fins a l'escorça, tenint a més la majoria, el soma i la dendrita apical en direcció descendent i amb un curs tortuós.

L'explicació de la pèrdua progressiva d'aquests contactes és tan complexa com la de la seva presència. Sota el nostre punt de vista, algunes de les primeres neurones que arriben a la MES i poden assolir una orientació radial del seu soma

emeten la seva dendrita principal en direcció ascendent i probablement aquesta va creixent fins arribar a la vora o potser en algun cas fins a la mateixa capa I, és a dir, fent el camí invers al de les neurones del còrtex, que primer arriben fins a la placa cortical, emeten la dendrita apical que ràpidament fa contacte amb la capa I i després allargant la seva dendrita apical baixen fins al seu lloc de destí, desplaçades per les noves onades cel·lulars.

Les neurones de la MES es comporten així al principi de la neurogènesi quan hi han poques fibres tàlem-corticals sota l'escorça per que més tard creiem que això esdevé molt més difícil. No ens sembla possible, per altra part, que aquestes neurones de la massa hagin fet inicialment el mateix que les seves companyes de l'escorça per a després descendre sense deturar-se fins a endinsar-se en la MES. Cal ressaltar, doncs, que la conducta de la dendrita apical no està tan rígidament controlada per l'herència com és suggerit habitualment (Jacobson 1978) i que aquesta encara que llur soma no jègui en el seu lloc habitual, se sent "atreta" d'alguna manera per algun element de l'escorça, probablement el mateix amb el que totes les altres neurones normals del neocòrtex contacten, és a dir, la capa marginal. Marín-Padilla et al (1982) han cridat l'atenció envers el paper de la capa I en el procés de maduració funcional de totes les neurones de l'escorça, suggerint que la capa I pot ésser com una mena de sistema reticular activador, el contacte amb la qual és imprescindible per a totes les neurones piramidals immatures per assolir forma i funcionalitat completes. Això ens podria explicar aquesta conducta inicial de les neurones de la massa. En augmentar el gruix de l'escorça i la substància blanca, moltes de les dendrites que en ED 22 arribaven fins a la placa cortical queden progressivament endinsades i només es poden seguir fins a les capes profundes en PD 5 i fins a la SB en PD 45, dia en que un gran nombre de neurones ha madurat desordenadament en la MES i fet difícil el mantenir contactes radials amb l'escorça, per les contriccions purament mecàniques que tenen lloc.

Una altra qüestió a considerar es el paper de les glies radials en la construcció de les masses. En l'estriat, malgrat existir unes ones migratòries definides, les cèl·lules glials radials desapareixen prematurament, fet que es creu que té algun paper en l'adquisició de l'estructura nodular no laminada del mateix (Sturrock, 1980). En les masses no hem pogut observar cap evidència d'aquestes glies, però és probable que no hi siguin o es trobin en nombre molt reduït degut a la desfeta de l'epiteli germinal en el qual ancoren una de les seves prolongacions. Aquesta pèrdua

pot facilitar que les cèl.lules de les rosetes migren desordenadament i pot contribuir a que algunes de les cèl.lules germinals ventriculars facin el mateix.

El patró de migració dins la massa no té cap seqüència recognoscible, a diferència del que s'observa en les estructures nuclears subcorticals com el tàlem o l'estriat, i que ha estat descrit en l'introducció. Aquestes estructures nuclears no semblen haver sofert alteracions importants amb la irradiació en cap dels dies en que s'ha administrat, fet que concorda amb els treballs anteriors (Hicks et al 1959, D'Agostino et al 1966).

F. Tipus cel.lulars, contactes i organització de les MES

En PD 45 poden ésser reconeguts en les masses la majoria dels tipus neuronals normals de l'escorça. Així es veuen cèl.lules piramidals petites, mitjanes i grans, cèl.lules estrellades petites i grans, amb i sense espines dendrítiques, cèl.lules polimorfes, poligonals i bipolars. Per tant i malgrat la defectuosa organització que s'assoleix en les MES, completament diferent del normal, apareixen tots els tipus neuronals normals bàsics. Aquest fet recolça l'hipotesi ja formulada en altres models experimentals de que l'adquisició de la forma neuronal es un fet íntrinsec a la cèl.lula i és independent de l'ambient en què es desenvolupi (Jacobson 1978, Jones et al 1982, Ferrer et al 1982, Shimada et al 1982) i no sembla estar d'acord amb l'hipotesi de Marín-Padilla et al (1982) encetada més amunt, segons la qual els contactes de les neurones immatures amb la capa I són importants per a que aquestes assoleixin una forma piramidal, donat que les cèl.lules de la MES no tenen contactes clars amb la capa I. Els únics tipus cel.lulars que no hem pogut observar han estat els propis de les cèl.lules horitzontals de la capa I, degut possiblement a que moltes d'aquesteses generen abans de la data de l'irradiació i per tant no poden ser originades per les rosetes.

Les cèl.lules piramidals trobades tenen anomalies evidents respecte a les del còrtex normal, sobre tot en el trajecte de la dendrita apical i l'axó. En lloc de seguir un curs rectilini paral.lel al del soma, moltes de les dendrites apicals es corben variablement a mesura que s'allunyen del soma i arriben a fer trajectes veritablement tortuosos en la part més distal, probablement condicionats per factors mecànics propis del desordre de la massa. En general la seva llargaria pot ésser semblant a la de les

dendrites apicals de l'escorça. Podem considerar, doncs, que encara que el trajecte inicial de la dendrita apical ve condicionat per el soma neuronal, el recorregut distal de la mateixa està subjecte a les variacions de l'ambient que les envolta, al contrari del que sosté Jacobson (1978). Donoso et al (1982) creuen que la dendrita apical és més curta en la MES que en el còrtex, però com hem vist en algunes preparacions no sols no és així sino que pot arribar inicialment a ésser més llarga, i més tardanament, si hom té en compte el seu curs sinuós, son com a mínim semblants. El nombre d'espines dendrítiques és irregular però molts cops menor del trobat en l'escorça, degut al desordre en els contactes que s'estableixen entre els elements de la MES. Això també s'observa en el transplantament de regions de cervell a altres (Jaeger et al 1981). L'aspecte més immatur de les piràmides de la MES quan es comparen amb les de l'escorça pot ésser en part degut a aquests defectes organitzatius en la massa.

La MES des del principi de la seva formació manté contactes amb les regions veïnes mitjançant els feixos d'axons que la penetren i algunes de les dendrites apicals que d'ella surten. Els contactes són bàsics en la part profunda de l'escorça i amb la substància blanca subcortical, observant-se ocasionalment alguns feixos de l'estriat que envolten i penetren la massa. Aquest fet ens indica que les masses son funcionalment actives encara que desconeixem quines poden ésser les seves funcions. Dins la MES Donoso et al (1982) han observat amb microscopi electrònic la presència de sinapsis axodendrítiques indistingibles de les trobades en el còrtex normal. Així mateix nosaltres emprant el metode de Golgi hem reconegut sinapsis axodendrítiques entre alguns dels feixos aïllats que viatjen per dins la MES (en els que s'integren els axons de les cèl.lules de la massa), amb ramificacions dendrítiques terminals de la dendrita apical i també entre branques terminals de dendrites basilars voraneres a la substància blanca i axons que entren en la massa provinents d'aquella, en una manera semblant al normal (Caviness et al 1978).

