UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL Y ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DEL NERVIO ÓPTICO DE LA RATA EXPUESTA A LA ACCIÓN DE FACTORES EXTERNOS (OSCURIDAD) DURANTE EL DESARROLLO

BLANCA MOMPEÓ CORREDERA

Las Palmas de Gran Canaria, Marzo de 1991

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BIBLIOTECA GENERAL

Universidad de las Palmas de Gran Canaria

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Estudio ultraestructural y Análisis Morfométrico del nervio óptico de la rata expuesta a la acción de factores externos (oscuridad) durante el desarrollo

TOMO I

Memoria para optar al Grado de Doctor.

Blanca Mompeó Corredera.

Las Palmas de G.C., 1991

PILAR DIAZ HERRERA, PROFESORA TITULAR DE ANATOMIA HUMANA Y VICEDECANA DE ORDENACION ACADEMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

CERTIFICO: como Tutora de la Doctorando **Dª. Blanca Mompeó Corredera**, Licenciada en Medicina y Cirugía, que la misma ha venido realizando en el Departamento de Morfología de esta Facultad, un exhaustivo trabajo de investigación sobre el tema: **"ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL Y ANALISIS MORFOMETRICO DEL NERVIO OPTICO DE LA RATA EXPUESTA A LA ACCION DE FACTORES EXTERNOS (OSCURIDAD), DURANTE EL DESARROLLO POSTNATAL"**, en el que ha efectuado una extensa revisión bibliográfica y procesado un selecto material cuyo estudio le da opción a defender las conclusiones de esta memoria, con la que opta al Grado de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA.

Y para que así conste, expido el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria, a uno de Marzo de mil novecientos noventa y uno.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

PATRICIO GONZALEZ VALVERDE Y MARIA DEL CARMEN PIZARRO CELIS, PROFESORES TITULARES DE HISTOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA,

CERTIFICAN: que **Dª. Blanca Mompeó Corredera**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Patología y Clínicas Humanas de esta Facultad, el trabajo titulado **ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL Y ANALISIS MORFOMETRICO DEL NERVIO OPTICO DE LA RATA EXPUESTA A LA ACCION DE FACTORES EXTERNOS (OSCURIDAD), DURANTE EL DESARROLLO POSTNATAL**, que a nuestro juicio reune las condiciones exigidas por la legislación vigente para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos y firmamos el presente en Badajoz, a uno de Febrero de mil novecientos noventa y uno.

Fdo.: P. Gonzalez Valverde Fdo.: M. C. Pizarro Celis

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

A mis padres

A Agustín y Laura

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Indice

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos **1**

1.- INTRODUCCION

Introducción..... **4**

2.- MATERIAL Y METODOS

Material y métodos..... **6**

3.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

3.1.- Desarrollo ontogénico..... 9

3.1.1.- Origen de los elementos celulares..... 9

3.1.2.- Origen de las fibras..... 12

3.1.3.- Origen de los elementos conectivos culares..... 13

3.2.- Datos anatómicos generales..... **14**

3.2.1.- Situación anatómica..... 14

3.2.2.- Parámetros generales del nervio óptico de la rata..... 15

3.2.2.1.- Longitudes..... 15

3.2.2.2.- Diámetros..... 15

3.3.- Histología normal del nervio óptico de la rata adulta..... **15**

3.3.1.- Estructuras conectivas..... 16

3.3.2.- Tipos celulares..... 17

3.3.2.1.- Oligodendrocitos..... 17

3.3.2.1.1.- Oligodendrocitos claros 19

3.3.2.1.2.- Oligodendrocitos medios 20

3.3.2.1.3.- Oligodendrocitos oscuros 21

3.3.2.2.- Astrocitos 22

3.3.2.3.- Microglía 28

3.3.2.4.- Tercer tipo macroglial 30

3.3.3.- Fibras nerviosas 31

3.3.3.1.- Características morfológicas 32

3.3.3.2.- Distribución topográfica de los axones La existencia de fibras centrífugas a la retina.. 36

3.3.3.3.- Diámetros axonales 38

3.3.3.4.- Fibras centrífugas del S.N.C. hacia la retina 40

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.3.5.- Número de fibras en el nervio óptico de la rata..... 41
3.3.3.6.- Proceso de regulación axonal..... 41
3.3.4.- Mielina..... 45
3.3.4.1.- Composición de la mielina..... 45
3.3.4.2.- Estructura de la cubierta mielínica..... 50
3.3.4.3.- Papel fisiológico de la mielina..... 51
3.3.5.- Vascularización..... 51
3.3.5.1.- Estructura de los vasos sanguíneos..... 52
3.3.5.2.- Embriología y desarrollo..... 54
3.3.5.3.- Barrera sanguínea..... 55
3.3.5.4.- Aspectos cuantitativos..... 55
3.3.6.- Gliogénesis..... 56
3.3.6.1.- Descripción general de los esquemas de gliogénesis propuestos..... 56
3.3.6.2.- Multiplicación y diferenciación glial.... 60
3.3.6.3.- Diferenciación astrocítica..... 64
3.3.6.4.- Diferenciación oligodendrocítica..... 65
3.3.6.5.- Factores reguladores de la gliogénesis... 66
3.3.6.6.- Identificación de los distintos tipos celulares involucrados en la gliogénesis. 68
3.3.6.6.1.- Tipos celulares descritos con microscopia electrónica..... 69
3.3.6.6.2.- Tipos celulares descritos con microscopia óptica..... 71
3.3.6.6.3.- Tipos celulares descritos con inmunocitoquímica..... 72
3.3.7.- Mielinización..... 74
3.3.7.1.- Proceso..... 74
3.3.7.2.- Células gliales que intervienen..... 75
3.3.7.3.- Factores que afectan al proceso..... 76
3.3.7.3.1.- Desnutrición..... 76
3.3.7.3.2.- Hormonales..... 78
3.3.7.3.3.- Influencia neuronal..... 78
3.3.7.3.4.- Otros factores..... 80
3.3.7.4.- Mielinización en el nervio óptico de la rata..... 80

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.- Acción de los factores luminosos sobre la estructura del nervio óptico..... 81
3.5.- Efecto del envejecimiento en el nervio óptico..... 83
3.6.- Análisis cuantitativos..... 83
4.- HALLAZGOS PERSONALES..... 88
4.1.- Estudio de los parámetros generales del nervio óptico de la rata..... 88
4.1.1.- Longitud..... 88
4.1.2.- Area transversal..... 89
4.2.- Componentes estructurales del nervio óptico.. 91
4.2.1.- Estructuras conectivas..... 91
4.2.2.- Elementos celulares..... 92
4.2.2.1.- Glioblastos..... 92
4.2.2.2.- Astrocitos..... 92
4.2.2.3.- Oligodendrocitos..... 93
4.2.3.- Fibras nerviosas..... 93
4.2.3.1.- Número de axones por unidad de superficie..... 95
4.2.3.2.- Número de axones en la sección transversal..... 95
4.2.3.3.- Diámetros axonales..... 96
4.2.4.- Mielina..... 100
4.2.5.- Vasos sanguíneos..... 100
4.2.5.1.- Número de vasos..... 101
4.2.5.2.- Areas vasculares..... 102
4.2.5.3.- Porcentaje vascular..... 104
4.2.6.- Relaciones con otros parámetros..... 105
4.3.- Gliogénesis..... 106
4.3.1.- Identificación de los elementos celulares involucrados en la gliogénesis..... 106
4.3.1.1.- Primera etapa..... 107
4.3.1.2.- Segunda etapa..... 108
4.3.1.3.- Tercera etapa..... 110
4.3.2.- Multiplicación celular..... 111
4.3.2.1.- Parámetros cuantitativos..... 111
4.3.2.1.1.- Número de células por unidad de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

superficie..... 111
4.3.2.1.2.- Número de células totales..... 112
4.4.- Mielinización..... 114
4.4.1.- Descripción del proceso..... 114
4.4.2.- Grado de mielinización en relación con la edad..... 115
4.4.3.- Número de axones mielínicos y amielínicos.. 115
4.4.4.- Porcentaje de mielinización..... 116
4.4.5.- Grosor de la cubierta mielínica..... 117
4.4.6.- Relación entre los diámtros axonales y las cubiertas mielínicas..... 118
4.4.7.- Relación entre el diámetro de la fibra (sin mielina) y el grosor de la cubierta mielínica..... 119
4.4.8.- Relación entre el diámetro del axón y el de la fibra nerviosa..... 119
5.- DISCUSION
5.1.- Estudio de parámetros generales del nervio OPTICO DE LA RATA..... 121
5.2.- ELEMENTOS ESTRUCTURALES DEL NERVIO OPTICO.... 122
5.2.1.- Estructuras conectivas..... 122
5.2.2.- Tipos celulares..... 124
5.2.3.- Fibras nerviosas..... 127
5.2.3.1.- Caractéres morfológicos..... 127
5.2.3.2.- Aspectos cuantitativos..... 131
5.2.4.- Mielina..... 134
5.2.5.- Vasos sanguíneos..... 135
5.2.5.1.- Datos morfométricos..... 139
5.3.- GLIOGENESIS..... 140
5.3.1.- Multiplicación glial..... 144
5.3.2.- Teorías gliogenéticas..... 148
5.4.- MIELINIZACION..... 150
6.- CONCLUSIONES..... 156
7.- BIBLIOGRAFIA..... 160
8.- TABLAS Y GRAFICAS.
9.- ICONOGRAFIA.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital. 2003

Agradecimientos

El transcurso de los años de estudio que culminan en la Licenciatura nos aleja, progresivamente, del primer ciclo de disciplinas esenciales que constituyen, sin duda, los pilares en los que asienta nuestra formación clínica posterior.