La disposició de les cèl.lules en les masses ectòpiques és abigarrada, però emprant el mètode de Golgi es pot reconèixer que en determinats llocs de la massa les neurones tendeixen a col·locar-se de determinades formes. Així en la part superficial i frontera amb la substància blanca, és on es troben més neurones piramidals amb dendrita apical horitzontalitzada i paral·lela als feixos d'axons de la substància blanca i això es veu tan en els llocs on aquesta es horitzontal, oblicua o descendent com en aquells en que feixos d'axons penetren des de la SB en la MES. Algunes

neurones a més de la dendrita apical horizontalitzen també branques de la mateixa i dendrites basilaris i l'axó, mentre que en altres, més profundes, aquest efecte atractiu sobre les ramificacions basilaris es fa palés induïnt els trajectes més curts possibles fins a la SB per a després oblicuar-se o fer-se horitzontals. En canvi no es freqüent trobar en aquesta part neurones piramidals amb la dendrita apical ascendent vers la SB.

Sembla, doncs, que la presència d'axons en una direcció determinada tinguin algun poder orientador envers les neurones piramidals que es troben prop dels mateixos. Aquest efecte també ha estat observat en els empelts de còrtex occipital immatur en altres regions del cervell de nadons de la rata (Jaeger et al 1981) i s'ha suggerit com determinant l'orientació de les neurones anormalment situades en el "reeler" (Pinto-Lord et al 1979; Laudrieu et al 1981). Probablement té el sentit d'assolir el màxim nombre possible de contactes sinàptics de la dendrita apical amb l'axó, com ha suggerit també en la microgiria. Caviness et al 1979 (vegi's la fig. 2 C d'aquests autors).

En l'interior de les masses ectòpiques s'observa globalment una tendència marcada de les neurones piramidals, grans i petites, per situar-se amb el soma i dendrita apical invertits, és a dir, en direcció ventricular, assolint aquesta orientació la meitat de les cèl.lules aproximadament. Analitzant separatament els terços superior, mig i inferior de la massa es pot concloure que en el terç inferior i mig és on hi han més neurones amb la dendrita apical ascendent i que en el superior i mig es on s'en troben més amb dendrita apical ascendent. En el terç mig i central de les masses, per altra part es poden veure de vegades grups de diverses neurones piramidals invertides radials i paral.leles, en sentit ventricular. Les cèl.lules piramidals més petites generalment son més perifèriques que les grans. Els altres tipus neuronals son menys freqüents i es poden trobar dispersos per la massa. L'explicació d'aquesta tendència marcada de les neurones piramidals per orientar-se en direcció ventricular no es gens clara, però podem oferir algunes hipòtesis. Donat que la majoria d'axons observats en la massa en PD 5 se situen en la part inferior de la mateixa, encara que desordenadament, es possible que tinguin alguna influència envers l'orientació de la dendrita apical de les neurones de les capes superiors de la MES, "atraient-les" vers a ells. A més, aquests feixos tindrien que veure amb el nombre considerable de neurones oblicuades o horitzontals en les capes inferiors. Un altre factor que podria tenir importància és que les neurones mantinguin l'orientació bàsica amb la

que realitzen llur migració i que en el cas de la MES en provenir les seves cèl·lules de les rosetes subcorticals viatjarien amb el seu procés apical dirigit vers la superfície ventricular fins aturar-se en trobar obstacles a la seva migració en el mosaic cel·lular de la massa.

Els nòduls manifesten tendències arquitecturals diferents. En els que s'han estudiat l'orientació predominant era la centrípeta, és a dir, la dendrita apical dirigida vers el centre del nòdul i l'axó en direcció variable, però en els nòduls més grans aquesta tendència no es pot reconèixer i més bé podria ésser la centrífuga (dendrita apical vers la perifèria del nòdul) la predominant. Malgrat aquests trets bàsics de la MES, les seves neurones romanen orientades capriciosament en una gran part.

G. Comparació amb la patologia humana

Les anomalies bàsiques que la radiació provoca en el cervell embrionari de la rata es poden trobar també en diverses malalties que afecten a l'home.

Aquestes alteracions bàsiques (heterotopies subcorticals, persistència de l'estructura columnar, presència de neurones piramidals invertides o mal orientades, irregularitats nodulars en les capes superiors de l'escorça, anormalitats en la laminació del còrtex) s'han descrit aïllades o agrupades en les següents malformacions:

- Lisencefalia - Agiria (Jellinger et al 1976, Ferrer et al 1977, Larroche 1977, Caviness et al 1979).
- Microgíria (Hanaway et al 1969, Williams et al 1976, Larroche 1977, Caviness et al 1979, Fàbregues 1983).
- Malaltia de Zelwéger (Della Giustina et al 1981, Fàbregues 1983).
- Esclerosi tuberosa (Ferrer et al 1984).
- Displasia verrucosa (Grcevic 1967).
- Síndrome de Down (Friede 1975) i altres malformacions (Hallperin et al 1982).

En la microgíria típica el còrtex està reduït de grandària i només conté 4 capes les quals tenen un curs ondulant que imita les circumvolucions del cervell. La

capa I semblant al normal tret de protusions puntuals de les capes inferiors. La II és equivalent a les capes II-III del còrtex normal, de vegades difícilment diferenciable de la I. Conté cèl.lules piramidals amb orientació correcta però amb axons amb moltes col.laterals i que rarament ultrapassen a la capa III. La III és hipocel.lular i les seves cèl.lules estan distribuïdes en grumolls intercalats amb àrees sense cèl.lules. Aquesta zona es creu que representa les restes de la capa IV i part de la V i III de l'escorça normal, les quals per motius variables han sofert una necrosis laminar un cop finalitzats els processos migratoris al còrtex (Richman et al 1974, Caviness et al 1979). La capa IV microgírica té menys elements que la II i són bàsicament piràmides i cèl.lules multiformes, equivalents a la capa VI i part de la V, bastants de les quals són malorientades, horitzontalitzades o obliquades, de manera que la seva dendrita apical fa contacte amb un nombre major d'aferències talàmiques (Caviness et al 1979). Ocasionalment aquesta capa té elements cel.lulars agrupats en nòduls o columnes. Es frequent, però, trobar que el còrtex microgíric no té aquesta laminació tan clara i això pot observar-se en graus variables.

En la lisencefalia la superfície de l'escorça és llisa. ~~oté poc solcs~~ Es troben sovint nòduls heterotòpics subcorticals de gruix variable i una tendència ocasional de l'escorça a l'estructura columnar (Larroche 1977). El còrtex té també 4 capes, dues hipocel.lulars (la I o marginal, normal o més gruixuda i la III amb una escara glial post-lesional menor que en la microgiria) i dues cel.lulars, la II equivalent a les capes V i VI del còrtex normal (Ferrer et al 1977, Caviness et al 1979) i la IV que es comparable a les II, III i IV de l'escorça normal, barrejades entre sí. Es creu que en aquest cas el procés lesional tindria que ocórrer quan només les neurones de les capes V, VI haurien completat la seva migració, i que aquest s'interrompia per un "obstacle laminar" (la resta del qual es la capa III agírica) i les neurones de generació més tardana (II a IV) s'acumularien per sota. Amb Golgi, Ferrer et al (1977) ha vist que en el terç extrem de la capa II es troben sovint piràmides invertides, amb dendrites basilaris que viatjen per la capa I i axó sempre descendent, mentre que en la capa IV l'orientació es normal però les seves dendrites apicals rarament ultrapassen la capa III agírica.

En la malaltia de Zelweger o síndrome cerebro-hepato-renal, es troben també anomalies en l'arquitectura de l'escorça i heteròpies neuronals. La laminació del còrtex pot estar lleugerament o completament perduda dependent dels llocs, hi ha una tendència a la disposició columnar neuronal i en la substància blanca sub-

cortical i cerebelosa es troben múltiples neurones ectòpiques aïllades o en grups. L'estudi amb mètode de Golgi d'aquestes heterotòpies (Della Giustina et al 1981) evidencia que poden estar disposades en forma de columnes de neurones piramidals amb la dendrita apical ascendent i que les nòduls contenen piràmides mitjanes i grans amb dendrita apical orientada anormalment i de forma atípica. Es creu que la causa d'aquestes alteracions pot romandre en defectes de les fibres gials radials o de l'afinitat entre les mateixes i les neurones, el que provocaria una dificultat en la migració cel.lular que faria que les neurones s'aturessin a diferents nivells en la seva ascensió al còrtex, i per altra part es pensa que també hi podria intervenir algun metabolit tòxic que lesionés les cèl.lules del cervell en formació (Della Giustina et al 1981).