Al iniciar la etapa de postgraduado, muchos de los que nos sentimos, atraídos por el mundo de la investigación bàsica hemos de volver nuestra vista hacia aquellos principios dejados atrás, para ahondar más profundamente en su conocimiento.

En este sentido, la Neurohistología siempre ha representado para mi un mundo cargado de interrogantes, que me han impulsado a emprender la tarea de intentar comprenderlo mejor. Resultado de esa curiosidad científica es esta memoria con la que opto al grado de Doctor.

La labor investigadora que acometemos, aquellos que iniciamos la realización de la Tesis Doctoral, es ardua y requiere la colaboración de un equipo de personas que nos ayudan a alcanzar los objetivos planteados. Por ello, no puedo dejar de mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que, con su dedicación y estímulo han contribuido, a lo largo de estos años, a la realización de este trabajo.

A los **Profs. Drs. Patricio González Valverde y Carmen Pizarro Celis** que, no solo han dirigido con esmerada dedicación los aspectos científicos y metodológicos de esta Memoria sino que, con su calidad humana, paciencia y cariño han sido mi ejemplo en lo profesional y en lo humano durante el tiempo que han compartido conmigo la difícil tarea que representa dar los primeros pasos en el mundo de la investigación, alen-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tándome y estimulándome en todo momento.

A la **Dra. Pilar Díaz Herrera**, Profa. Titular de Anatomía de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, compañera y amiga, a la que debo un agradecimiento muy especial. Su ayuda con todos los medios a su alcance, tanto materiales como personales, su estímulo y amparo en los momentos más difíciles, han supuesto para mi un sólido apoyo durante la realización de esta tarea.

Al **Prof. Dr. Guillermo Sánchez Salgado**, Director del Departamento de Patología y Clínicas Humanas, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura, por poner a mi disposición los medios humanos y técnicos que han facilitado la tarea realizada, en gran parte, fuera de mi entorno habitual.

Al **Prof. Dr. Manuel Blasco Ruiz**, Director del Departamento de Ciencias Morfológicas, Biología Celular y Animal de la Universidad de Extremadura, que me facilitó los medios técnicos precisos para llevar a cabo el análisis morfométrico de las muestras; así mismo deseo extender mi agradecimiento a su equipo por la colaboración que me prestaron y la cordialidad de su acogida y trato durante mi estancia en su Departamento.

A **Don José Mª. Limiñana Cañals**, profesor de estadística de la Facultad de la Ciencias Médicas y de la Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, por su asesoramiento en el programa estadístico.

Al **Prof. Dr. Tomás Moyano**, Director del Servicio de Microscopia Electrónica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba, que me facilitó la utilización de los equipos para la obtención de las imágenes ultraestructurales.

Al **Prof. Dr. José Regidor García**, Director del Departamento de Morfología de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria al que, en fechas recientes, me he incorporado como docente en la Sección de Anatomía Humana por haber puesto a mi disposición, desde antes de mi incorporación, las instalaciones del

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Departamento.

A mis compañeros del Departamento de Morfología y especialmente a la **Drª. Mª José Murillo Díaz** por su estímulo y colaboración en la revisión de esta memoria.

A **Dª. Virginia Sanchez y Dª. Isabel Herrera Hernandez**, técnicas de laboratorio del Departamento de Morfología, por su ayuda en el procesamiento de las muestras y por su constante estímulo en los mometos de desaliento, a lo largo de estos años.

A **Dª. Isabel Vivas Mera**, por su eficacia, paciencia y generosidad, en la ardua tarea de mecanografiar esta memoria.

Al **Excmo. Cabildo Insular de Gran Canaria**, por la ayuda económica que representó la concesión una beca para llevar a cabo parte de este estudio.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Introducción

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Podemos considerar, con razón, a la Neurociencia como uno de los campos más desafiantes de la Biología y, aunque en un periodo de tiempo relativamente corto, se ha descubierto mucho sobre la estructura y organización del Sistema Nervioso, son todavía grandes las lagunas que permanecen abiertas sobre esta materia.

El estudio de las características de las células gliales y del proceso de mielinización en el tejido nervioso, se muestra como un campo amplio para el conocimiento más íntimo de la estructura y función de este sistema, así como para la posibilidad de resolución de determinadas enfermedades neurológicas ante las que hoy nos sentimos impotentes.

El largo terreno, aun por recorrer, se pone de manifiesto al observar como, con nuevos métodos de estudio, surgen concepciones nuevas sobre la evolución de la gliogénesis, se difiere en el origen del la microglía, o se cuestiona que los oligodendrocitos sean las únicas células capaces de formar mielina.

Por otra parte, aunque se considera que las características del medio ambiente influyen, de manera importante, en el desarrollo y maduración de los distintos elementos del Sistema Nervioso, la forma y los mecanismos en que estos procesos se producen permanecen en su mayor parte ignorados.

El objetivo de nuestro trabajo, realizado en animales criados en condiciones controladas de oscuridad absoluta, desde el nacimiento, intenta establecer de que forma pueden influir, determinados factores externos, sobre el desarrollo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

y maduración de las células gliales, fibras nerviosas y vasos sanguíneos, así como el proceso de mielinización.

Para su realización hemos utilizado nervio óptico de rata ya que, la ausencia de cuerpos neuronales en el mismo, lo convierte en el modelo idóneo para estudiar la morfología y desarrollo de la glia, su estructura y las variaciones en el número de las fibras nerviosas y vasos sanguíneos.

Nuestro estudio contempla, fundamentalmente, dos aspectos, ultraestructural y cuantitativo. A través del primero, pretendemos realizar la descripción morfológica de los diferentes elementos celulares maduros y las variaciones que experimentan durante el desarrollo postnatal, así como la estructura de los vasos sanguíneos en esta localización del Sistema Nervioso. El segundo, nos proporciona un método para la valoración objetiva, de una serie de parámetros, orientados a interpretar, con mayor fiabilidad, las diferencias halladas entre los dos grupos de animales estudiados.

En resumen, a través de este estudio, hemos pretendido profundizar y aportar nuestro granito de arena, en el conocimiento de los distintos elementos del tejido nervioso, intentado establecer unas correlaciones morfo-funcionales, que pudieran contribuir a responder a algunas de las muchas cuestiones que las Ciencias Biológicas y Médicas tienen aun por resolver.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Material y métodos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital. 2003

Se han utilizado para la experiencia, ratas de la especie **"Mus Novergicus Albinus"** con las siguientes edades: recien nacidas, 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 60, y 120 dìas de vida postnatal.

En cada uno de los grupos de edad se estudiaron seis animales control y seis sometidos a oscuridad total. Para cada uno de ellos, se controló el **peso** y la **longitud**, en previsión de diferencias en las poblaciones que pudieran alterar la experimentación.

Los animales fueron anestesiados, a temperatura ambiente, con **diethil eter** por inhalaciòn. Seguidamente, fueron perfundidas, por las técnicas habituales, con glutaraldehido tamponado con tampón fosfato de Sörensen a ph 7,4. Por craneotomía, se extrajeron los nervios ópticos completos, desde el globo ocular hasta el quiasma óptico.

De cada una de las piezas, se obtuvieron bloques de aproximadamente un 1 mm. de espesor que, tras ser postfijados en tetraóxido de osmio al 1% tamponado con tampón de Sörensen, fueron deshidratados con acetonas, a concentraciones crecientes y oxido de propileno. Tras la contrastación con acetatato de uranilo se incluyeron en **Araldit (Durcupan ACM, Fluka).**
Tallados los bloques, se cortaron secciones semifinas de media micra, y ultrafinas de 600 Å con un ultramicrotomo **OM U3 Reichert.**

Los cortes semifinos fueron teñidos con **Azul de Toluidina** al 1% en Borax al 1%. Las secciones ultrafinas se contrastaron con citrato de plomo, segùn el **método de Reynolds.**

Los estudios efectuados sobre los cortes realizados fueron los siguientes:

1.- <u>Secciones semifinas</u>, observadas con **microscopío óptico**

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Photo-microscope III Zeiss, se estudió la disposición de los elementos integrantes del nervio óptico. Seguidamente se cuantificaron, mediante un analizador de imagen **A.M.S. VID-II**, los siguientes parámetros: 1) nùmero de cèlulas por unidad de superficie, 2) nùmero total de vasos sanguineos seccionados transversalmente tanto en el nervio como en sus cubiertas y 3) àrea vascular total de la secciòn transversal del nervio òptico.

El número de células/unidad de superficie para cada nervio, se obtuvo mediante el contaje celular, en un àrea correspondiente a un 10% de la sección transversal. Este procedimiento se efectuó en tres zonas diferentes de de la misma sección y se determinó el valor medio. Seguidamente, se determinó el **número de células totales** a partir del **número de células/unidad de superficie** y del **área transversal** de cada nervio.

Con los datos obtenidos en las cuantificaciones, se efectuó el **estudio estadistico.**

2.- Secciónes ultrafinas: observadas con microscopio electrònico de transmisiòn, **Phillips modelo EM 301**, se emplearon para el estudio de las características ultraestructurales del nervio òptico. Así mismo, se efectó la cuantificación de los siguientes parámetros: 1) nùmero de axones por unidad de superficie, 2) diametros de las fibras, 3) diàmetros axonales y 4) espesor de las vainas de mielina. **El nùmero de axones/unidad de superficie** se obtuvo de un àrea de **fotográfica** equivalente a un 10% de la sección transversal del nervio. El **número total de axones** se estimó a partir del número de axones/unidad de superficie y del área transversal del nervio.

Seguidamente, se estudiaron las **distribuciones de frecuencias** de: 1) **los diámetros de las fibras**, 2) **los diámetros de los axones** y 3) **del espesor de las vainas mielìnicas**. Las citadas valoraciones fueron efectuadas en cinco estadìos claves del desarrollo, eligiendose aquellos en los que se evidencian, de forma clara, las diferentes etapas del proceso de mielinización. Estos son, nacimien-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

to, 5º, 9º, 15º y 120º día.