En les tuberositats corticals de l'esclerosi tuberosa s'observa també una pèrdua de l'estratificació en làmines i de la organització vertical neuronal normal, amb piràmides malorientades, maldistribuides, les dendrites apicals d'aquestes piràmides segueixen trajectes aberrants. S'observa a més una gliosis marcada i cèl.lules gegants l'origen de les quals és difícil de saber. Les alteracions més marcades s'aprecien en les parts mitja i profunda dels tubers on es troben neurones piramidals petites i mitjanes junt amb un increment de cèl.lules estrellades. Es creu que aquesta malaltia es produeix per un defecte global de la migració neuronal focalment accentuat. (Ferrer et al 1984).

La displasia verrucosa del còrtex cerebral consisteix en una malformació focal o multifocal de les tres capes superiors de l'escorça, que contenen petits nòduls superficials o intracorticals barrejats amb àrees de polimicrogiria (Grcevic et al 1961). Els nòduls contenen neurones de diversos tipus amb una orientació defici-tària. La causa d'aquesta malformació no es coneix, però Dvořák et al (1978) varen poder reproduir experimentalment alteracions semblants amb el seu model de congelació per contacte que provoca una necrosi de la placa cortical incipient la qual és travessada per les neurones destinades a les capes superiors del còrtex, però sense poder assolir l'orientació normal.

En la síndrome de Down s'observa una anormal persistència de l'estructura columnar (Friede 1975) apart d'una disminució de les espines dendrítiques (Fàbregues 1983), patró que també pot observar-se en altres malalties i malformacions (Hallperin et al 1982).

En resum, les alteracions induïdes per la irradiació i altres agents experimentals ens serveixen per entendre millor els fenòmens observats en patologia humana, la majoria dels quals només s'ens mostren en el seu aspecte definitiu, quan ja és molt difícil averiguar com s'han produït i per tant, de quines maneres es podrien corregir o evitar.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1 La irradiació de la rata en dies embrionaris diferents dona lloc a alteracions de la migració i organització neuronal que varien segons el dia de la irradiació. Moltes d'aquestes alteracions se semblen a les que poden ésser trobades en patologia humana, el que fa que l'aplicació d'aquest model experimental sigui útil per entendre millor aquests processos i les seves alteracions en l'home.

2. Es varen administrar 200 rads a rates Sprague-Dawley en els dies embrionaris 14, 16 i 18 i els cervells dels animals es van analitzar en edats diferents amb tincions habituals (hematoxilina-eosina) i amb el Mètode de Golgi per determinar la forma i organització neuronal dels mateixos. Els resultats es van comparar amb animals control no irradiats d'edats semblants. A més es va injectar timidina tritiada en cadascun d'aquests grups en dies diferents per estudiar la seqüència de migració neuronal.

3. La irradiació en el dia embrionari 14 (ED 14) dona lloc a necrosis de la zona germinal i disminució important del gruix de la paret de la vesícula cerebral. El material necròtic és fagocitat per macròfags que poden ser vistos a les 48 hores de la irradiació.

4. La irradiació en ED 14 dona origen poc més tard a zones germinals ectòpiques o rosetes, les quals tenen cèl·lules immatures multipotencials que es disposen radialment deixant o no un centre acel·lular i se situen entre la placa cortical i el ventricle, pel mig dels feixos de substància blanca. En ED 22 es troben escampades per molts punts de la regió subcortical. Amb la maduració les rosetes desapareixen completament.

5. A més, la irradiació en ED 14 dona lloc a l'aparició de masses ectòpiques subcorticals de neurones (MES). Les MES arriben a tenir una grandària que iguala la del còrtex i se situa sota la SB del cos callós i per sobre del ventricle lateral, l'hipocamp i l'estriat. Aquestes masses son més grans en la part més anterior del cervell de la rata.

6. Les rosetes són el centre germinal de la MES. Les neurones joves originades en les rosetes, en no poder fer servir les guies destinades per a la migració cel·lular des de la capa ventricular, es desplacen desordenadament fins a les regions subcorticals on donen lloc a les masses.

7. Les masses ectòpiques tenen una estructura desordenada, però es poden distingir una zona profunda uniformement desorganitzada i zones nodulars superficials de gruix i nombre variable. La forma en que aquests nòduls s'originen des de rosetes veïnes suggereix que les neurones es van col·locant simplement per aposició d'una sobre l'altra a mesura que van arribant.

8. Hi han divergències en la literatura envers si les rosetes donen origen també a les cèl·lules de l'escorça. Nosaltres creiem que poden contribuir-hi originant sobre tot algunes neurones amb orientació deficitària, però no podem entendre com múltiples centres germinals independents i en situació ectòpica són capaços de donar un còrtex amb una laminació pràcticament normal, fet del que creiem son responsables les cèl·lules supervivents de la capa germinal de la situació periventricular normal.

9. Les neurones originades en les rosetes migren desordenadament i ho fan vorejant feixos d'axons tàlem-corticals que ja han arribat a la zona i possiblement envoltant els vasos sanguinis que trobin en el seu camí.

10. Amb mètode de Golgi es demostra que la majoria de neurones de la MES tenen en ED 22 la seva dendrita apical dirigida vers el còrtex, arribant alguna fins a la vora de la capa I, amb la que no s'ha pogut demostrar, però, cap contacte. En PD 5 hi han poques neurones de la MES amb dendrita apical que arribi fins al còrtex i les que ho fan només poden seguir-se fins a les capes VI-V. En PD 45 cap neurona de la MES emet una dendrita apical que arribi fins a l'escorça.

11. La maduració de les neurones de la MES es fa de forma retrassada respecte a les del còrtex normal. Al final del període estudiat en aquest treball (PD

45) moltes tenen encara trets d'immaturitat com varicositats dendrítiques fet que ja no s'observa en les neurones del còrtex d'orientació normal. Això pot ésser degut a que les neurones de la MES tenen un origen més tardà o, més possiblement, a la manca d'un substrat apropiat per a la seva maduració (connexions apropiades amb les capes veïnes, la capa I, etc.).

12. La majoria de neurones de la MES tenen forma piramidal i un nombre variable d'espines dendrítiques, menor, però, que les cèl·lules de l'escorça. Les piràmides de la MES són semblants a les normals excepte per l'orientació erràtica del soma i les seves prolongacions, i la seva grandària compren les variacions trobades en l'escorça. Això també és vàlid per a les altres formes cel·lulars trobades (estrellades, bipolars, poligonals o polimorfes). Al igual que en el "reeler" les neurones piramidals de la MES poden tenir un axó que surt de la dendrita apical.

13. Aquests fets recolcen l'hipòtesi de que la forma neuronal ve condicionada per factors íntrínsecs a la cèl·lula, essent les seves prolongacions, tant l'axó com les dendrites basilar i apical dependents de l'ambient en el que la cèl·lula es desenvolupa. La suggerència de Marín-Padilla (1982) de que el contacte precoç de la dendrita apical amb la capa I intervé d'alguna manera en la modelació de la forma piramidal no sembla estar d'acord amb les troballes presents.

14. La MES té connexions ja des d'un principi amb la SB veïna i l'escorça, i aquestes es mantenen al llarg de la seva maduració. Les connexions són principalment entre les parts profundes del còrtex i la part superficial de la massa així com entre la SB i totes les parts de la MES. Els axons que arriben fins a les parts més altes de l'escorça no provenen de la MES sino de la SB. Dins de la MES s'observen contactes axodendrítics entre els seus elements.

15. L'ordenació neuronal dins la MES no segueix un plan definible clar i varia d'una part a l'altra. No obstant s'ha trobat que al voltant d'un 50 o/o de les seves neurones piramidals se situen amb el soma i la dendrita apical en direcció invertida, és a dir, cap el ventricle i allunyant-se de la SB, éssent això més manifest en les parts superior i mitja de la massa. Les neurones amb DAp ascendent són minoria i es troben sobre tot en la part mitja i inferior de la MES. Les neurones

situades més externament en la massa adapten les seves prolongacions al curs dels feixos de SB, independentment de la direcció inicial del soma. En les nòduls s'observa sovint una majoria de neurones que envien la DAp al centre del mateix.

16. Aquests fets i d'altres observats en diferents models experimentals (transplantaments de regions de cervell a altres i en algunes mutacions com el "reeler") suggereixen les següents hipòtesis:

- a) Un factor orientador important de les neurones immatures és la presència de feixos d'axons al seu voltant, el que sembla induir que la dendrita apical i les altres prolongacions es disposin de la manera que puguin fer més contactes amb ells i que habitualment s'aconsegueix situant-se paral·lelament als mateixos.
- b) Les neurones situades en l'interior de la MES adopten en general una disposició invertida, que és independent molts cops de cap factor ambiental recognoscible. Dues explicacions poden ésser suggerides:
 - I — Les neurones mantenen l'orientació bàsica amb la que realitzen la seva migració (en aquest cas des de les rosetes de la substància blanca fins al ventricle).
 - II — Aquesta orientació és afavorida pel gran nombre d'axons que es veuen en la part profunda de la MES en PD 5, essent més pobres en fibres les parts superiors sota la substància blanca.
- c) Les neurones situades en els grups nodulars sense feixos d'axons en el seu interior tendeixen a orientar-se centrípetament, és a dir amb la dendrita apical i soma vers el centre del nòdul. Aquesta disposició no és tan clara en els nòduls més grans.

17. L'estudi amb timidina tritiada demostra que el patró de la massa ectòpica subcortical no segueix cap gradient recognoscible, el que és ben diferent del procés ordenat que es troba en altres estructures nuclears com el tàlem o l'estriat.

18. Els efectes de l'irradiació en ED 14 sobre el neocòrtex son apreciables:
- a) Disminució del gruix del còrtex i maduració endarrerida respecte als controls.

- b) Presència d'alteracions en l'orientació i prolongacions de les neurones de les capes II-III, les quals tenen dendrites apicals normalment bifurcades i obliquades i presenten en conjunt un aspecte ondulat en els talls amb H&E.
- c) Aparició en les capes profundes del còrtex de neurones piramidals grans i petites amb soma i dendrita apical invertits i dirigits vers la SB i/o a la massa ectòpica subcortical amb la que sovint estableixen contactes. Aquestes neurones tenen encara trets d'immaturitat, en tant que les ben orientades ja els han perdut, el que suggereix que el seu origen és més tardà o que la manca de connexions adients endarrereixen el seu desenvolupament.

19. La irradiació en ED 16 dona lloc a una gran desestructuració de l'escorça però es poden trobar la majoria de les neurones piramidals grans en la part profunda de la mateixa i amb orientació correcta. Altrament es poden reconèixer petits nòduls intracorticals alternant amb àrees hipocel·lulars i grups de neurones que semblen no haver aturat la seva migració.

20. La irradiació en ED 18 produeix alteracions únicament en les capes superiors, que tenen aspecte ondulat, nòduls intracorticals i orientació erràtica de moltes de les seves neurones. En aquest dia no es formen masses ectòpiques mentre que en ED 16son de mínima grandària.

21. Amb autoradiografia amb timidina tritiada es demostra que el patró migració en el còrtex no està alterat i romà DINS-FORA com normalment. La diferenciació neuronal en l'escorça es fa també seguint un gradient similar com es demostra amb el mètode de Golgi. Aquests punts suggereixen que la diferenciació, migració i organització neuronal son processos independents.

22. La irradiació en ED 14 i ED 16 dona lloc a alteracions puntuals en l'estructura de l'hipocamp, principalment centrades en les regions CA 1 i CA 3 del stratum pyramidale de la banya d'Ammon.

BIBLIOGRAFIA

- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* (1965 a) 124: 319-336.
- Altman J, Das GD. Postnatal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* (1965 b) 207:953-956.
- Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions. *J Comp Neurol* (1966) 126 337-390.
- Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis.III. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J Comp Neurol* (1969 a) 136 269-293.
- Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* (1969 b) 137: 433-458.
- Altman J, Bayer SA. Development of the diencephalon in the rat. IV. Quantitative study of the time of origin of neurons and the internuclear chronological gradients in the thalamus. *J Comp Neurol* (1979 a) 188: 455-472.
- Altman J, Bayer SA. Development of the diencephalon in the rat. V. Thymidine-radiographic observations on internuclear and intranuclear gradients in the thalamus. *J Comp Neurol* (1979 b) 188: 473-500.
- Altman J, Bayer SA. Development of the diencephalon in the rat. VI. Re-evaluation of the embryonic development of the thalamus on the basis of thymidine-radiographic datings. *J Comp Neurol* (1979 c) 188: 501-524.
- Angevine JB Jr. Time of neuronal origin in the hippocampal region. *Exp Neurol* (1965) Suppl 2, pp 1-70.
- Angevine JB Jr. Time of neuron origin in the diencephalon of the mouse. An autoradiographic study. *J Comp Neurol* (1970) 139: 129-188.
- Angevine JB Jr, Mc Connell JA. Time of origin of striatal neurons in the mouse. *Anat Rec* (1974) 178: 300.
- Angevine JB Jr, Sidman RL. Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature* (1961) 192: 766-768.

- Aronin N, Cooper PE, Lorenz LJ, Bird ED, Sagar SM, Leemon SE, Martin JB. Somatostatin is increased in the basal ganglia in Huntington disease. *Ann Neurol* (1983) 13: 519-526.
- Asanuma H. Recent developments in the study of the columnar arrangement of neurons within the motor cortex. *Physiol Rev* (1975) 55: 143-156.
- Aström KE. On the early development of the isocortex in fetal sheep. En: Bernhard CG, Schädé JP, eds. *Developmental neurology. Progress in Brain Research. Vol 26*, pp 1-59. Elsevier, Amsterdam (1967).
- Barón Maldonado M. Organización funcional de la capa I de la corteza cerebral. Células de Cajal. *An Ins Farm Esp* (1976) XXII: 23-240.
- Bayer S. Development of the hippocampal region in the rat. I. Neurogenesis examined with tritiated-thymidine autoradiography. *J Comp Neurol* (1980a) 190: 87-114.
- Bayer S. Development of the hippocampal region in the rat. II. Morphogenesis during embryonic and early postnatal life. *J Comp Neurol* (1980 b) 190: 115-134.
- Bayer S, Altman J. Hippocampal development in the rat: cytogenesis and morphogenesis examined with autoradiography and low-level X-irradiation. *J Comp Neurol* (1974) 158: 55-80.
- Berry M, Rogers AW. Migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex. *J Anat* (1965) 99: 691-709.
- Boulder Committee. Embryonic vertebrate central nervous system revised terminology. *Anat Rec* (1970) 166: 257-262.
- Braak H, Braak E. Neuronal types in the striatum of man. *Anat Embryol*(1982) 164: 319-342.
- Bradford R, Parnavelas JG, Lieberman AR. Neurons in layer I of the developing occipital cortex of the rat. *J Comp Neurol* (1977) 176: 121-132.
- Brand S, Rakic P. Genesis of the primate neostriatum: H3-Thymidine autoradiographic analysis of the time of neuron origin in the rhesus monkey. *Neuroscience* (1979) 4: 767-778.
- Brodal A. *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. 3rd edition. Oxford University Press. New York, 1981.
- Bunney BS, Aghajanian GK. The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. *Brain Res* (1976) 177: 423-435.