Finalmente, se obtuvieron, a partir de los parámetros anteriormente citados, diferentes datos de interrelaciòn, a saber: 1) **indices de correlaciòn entre los diàmetros fibra/axón y** 2) **valores de G-Ratio.**

Para el estudio estadístico presentado en esta memoria, se utilizó el paquete estadistico **SIGMA.**

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Antecedentes bibliográficos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital. 2003

3.1. Desarrollo ontogénico

El nervio óptico se desarrolla a partir de dos hojas embrionarias, el mesodermo que formará las meninges y los componentes vasculares y el ectodermo del que derivarán los axones de las células ganglionares de la retina y los elementos gliales. Todos ellos constituirán el tallo o pedículo óptico que quedará situado, a modo de itsmo, entre el diencéfalo y la cúpula óptica en desarrollo (*Arey, 1954: Truex y Carpenter, 1969; Skoff, 1976*).

3.1.1. Origen de los elementos celulares

Si bien el pedículo va a estar formado, inicialmente, por una capa simple de células neuroepiteliales, con la invaginación de la cúpula óptica, para constituir la fisura óptica, se observa un estrato multicelular en la zona ventral del tallo, mientras la dorsal continúa siendo una capa monocelular (*Kuwabara, 1975*). Por un corto periodo de tiempo, es visible, delimitada por las células neuroepiteliales, a modo de anillo, la luz neuroepitelial que comunica el espacio retiniano de la cúpula óptica secundaria, con el tercer ventrículo diencefálico.

En los días siguientes a la formación del pedículo óptico, van a degenerar y desaparecer un gran número de las células neuroepiteliales localizadas en la zona ventral. La degeneración es más acusada en los extremos rostral y caudal del tallo óptico y se produce inmediatamente antes de la llegada

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de los axones que van a invadir el pedículo óptico. Estas áreas de degeneración han sido descritas por ***Horsburgh y Sefton (1986)*** en el nervio óptico de rata y por ***Strongin y Guillery (1981)*** en hurón, hamster, ratón y humano.

El significado de esta bionecrosis ha sido objeto de múltiples teorías que, hasta el momento, no han tenido confirmación. Así, ***Stockenberggles (1936)*** planteó la posibilidad de que la degeneración celular produjera sustancias inductoras del desarrollo, mientras ***Bieling (1937)*** propuso que la muerte celular generaría la energía necesaria para el crecimiento del tejido circundante. Un tercer grupo de autores más recientes ***(Horsburgh y Sefton, 1986; Navascues y Col., 1985 y Kuwabara, 1975)***, consideran probable que la bionecrosis, sin poseer un papel bioenergético ni inductor, tenga la misión de eliminar células sobrantes, facilitado una vía de menor resistencia para la posterior entrada y crecimiento de los axones.

Las células neuroepiteliales que no degeneran, se mantienen unidas fuertemente por sus zonas ápico-lateral y se elongan formando grandes espacios intercelulares a través de los cuales penetran los axones en desarrollo ***(Kuwabara, 1975; Horsburgh y Sefton, 1986)***.

Estas células neuroepiteliales, hasta el momento indiferenciadas, podrían comenzar su diferenciación y proliferación con la llegada de las fibras ***(Navascues y Col., 1985; Horsburgh y Sefton, 1986)***. Denominadas por ***Navascues***, Gliobastos indiferenciados, difieren de las células neuroepiteliales por su mayor tamaño y su núcleo redondeado u oval y por la emisión de procesos, de orientación radial, que van a establecer contacto con la superficie pial. La proliferación de estos glioblastos es más evidente, según ***Kuwabara (1975)***, en las zonas retrobulbar y quiasmática del pedículo óptico. Parte de estos glioblastos van a dar lugar a un área localizada medialmente a los primeros fascículos de axones procedentes de la retina. En estapas posteriores, estas celulas parecen emigrar hacia zonas perifericas del nervio óptico en desarrollo, a la vez que experimentan cambios morfológicos que cul-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

minan con la formación de la placa de glioblastos marginales la cual separa a los axones de invasión más precóz, de los que penetran en etapas posteriores *(Navascues (1985)*.

Los glioblastos marginales se caracterizan por poseer un núcleo elongado, orientado radialmente y por emitir prolongaciones laterales que contribuyen a la subdivisión de los fascículos axonales y al establecimiento de contactos con la superficie pial.

La orientación en sentido radial, que muestran los husos mitóticos con respecto a la dirección de los axones, parece favorecer, por un lado, la permanecia en la placa de algunas células hijas que contribuyen al incremento de los glioblastos marginales y, por otro, la migración de las restantes hacia el interior del pedículo óptico *(Navascues y Col., 1987)*.

Paralelamente a la proliferación celular e invasión axonal, va a ir disminuyendo, hasta desaparecer, la luz neuroepitelial.