- Calabresi P, Parks RE Jr. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. En : Goodman Gilman, Goodman i Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 6th edition. pp 1280-1281. Mc Millan Publishing Co Inc, New York, 1980.
- Carlson JG. Immediate effects on division, morphology and viability of the cell. En: Hollaender A, ed. Radiation biology, vol I, part II, pp 763-824, Mc Graw-Hill, New York, 1954.
- Cavanagh JB, Lewis PD. Perfusion-fixation, colchicine and mitotic activity in the adult rat brain. *J Anat*(1969 104: 341-350.
- Caviness VS Jr. Neocortical histogenesis in normal and reeler mice A developmental study based upon H3-Thymidine autoradiography. *Dev Brain Res* (1982) 4 293-302.
- Caviness VS Jr, Rakic P. Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice. *Ann Rev Neurosci* (1978) 1: 297-326.
- Caviness VS Jr, Sidman RL. Time of origin of corresponding cell classes in the cerebral cortex of normal and reeler mutant mice. An autoradiographic analysis. *J Comp Neurol* (1973) 148: 141-152.
- Caviness VS Jr, Williams RS. Cellular pathology of developing human cortex. En: Katzman R, ed. Congenital and acquired cognitive disorders. pp 69-87. Raven Press, New York, 1979.
- Chronister RB, Farnell KE, Marco LA, White LE Jr. The rodent neostriatum: A Golgi analysis. *Brain Res* (1976) 108: 37-46.
- Colonnier M. The electron-microscopic analysis of the neuronal organization of the vertebral cortex. En: Schmitt FO, Worden FG et al, eds. The organization of the cerebral cortex. pp 125-152. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Conel JL. Postnatal development of the human cerebral cortex. Vol I-VIII. Harvard University Press. Cambridge. Mass, 1939, 1941, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967.
- Creps ES. Time of neuron origin in preoptic and septal areas of the mouse: An autoradiographic study. *J Comp Neurol* (1974) 157: 161-244.
- Crosby EC, Schitzlein HN. Comparative correlative neuroanatomy of the vertebrate telencephalon. Mc Millan Publishing Co. New York, 1982.
- D'Agostino AN, Brizzee KR. Radiation necrosis and repair in rat fetal cerebral hemisphere. *Arch Neurol* (1966) 15: 615-628.

- D'Amato CJ. Regeneration and recovery in the fetal nervous system after radiation injury. *Exp Neurol* (1982) 76: 457-467.
- D'Amato CJ, Hicks SP. Effects of low levels of ionizing radiation on the developing cerebral cortex of the rat. *Neurology* (1965) 15: 1104-1116.
- Das GD, Altman J.. Postnatal neurogenesis in the caudate nucleus and nucleus accumbens septi in the rat. *Brain Res* (1970) 21: 122-127.
- Dekaban AS. Effects of X-radiation on mouse fetus during gestation: emphasis on distribution of cerebral lesion. Part II. *J Nucl Med* (1969) 10: 68-77
- Della Giustina E, Goffinet AM, Landrieu P, Lyon G. A Golgi study of the brain malformation in Zellweger's cerebro hepatorenal disease. *Acta Neuropath* (1981) 55: 23-28.
- Diamond IT, Hall WC.. Evolution of neocortex. *Science* (1969) 164: 251-262 .
- Di Figlia M, Pasik P, Pasik T. A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Res* (1976) 114: 245-256.
- Di Figlia M, Pasik P, Pasik T. Early postnatal development of the monkey neostriatum: A Golgi an ultrastructural study. *J Comp Neurol* (1980) 190;303-331.
- Dimova R, Vuillet J, Seite R. Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neuroscience* (1980) 5: 1581-1596.
- Donoso JA, Norton S. The pyramidal neuron in cerebral cortex following prenatal X-irradiation. *Neuro Tox* (1982) 3 72-84.
- Dvořák K, Feit J. Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats..Contributions to the problem of morphological development and developmental period of cerebral microgyria. *Acta Neuropath* (1977) 38: 203-212.
- Dvořák K, Feit J, Juránková Z. Experimentally induced focal microgyria and status verrucosus deformis in rats. Pathogenesis and interrelation histological and autoradiographical study. *Acta Neuropath* (1978) 44: 121-129.
- Easter SS.. Lifelong neurogenesis. *Trends in Neurosciences* (1984) 7: 106-109.
- Eayrs JE, Goodhead B. Postnatal development of the cerebral cortex in the rat. *J Anat* (1959) 93: 385-402.
- Fabregues I. Estudio de la histogénesis de las alteraciones citoarquitectónicas de la corteza humana. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona.. Facultad de Medicina. 1983.

- Falconer DS. Two new mutants "trembler" and "reeler" with neurological actions in the house mouse (*Mus musculus*). *J Genet* (1951) 50: 192-201.
- Fentress JC, Stanfield BB, Cowan WM. Observations on the development of the striatum in mice and rats. *Anat Embryol* (1981) 163: 275-298.
- Ferrer I. Contribución a la morfogénesis postnatal del córtex sensorimotor y nervio óptico. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona 1978.
- Ferrer I, Fábregues I, Palacios G. An autoradiographic study of methyl-azoxy-methanol-acetate-induced cortical malformation. *Acta Neuropathol* (1982) 57: 313-315.
- Ferrer I, Fábregues I, Coll J, Ribalta T, Rives A. Tuberos sclerosis: A Golgi study of cortical tuber. *Clin Neuropath* (1984) 3: 47-51.
- Ferrer I, Fernández Alvarez E. Lisencefalia: Agiria. Un estudio con método de Golgi. *J Neurol Sci* (1977) 34: 109-120.
- Ferrer I, Martínez-Matos JA.. Development of non-pyramidal neurons in the rat sensorymotor cortex during the fetal and early postnatal periods. *J Hirnforsch* (1981) 22: 555-562.
- Filimonoff IN. A rational subdivision of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychol* (1947) 58: 296-311.
- Fox MW, Inman OR, Himwich WA. The postnatal development of neocortical neurons in the dog. *J Comp Neurol* (1966) 127: 199-206.
- Friede RL. Developmental neuropathology. Springer Verlag. Wien, 1975.
- Fujita S, Horii M, Tanimura T, Nishimura H. H3-Thymidine autoradiographic studies on cytokinetic responses to X-ray irradiation and Thio-TEPA in the neural tube of mouse embryos. *Anat Rec* (1964) 149: 37-48.
- Gilbert CD, Kelly JP. The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. *J Comp Neurol* (1975) 163: 81-106.
- Goldman PS, Nauta WJH. Columnar distribution of cortico-cortical fibers in the frontal association, limbic, and motor cortex of the developing rhesus monkey. *Brain Res* (1977) 122: 393-413.
- Goldstein L, Murphy DP. Etiology of ill-health of children born after maternal pelvic irradiation. II Defective children born after postconception pelvic irradiation. *Am J Roentgenol & Rad Ther* (1929) 22: 322-331.

- Grcevic N, Robert C. Verrucose dysplasia of the cerebral cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* (1961) 20: 399-411.
- Haddad RK, Rabe A, Laqueur GL, Spatz M, Valsamis MP. Intellectual deficit associated with transplacentally induced microcephaly in the rat. *Science* (1969) 163: 88-90.
- Haddad RK, Shek J, Donahue S, Rabe A, Valsamis MP. Golgi observations on the cerebral cortex of rats with MAM acetate induced microcephaly. *J Neuropathol Exp Neurol* (1976) 35: 311.
- Hallperin JJ, Williams RS, Kolodny EH. Microcephaly vera, progressive motor neuron disease and nigral degeneration. *Neurology* (1982) 32: 317-320.
- Hanaway J, Lee SI, Netsk MG. Pachygyria: relation of findings to modern embryological concepts. *Neurology* (1968) 18: 791-799.
- Herkenham, M. Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science* (1980) 207: 532-535.
- Hicks SP, D'Amato CJ. Effects of ionizing radiations on mammalian development. En: Woollam DHM, ed: *Advances in teratology*, pp 196-266. Logos Press Ltd, London, 1966.
- Hicks SP, D'Amato CJ. Cell migrations to the isocortex in the rat. *Anat Rec* (1968) 160: 619-634.
- Hicks SP, D'Amato CJ. Effects of ionizing radiation on developing brain and behavior. En: Gottlieb G, ed. *Studies on the development of behavior and the nervous system. Early influences.* pp 35-72. Academic Press Inc, New York 1978.
- Hicks SP, D'Amato CJ. Effects of radiation on development, especially of the nervous system. *Am J Forensic Med Path* (1980) 1: 309-317.
- Hicks SP, D'Amato CJ, Coy MC, O'Brien ED, Thurston JM, Jofte DL. Migrating cells in the developing central nervous system studied by their radiosensitivity and tritiated thymidine uptake. En: *Fundamental aspects of radiosensitivity*, pp 246-261. Brookhaven Symposium in biology, n 14. Upton, New York, 1961.

- Hicks SP, D'Amato CJ, Lowe MJ. The development of the mammalian nervous system. I. Malformations of the brain, especially cerebral cortex, induced by radiation. II. Some mechanisms of the malformations of the cortex. *J Comp Neurol* (1959) 113: 435-469.
- Hinds JW. Autoradiographic study of histogenesis in the mouse olfactory bulb. I. Time of origin of neurons and neuroglia. *J Comp Neurol* (1968) 134: 287-304.
- Hines M. Studies in the growth and differentiation of the telencephalon in man. The fissura hippocampi. *J Comp Neurol*(1922) 34: 73-171.
- His W. Die Entwicklung des Menschlichen Gehirns während der ersten Monate. pp 176-179. Hirzel, Leipzig, 1904.
- Howard A, Pelc SR. Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity* (1953) 6: 261-273.
- Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* (1962) 160: 106-154.
- Hubel DH, Wiesel TN. Shape and arrangement of columns in the cat's striate cortex. *J Physiol* (1963) 165: 559-568.
- Hubel DH, Wiesel TN. Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex. *Nature* (1969) 221: 747-750.
- Hubel DH, Wiesel TN. Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *J Comp Neurol* (1972) 146: 421-450.
- Jacobson M. Developmental neurobiology. 2nd edition. Plenum Press, New York-London, 1978.
- Jacobson S, Trojanowski JQ. The cells of origin of the corpus callosum in rat, cat and rhesus monkey. *Brain Res* (1974) 74: 149-155.
- Jacobson S, Trojanowski JQ. Corticothalamic neurons and thalamocortical terminal fields: an investigation in rat using horseradish peroxidase and autoradiography. *Brain Res* (1975) 85: 385-401.
- Jaeger CB, Lund RD. Transplantation of embryonic occipital cortex to the brain of newborn rats: A Golgi study of mature and developing transplants. *J Comp Neurol* (1981) 200: 213-230.
- Jellinguer K, Rett A. Agyria-Pachygyria (lissencephaly syndrome). *Neuropediatric* (1976) 7: 66-91.

- Jensen KF, Altman J. Radiosensitivity of the granule cell line and other cell types of the immature rat cerebellar cortex. *Exp Neurol* (1982) 77: 113-128.
- Job TT, Leibold GJ Jr, Fitzmaurice HA. Biological effects of roentgen rays. The determination of critical periods in mammalian development with X-rays. *Am J Anat* (1935) 56: 97-117.
- Jones EG. Anatomy of cerebral cortex: columnar input-output organization. En: Schmitt FO, Worden FG et al, eds. *The organization of the cerebral cortex*, pp 199-236. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Jones EG, Burton H. Areal differences in the laminar distribution of thalamic inputs in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol* (1976) 168: 197-248.
- Jones EG, Valentino KL, Fleshman JW Jr. Adjustment of connectivity in rat neocortex after destruction of precursor cells of layers II-IV. *Developmental Brain Res* (1982) 2: 425-431.
- Jones EG, Wise SP. Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol* (1977) 175: 391-438.
- Jones M, Mickelsen M, Yang N. Methylazoxymethanol neurotoxicity. *Progress in neuropathology*, vol II, pp 91-114. Grunne&Stratton, New York, 1973.
- Johnston MV, Coyle JT. Histological and neurochemical effects of fetal treatment with MAM on cat neocortex in adulthood. *Brain Res* (1979) 170: 135-154.
- Johnston MV, Coyle JT. Cytotoxic lesions and the development of transmitter systems. *Trends in Neurosciences* (1982) 5: 153-156.
- Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* (1977) 197: 1092-1094.
- Kasubuchi Y..Cytosine arabinoside induced microcephaly in mice. *Brain nerve (domestic edition)* (1976) 28: 1101-1141.
- Kemp JM. Observations on the caudate nucleus of the cat impregnated with the Golgi method. *Brain Res* (1968) 11. 467-470.
- Killackey H, Ebner F. Convergent projection of three separate thalamic nuclei on to a single cortical area. *Science* (1973) 179: 283-285.
- Koellicker A. *Handbuch der Gewebelhre des Menschen. Nervousystem des Menschen und der Thiere*, pp 409. Engelman, Leipzig, 1896.

- König N, Roch G, Marty R. The onset of synaptogenesis in rat temporal cortex. *Z Anat Entwickl-Gesch* (1975) 148: 73-87.
- König N, Valat J, Fulcrand J, Marty R. The time of origin of Cajal-Retzius cells in the rat temporal cortex. An autoradiographic study. *Neurosciences letter* (1977) 4: 21-26.
- Kristt DA, Molliver ME. Synapses in the newborn rat cerebral cortex; a quantitative ultrastructural study. *Brain Res* (1976) 108: 180-186.
- Landrieu P, Goffinet A. Inverted pyramidal neurons and their axons in the neocortex of reeler mutant mice. *Cell Tissue Res* (1981) 218: 293-301.
- Langman JR, Guerrant R, Freeman B. Behavior of neuroepithelial cells. *J Comp Neurol* (1966) 127: 399-412.
- Larroche JC. Cytoarchitectonic abnormalities (abnormalities of cell migration) En : Vinken PJ and Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, vol 30. pp 474-506. North-Holland. Amsterdam, 1977.
- Larroche JC. The marginal layer in the neocortex of a seven week-old human embryo. *Anat Embryol* (1981) 162: 301-312.
- Levitt P, Rakic P. Immunoperoxidase localization of glial fibrillary acid protein in radial glial cells and astrocytes of the developing rhesus monkey brain. *J Comp Neurol* (1980) 193: 815-840.
- Le Vay S, Gilbert CD. Laminal patterns of geniculocortical projection in the rat. *Brain Res* (1976) 113: 1-19.
- Le Vay S, Stryker MP, Shatz CJ. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: A quantitative study. *J Comp Neurol* (1978) 179 : 223-244.
- Le Vay S, Wiesel TN, Hubel DH. The postnatal development and plasticity of ocular-dominance columns in monkey. En: Schmitt FO, Worden FG et al, eds.. *The organization of the cerebral cortex*, pp 29-45. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Lidov HGW, Molliver ME. The structure of cerebral cortex in the rat following prenatal administration of 6-hydroxydopamine. *Dev Brain Res* (1982) 3: 81-108.
- Lorente de Nó, R. La corteza cerebral del ratón (Primera contribución. La corteza acústica. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* (1922) 20: 41-78.