Algunas células neuroepiteliales, de forma aleatoria, adoptan una disposiciòn horizontal y forman el límite externo del tallo óptico, constituyendo la glía marginal *(Kuwabara, 1975)*.

Comunmente se ha aceptado que los elementos celulares, procedentes del neuroepitelio, constituyen las células gliales primitivas que son, a su vez, origen de la glia madura *(Kuwabara, 1975; Iamamoto y col., 1978; Skoff y col., 1976; 1980)*. No obstante, *Turner y Singer, (1974) y Cima y Grant (1982),* detectaron que las primeras células que tienen un comportamiento glial, en el nervio óptico, parecen ser elementos de tipo ependimal procedentes de la zona quiasmática. A favor de este criterio, el estudio efectuado con técnicas inmunocitoquímicas, por *Small y cols. (1987)*, demuestra que las células gliales maduras no provienen, en su totalidad, del neuroepitelio del pedículo. Tal es el caso de los llamados astrocitos tipo II y los oligodendrocitos cuyo origen se encuentra en el progenitor 0-2A procedente de otros niveles del cerebro, con posterior migración hacia el nervio óptico.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Esta migración se detendría, a nivel de la lámina lámina cribosa, en aquellos animales que la poseen, puesto que la lámina podría actuar como barrera para el desplazamiento de los precursores 0-2A, impidiendo la mielinización de las fibras intrarretinias *(Ffrench-Constantc y col., 1988)*.

3.1.2. Origen de las fibras

Los primeros axones del nervio óptico surgen por la extensión de pequeños conos de crecimiento de las células ganglionares de la retina. En ellos se ha observado una gran tendencia a la fasciculación, de manera que crecen formando grupos axonales de distintas dimensiones *(Kuwabara, 1975; Horsburgh y Sefton, 1986)*.

Estas fibras que pueden detectarse, en el pedículo óptico, poco después de producida la bionecrosis celular *(Horsburgh, y Sefton, 1986)*, invaden la zona ventral del mismo sin ocupar la luz neurovesicular y crecen a través de los espacios laterales que se forman tras el alargamiento que experimentan las células neuroepiteliales. Los que alcanzan el tallo óptico en los primeros momentos, ocupan los niveles más profundos, de la región ventral, mientras que, los de invasión más tardía, se van disponiendo sucesivamente en la periferia. A esta organización podría contribuir, según *Navascues y Col (1987)*, el movimiento migratorio de los glioblastos desde la zona medial hacia la superficial del pedículo.

El desarrollo de los axones, así como su número y distribución ha sido tema de numerosos estudios. Autores como *Rakic (1977), Land y Lund (1979), Bunt y Lund (1981), Laenle y Labriola (1982), Levine y Lo (1982), Robinson (1987)*, han centrado sus investigaciones en las posibles razones del elevado número de axones presentes en el periodo fetal, respecto al animal neonato y adulto. Otros como *Cunninghann (1971), Lashey (1934), Lund (1974), Montero (1968), Simoff (1966), Yamadory (1980)*, observaron el hecho de que las fibras no esten dispuestas al azar dentro del nervio óptico, sino que presenten un orden topográfico con respecto a las células

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ganglionares de la retina. Y ***Guillery, 1971; Striker y Col., 1977; Silver y Sapiro, 1980; Strongin y Guillery, 1981; Guillery y Walsh*** abordan las posibles razones por las que los axones adoptan una dirección determinada durante su crecimiento.

Respecto a la procedencia de las fibras del nervio òptico, no todos los autores mantienen que procedan, de modo exclusivo, de las células ganglionares de la retina. ***Brooke (1965), Wolter (1979) y Wakakura 1979,80*** sugieren que parte de las mismas proceden del S.N.C. y se dirigen a aquella estructura.

3.1.3. Origen de los elementos conectivo-vasculares

Kuwabara (1975) observó que en el tejido mesenquimatoso suelto, situado alrededor de la cúpula óptica, aparecían numerosos vasos sanguíneos durante la formación del pedículo óptico y que, parte de ese tejido se introducía a través de la fisura coroidea o fisura óptica, para formar la arteria hialoidea. Este vaso es el que proporciona el aporte sanguíneo a las células en desarrollo y, con posterioridad, llega a ser la arteria central de la retina.

El mismo ***Kuwabara (1975)*** observó, en rata, que aproximadamente el día 15º del periodo embrionario se organizaba, por fuera de la membrana basal del pedículo, un tejido conectivo grueso constituido por fibras de colágeno y unos pocos fibroblastos. Este tejido daban lugar a la piamadre, mientras que la duramadre se desarrollaba, durante la primera semana postnatal, a partir de células mesenquimatosas jóvenes que se ordenaban circularmente en torno al nervio. También observó, durante la primera semana de vida extrauterina, una gran proliferación de los vasos sanguíneos que se situaban alrededor del nervio y la invasión del mismo, por parte del tejido conectivo y de los vasos anteriormente citados.

Parece demostrado que existe cierta relación entre el desarrollo meníngeo y el glial. Estudios relativamente recientes han propuesto que el desarrollo normal de las meninges es esencial para una diferenciación adecuada del tejido

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nervioso subyacente *(Sievers y col., 1985; Sievers y col., 1986)*. Por su parte *Sturrock (1987)*, en un estudio cuantitativo encontró una relación, estadísticamente significativa, entre el incremento de células gliales y el de células meníngeas en el nervio óptico humano en desarrollo. Tambien observo una relación significativa entre los índices mitóticos meníngeos y gliales entre las 10 y 18 semanas de gestación, siendo estos índices algo mayores en las meninges.

3.2. Datos anatómicos generales

La denominación de nervio, para la estructura que estudiamos, es discutida ya que, debido a sus características estructurales, fisiológicas y embriológicas, se le considera mas bien una prolongación del cerebro anterior primitivo *(Testut, 1973)*.

3.2.1. Situación anatómica

Como queda reflejado en los textos clásicos de anatomía, el nervio óptico, rodeado de sus correspondientes meninges, emerge de la porción posterior del globo ocular, atraviesa la órbita y alcanza la fosa craneana media a través del agujero óptico, para alcanzar el quiasma óptico, donde parte de sus fibras cruzan hacia el lado contrario. Se acepta, de modo general, que son las proyecciones de las células ganglionares, pertenecientes a las retinas nasales, las que se decusan mientras que, las que provienen de la retina temporal permanecen ipsilaterales. Esta disposición de las fibras se cumple en animales de pigmentación normal ya que, estudios realizados en albinos de distintas especies demuestran que, probablemente por su falta de pigmentación, existe una desorganización de estas proyecciones, siendo mayor el número de fibras que se decusan a nivel quiasmático *(Lund, 1965; Guillery, 1969; 1971; 1973; 1975; Creel, 1966; 1970; 1971; 1972; 1974; 1978; 1984)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.2.2. Parámetros generales del nervio óptico de la rata

3.2.2.1. Longitudes

En la bibliografía consultada no hemos hallado trabajos basados, especificamente, en la determinación de la longitud del nervio óptico de la rata durante el desarrollo, siendo este un parámetro obtenido, en determinados casos, en el contexto de un estudio de otras características.

Así ***Hirose y Bass, 1973*** obtuvieron para su estudio sobre la maduración de la oligodendrogía y mielinogénesis que la longitud del nervio óptico de la rata de 5 días equivalía a un 37% del valor obtenido a los 50 días, hallando un 40% para los 10 días, 52% para los 15, 75% a los 20, 80% a los 30 y 95% a los 40 días tras el nacimiento.

Por su parte ***Miller y cols. (1985)*** en su valoración, cuantitativa e inmunocitoquímica, sobre el desarrollo de las células macrogliales, en el nervio óptico de la rata, obtiene longitudes de 3±1,2 mm. para las de 7 días, 6,8±0,15 mm. para las de 21 y 11±0,4 mm. para la rata adulta.

3.2.2.2. Diámetros

Está descrito un incremento moderado en el calibre del nervio óptico, entre el momento del nacimiento y el octavo día apreciándose, a partir de esa fecha y hasta el 12º día, un crecimiento muy acusado que se enlentece hasta los 44 días ***(Cuenca y cols., 1987)***.

Hirose y Bass, (1973), por su parte, a los 5 días de vida postnatal, valores del 36% del área obtenida a los 50 días, a los 10 días del 39%, a los 15 del 53 %, a los 20 días del 88 %, a los 30 días del 90% y por último valores del 95 % a los 40 días postnatales.

3.3. Histología normal del nervio óptico de la rata adulta

Básicamente el nervio óptico está constituido por axones y células gliales de origen ectodérmico, así como por tejido

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

conectivo y vasos sanguíneos de origen mesodérmico separado unos elementos de otros por la vaina pial *(Yamamoto, 1965)*.

3.3.1. Estructuras conectivas

La proporción y distribución del tejido conectivo dentro del nervio óptico varía según las especies. Así, en determinados mamíferos como la rata, el ratón y el conejo, aparte de las capas meningeas, el tejido conectivo forma septos que se introducen en el interior del nervio *(Tansley, 1959)*. En otras especies, como el mono *(Nishimura y col., 1975; Inoue, 1976; Anderson, 1969)*, el hombre *(Cone y MacMillan, 1932; Wolter, 1957; Anderson, 1969; 1978)*, el gato *(Blunt y col., 1965)* y la gallina *(Inoue, 1976)*, se describe igualmente una estructura de tejido conectivo denominada lámina cribosa.

Las meninges que rodean al nervio óptico son estructuras formadas fundamentalmente por fibras de colágeno y fibroblastos *(Kuwabara, 1975; Sturrock, 1987)*.

La lámina cribosa está formada, en el hombre y en el mono, por una porción anterior, fundamentalmente astrocítica, y otra posterior de carácter conectivo *(Anderson, 1969)*.