- Lorente de Nó, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. I. The area entorrhinalis. *J Psychol Neurol* (1933) 45: 381-438.
- Lorente de Nó, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol* (1934) 46: 113-177.
- Lorente de Nó, R. Cerebral cortex: Architectonics, intracortical connections. En: Fulton JF, ed. *Physiology of the Nervous System*. pp 288-313. 2nd edition. New York. Oxford University Press, 1938.
- Lowell KL, Jones MZ. Partial external germinal layer regeneration in the cerebellum following MAM administration. Effects on Purkinje cell dendritic spines. *J Neuropath Exp Neurol* (1980) 37: 541.
- Lund JS, Lund RD, Hendrickson AE, Bunt AH, Fuchs AF. The origin of efferent pathways from the visual cortex, area 17, of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* (1975) 164 : 287-304.
- Lund JS. Intrinsic organization of the primate visual cortex, area 17, as seen in Golgi preparations. En : Schmitt FO, Worden FG et al, eds. *The organization of the cerebral cortex*, pp 105-124. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Lund RD, Mustari MT. Development of the geniculocortical pathway in rats. *J Comp Neurol* (1977) 172. 172:647-686.
- Macchi, G. The ontogenetic development of the olfactory telencephalon in man. *J Comp Neurol* (1951) 95: 245-305.
- Marco LA, Copack P, Edelson AM, Gilman S. Intrinsic connections of caudate neurons. I. Locally evoked field potentials and extracellular unitary activity. *Brain Res* (1973) 53: 291-305.
- Marín-Padilla, M. Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex. A Golgi study. I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Res* (1970) 23: 167-183.
- Marín-Padilla, M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization. *Z Anat Entwickl Gesch* (1971) 134: 117-145.
- Marín-Padilla, M. Prenatal ontogenetic history of the principle neurons of the neocortex of the cat (*Felis Domestica*). A Golgi study. II. Developmental differences and their significance. *Z Anat Entwickl Gesch* (1972) 136: 125-142.

- Marín-Padilla M. Dual origin of the mammalian neocortex and evolution of the cortical plate. *Anat Embryol* (1978) 152 : 109-126.
- Marín-Padilla M, Marín-Padilla TM. Origin, prenatal development and structural organization of layer I of the human cerebral (motor) cortex. A Golgi study. *Anat Embryol* (1982) 164 : 161-206.
- Matsumoto H, Spatz M, Laquer GL. Quantitative changes with the age in the DNA content of methylazoxymethanol-induced microcephalic rat brain. *J Neurochem* (1972) 19 : 297-306.
- Mc Allister JP, Das GD. Neurogenesis in the epithalamus, dorsal thalamus and ventral thalamus of the rat: An autoradiographic and cytological study. *J Comp Neurol* (1972) 172 : 647-686.
- Messier PE, Auclair C. Effect of cytochalasin B on interkinetic nuclear migration in the chick embryo. *Dev Biol* (1974) 36: 218-223.
- Molliver ME, Kostovic I, Van der Loos H. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res* (1973) 50 : 403-407.
- Morest DK. A study of neurogenesis in the forebrain of opossum pouch young. *Z Anat Entwickl Gesch* (1970) 130 . 265-305.
- Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* (1957) 20 : 408-434.
- Mountcastle VB. An organizing principle for cerebral function: The unit module and the distributed system. En: Schmitt FO, Worden FG, eds. *The neurosciences. 4th study orgram*, pp 21-42. MIT Press. Cambridge, Mass, 1979.
- Noback CR, Purpura DP. Postnatal ontogenesis of neurons in cat neocortex. *J Comp Neurol* (1961) 117 : 291-307.
- Nowakowski RS, Rakic P. The mode of migration of neurons to the hippocampus. A Golgi and electron microscopical analysis in foetal rhesus monkey. *J Neurocytol* (1979) 8 : 697-718.
- Parnavelas JG, Chatzissavidou A, Burne RA. Subcortical projections to layer I of the visual cortex, area 17, of the rat. *Exp Brain Res* (1981) 41 : 184-187.
- Peters A, Feldman M. The cortical plate and molecular layer of the late rat fetus. *Z Anat Entwickl Gesch* (1973) 141 : 3-37.
- Pinto-Lord C, Caviness VS Jr. Determinants of cell shape and orientation: a comparative Golgi analysis of cell-axon interrelationships in the developing neocortex of normal and reeler mice. *J Comp Neurol* (1979) 187 : 49-70.

- Pinto-Lord C, Evrard P, Caviness VS Jr. Obstructed neuronal migration along radial glial fibers in the neocortex of the reeler mouse: A Golgi-EM analysis. *Dev Brain Res* (1982) 4 : 379-393.
- Raedler A, Sievers J. Light and electron microscopical studies on specific cells of the marginal zone in the developing rat cerebral cortex. *Anat Embryol* (1976) 149 : 173-181.
- Raedler E, Raedler A. Autoradiographic study of early neurogenesis in rat neocortex. *Anat Embryol* (1978) 154 : 267-284.
- Raedler E, Raedler A, Feldhaus S. Dynamical aspects of neocortical histogenesis in the rat. *Anat Embryol* (1980) 158: 253-269.
- Rakic P. Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res* (1971) 33 : 471-476.
- Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol* (1972) 145 : 61-84.
- Rakic P. Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* (1974) 183 : 425-427.
- Rakic P . Timing of major ontogenetic events in the visual cortex of the rhesus monkey. En: Buchwald NA, Brazier M, eds. *Brain mechanisms in mental retardation.*, pp 3-40. Academic Press, New York, 1975.
- Rakic P . Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature* (1976) 261 : 467-471.
- Rakic P. Genesis of the dorsal geniculate nucleus in the rhesus monkey: Site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *J Comp Neurol* (1977) 176 : 23-52.
- Rakic P Neuronal migration and contact guidance in primate telencephalon. *Postgrad Med J* (1978) 54 : 25-40.
- Rakic P. Developmental events leading to laminar and areal organization of the neocortex. En: Scmitt FO, Worden FG, eds. *The organization of the cerebral cortex*, pp 7-28. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Ramón y Cajal S. Structure de l'écorce cérébrale de quelques mammifères. *La Cellule* (1891) 7 : 125-176.
- Ramón y Cajal S. Estudios sobre la corteza cerebral humana. I Región visual. II. Zona motriz del hombre y mamíferos superiores. *Rev Trim Microg* (1899) tomo IV, n 1.

- Ramón y Cajal S. Estudios sobre la corteza cerebral humana. III. Corteza motriz. Rev Trim Microg (1900 a) tomo V, n 1.
- Ramón y Cajal S. Estructura de la corteza acústica y circunvoluciones de la ínsula. Rev Trim Microg (1900 b) tomo V, n 2,3 y 4.
- Ramón y Cajal S. La corteza olfativa del hombre y de los mamíferos. Rev Trim Microg (1900 c) tomo V, n 4.
- Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Tomo I y II (1911). Edición del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto Ramón y Cajal. 2a. reimpression. Madrid, 1972.
- Retzius G. Über den Bau der Oberflächenschicht der Grosshirnrinde beim Menschen und bei den Säugetieren. Verh Biol Vereins (1981) (Stockholm) 3: 90-103.
- Richman DP, Stewart RM, Caviness VS Jr. Cerebral microgyria in a 27 week fetus. An architectonic and topographic analysis. J Neuropath Exp Neurol (1974) 33 : 374-384.
- Rickmann M, Chronwall BM, Wolff JR. On the development of nonpyramidal neurons and axons outside the cortical plate: The early marginal zone as a pallial anlage. Anat Embryol (1977) 151 : 258-307.
- Rubinstein LJ. Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C. (1972).
- Rudis-Jicinsky J. Experimental investigations with Roentgen rays upon wing tissues. NY Med J (1902) 76 : 850-853.
- Russell LB. X-ray induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns. I. External and gross visceral changes. J Exp Zool (1950) 114 : 545-602.
- Sauer FC. The interkinetic migration of embryonic epithelial nuclei. J Morphol (1936) 6: 1-11.
- Sauer FC. Some factors in the morphogenesis of vertebrate embryonic epithelium. J Morphol (1937) 61 : 563-579.
- Sauer ME, Chittenden AC. Deoxyribonucleic acid content of cell nuclei in the neural tube of the chick embryo: Evidence for intermitotic migration of nuclei. Exp Cell Res (1959) 16 : 1-6.

- Schmitt FO, Worden FG, Adelman G, Dennis SG. The organization of the cerebral cortex. Proceeding of a neurosciences research program colloquium. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Schlessinger AR, Cowan WM, Gottlieb DI. An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. *J Comp Neurol* (1975) 159 : 149-176.
- Schlessinger AR, Cowan WM, Swanson LW. The time of origin of neurons in Ammon's horn and the associated retrohippocampal fields. *Anat Embryol* (1978) 154 : 153-173.
- Schmahl W, Weber L, Kriegel H. X-irradiation of mice in the early fetal period. *Strahlentherapie* (1979) 155 : 347-357.
- Schmechel DE, Rakic P. Arrested proliferation of radial glial cells during midgestation in rhesus monkey. *Nature* (1979 a) 277 : 303-305.
- Schmechel DE, Rakic P. A Golgi study of radial glial cells in developing monkey telencephalon: Morphogenesis and transformation into astrocytes. *Anat Embryol* (1979 b) 156 : 115-152.
- Shimada M, Abe Y, Yamano T, Otha S, Yamazaki S, Ohya N. The pathogenesis of abnormal cytoarchitecture in the cerebral cortex and hippocampus of the mouse treated transplacentally with cytosine arabinoside. *Acta Neuropath* (1982) 58 : 159-167.
- Shimada M, Wakaizumi S, Kasubuchi Y, Kusunoki T. Cytarabine and its effect on cerebellum of suckling mouse. *Arch Neurol* (1975) 32 : 555-559.
- Shing SC. Ectopic neurons in the hippocampus of the postnatal rat exposed to MAM during foetal development. *Acta Neuropath* (1977) 40 : 111-120.
- Shing SC. Deformed dendrites and reduced spine numbers on ectopic neurones in the hippocampus of rats exposed to MAM acetate. *Acta Neuropath* (1980) 49 : 193-199.
- Sidman RL. Cell proliferation, migration and interaction in the developing mammalian nervous system. En: Schmitt FO, ed. The neurosciences, 2nd study program, pp 100-107. The Rockefeller University Press, New York, 1970.
- Sidman RL, Angevine JB. Autoradiographic analysis of time of origin of nuclear versus cortical components of mouse telencephalon. *Anat Rec* (1962) 142: 326.

- Sidman RL, Rakic P. Neuronal migration with special reference to developing human brain: A review. *Brain Res* (1973) 62 : 1-35.
- Smart IHM, Mc Sherry GM. Growth patterns in the lateral wall of the mouse telencephalon. II. Histological changes during and subsequent to the period of isocortical neuron production. *J Anat* (1982) 134 : 415-442.
- Smart IHM, Sturrock RR. Ontogeny of the neostriatum. En : Divac I, ed. *The neostriatum*. Plenum Press. Oxford, 1979.
- Spatz M, Laquer GL. Transplacental chemical induction of microencephaly in two strains of rats. *Proc Soc Exp Biol Med* (1968) 129 : 705-710.
- Stanfield BB, Cowan WM. The development of the hippocampus and dentate gyrus in normal and reeler mice. *J Comp Neurol* (1979) 185 : 423-460.
- Sturrock RR. A developmental study of the mouse neostriatum. *J Anat* (1980) 130 : 243-261.
- Swadlow HA, Weyand TG. 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* (1981) 203 : 799-822.
- Takeuchi IK , Shoji R , Murakami U. On the early ultrastructural changes of rat embryonic cerebral mantle after X-irradiation. *Annot Zool Jap* (1976) 49 : 213-226.
- Takeuchi IK , Takeuchi YK, Murakami U. Cell surface coat materials in the rosette formation in the cerebral mantle of the X-irradiated rat embryo. *J Electron Microsc.*(1977) 26 : 51-55.
- Tassin JP, Vellely L, Stinus L, Blanc G, Glowinski J, Thierry AM. Development of cortical and nigro-neostriatal dopaminergic systems after destruction of central noradrenergic neurons in foetal or neonatal rats. *Brain Res* (1975),93-106.
- Tilney F. Behavior in its relation to the development of the brain. Part II. Correlation between the development of the brain and behavior in the albino rat from embryonic states to maturity. *Bull Neurol Inst NY* (1933) 2 : 252-358.
- Tennyson VM, Barrett RE, Cohen G, Cote L, Heikkila R, Mytelineou C. The developing neostriatum of the rabbit: Correlation of fluorescence histochemistry, electron microscopy, endogenous dopamine levels and H3-dopamine uptake. *Brain Res* (1972) 46 : 251-285.

- Tennyson VM, Marco LA. Intrinsic connections of caudate neurons. II . Fluorescence and electron microscopy following chronic isolation. *Brain Res* (1973) 53 : 307-317.
- Van der Loos H. The "improperly" oriented pyramidal cell in the cerebral cortex and its possible bearing on problems of growth and cell orientation. *Bull John Hopkins Hosp* (1965) 117 : 228-250.
- Vignal W. Recherches sur le development des éléments des couches corticales du cerveau et du cervelet chez l'homme et les mammifères. *Arch Physiol Norm Path (Paris)* (1888) 2 : 228-254.
- Vogel F. Changes in the fine structure of cerebellar neurons following ionizing radiation. *J Neuropath Exp Neurol* (1959) 18 : 580-589.
- Vogel F. Effects of high doses of gamma irradiation on the brain and individual neurons. En : Haley T, Snider R, eds. *Response of the nervous system to ionizing radiation*, pp 249-26. Academic Press, New York , 1961.
- Waterson RL. Structure and mitotic behavior of the early neural tube. En: De Haan RL, Ursprung H, eds. *Organogenesis*, pp 129-159. Holt, Reinhart and Winston, New York, 1965.
- Watterson RL Veneziano P, Bartha A. Absence of true germinal zone in neural tubes of young chick embryos as demonstrated by the colchicine technique. *Anat Rec* (1956) 124 : 379.
- White EL. Thalamocortical synaptic relations: A review with emphasis on the projections of specific thalamic nuclei to the primary sensory areas of the neocortex. *Brain Res Rev* (1979) 1 : 275-312.
- White EL. Thalamocortical synaptic relations. En : Schmitt FO, Worden et al, eds. *The organization of the cerebral cortex*, pp 153-161. MIT Press, Cambridge, Mass, 1981.
- Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived vision in one eye. *J Neurophysiol* (1963) 26 : 1003-1017.
- Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* (1965) 28: 1029-1040.
- Wiesel TN, Hubel DH, Lam DMK. Autoradiographic demonstration of ocular-dominance columns in the monkey striate cortex by means of transneuronal transport. *Brain Res* (1974) 79 : 273-279.

- Williams RS, Ferrante RJ, Caviness VS Jr. The cellular pathology of microgyria. A Golgi analysis. *Acta Neuropath* (1976) 36 : 269-283.
- Wise SP, Jones EG. Organization and postnatal development of the comisural projection of the rat somatic sensory cortex. *J Comp Neurol* (1976) 168. 314-343.
- Zwaan J, Bryan PR Jr, Pearce TL. Interkinetic nuclear migration during the early stages of lens formation in the chicken embryo. *J Embryol Exp Morphol* (1969) 21 : 71-83.