Esta estructura hace que el nervio óptico, de los animales que la poseen, se sectorice en tres tramos (anterior, criboso y posterior) que presentan diferencias en en el perfil ultraestructural de sus elementos gliales *(Inoue, 1976; 1976; Anderson, 1967; 1969; 1970)*.

Aunque el globo ocular de la rata carece de una lámina cribosa, bien desarrollada, la estructura de la unión del nervio óptico con él es diferente a la arquitectura de otras zonas del mismo. Esta región en la rata contiene muchos vasos, orientados transversalmente y rodeados de espacios perivasculares conteniendo tejido colágeno; los axones se agrupan en fascículos rodeados de procesos astrocíticos, especialmente ricos en filamentos gliales *(Hildebrand y col., 1985)*.

Ya *Berliner*, en 1933, consideraba esta estructura como una barrera que bloqueaba la migración de oligodendroblastos hacia la retina y, por tanto, responsable de la no mielinización de las fibras retinianas. Hoy la lámina cribosa es con-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

siderada, por autores como *French-Constant y cols., (1988)*, responsable de que no aparezcan oligodendrocitos ni astrocitos tipo II en la región retiniana, dado que frena la migración del precursor glial O-2A, procedente del nervio óptico, a este nivel.

3.3.2. Tipos celulares

El componente macroglial del nervio óptico ha sido estudiado, desde el punto de vista ultraestructural, entre otros autores, por *Walters (1956; 1957), Peters (1977) y Sturrock (1975; 1981)*. En el animal adulto se distinguen dos tipos de células gliales: los oligodendrocitos, y los astrocitos fibrosos *(Peters, 1960; 1960; Gaze y Peters, 1961; Yamamoto, 1965; Wender, 1979; Inoue, 1979; Steensaas, 1977; Anderson, 1967; 1969; 1970)*.

Esta composición glial fué demostrada por primera vez en mamíferos por *Enriquez (1926), Marchanasi (1926)* y más recientemente por *Yuri (1959), Peters (1960), Malmfors (1963); Anderson (1967), González Valverde (1979), Inoue (1979), Wender (1979)*, en las aves por *Inoue (1979)*, anfibios por *Stensaas (1977), Cima (1982)* y en reptiles por *Davidova (1981)*.

3.3.2.1. Oligodendrocitos

Este tipo de célula glial se detecta morfológicamente en el nervio óptico de la rata y el ratón durante la primera semana de vida extrauterina, quinto-sexto día postnatal *(Kuwabara, 1975; Valat, Privat y Fulcrand, 1983; González Valverde, 1979; Claus Meier, 1975)*, sin embargo mediante técnicas inmunocitoquímicas han podido detectarse el primer día de vida.

Desde el punto de vista morfológico, el oligodendrocito del animal adulto presenta pocas prolongaciones *(Peters, 1962)* y su citoplasma es escaso *(Yamamoto, 1965)*, más bien oscuro *(Peters, 1962; Malmfors, 1963; Inoue, 1976; Cima y Grant, 1982)*, y muy rico en orgánulos *(Malmfors, 1963; Cima, 1982)*. En el pericarión y porción inicial de las prolongacio-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nes son abundantes los microtúbulos de aproximadamente 20 nanómetros de diámetro. El citoplasma glial presenta mitocondrias que muestran una forma elipsoide, elongada o acratada, cuyas crestas tienden a situarse transversales al eje mayor; así mismo, existe retículo endoplásmico rugoso bien formado con cisternas cortas, distendidas y gran cantidad de ribosomas libres que tienden a agruparse en rosetas. El aparato del Golgi, localizado fundamentalmente en el pericarion, está constituido por tres o cuatro capas de sáculos, vacuolas y vesículas electrónicamente poco densas. Se pueden encontrar también algunos cuerpos lisosomales. Algunos estudios *(Inoue, 1976)*, muestran que en el citoplasma de los oligodendrocitos, los centriolos se aparecen con mayor frecuencia que en el de los astrocitos, pero no describen la existencia de cilios. Sin embargo, cilios de patrón 9+0, han sido observados en oligodendrocitos del nervio óptico de la rata *(González Valverde, 1979)*, en animales de estadíos pre y postnatal de hasta treinta y cinco días de vida extrauterina. La existencia de estas estructuras celulares, en animales adultos, no ha sido evidenciada por los autores consultados y por lo general se cree que, tanto en el nervio óptico como en otras localizaciones, puedan ser restos del desarrollo.

Los oligodendrocitos poseen un núcleo que se localiza excentricamente en el cuerpo celular, posee alta densidad electrónica y forma circular, elipsoide o en herradura *(Yamamoto, 1965; Inoue, 1976; Cima, 1982)*. La membrana nuclear no posee identaciones y se observan en ella poros, de unos 80 Å de diámetro cerrados, por un diafragma con las características descritas para otros tipos celulares. La cromatina, que no muestra contraste en cuanto a su densidad electrónica con el nucleoplasma, se agrega en varios acúmulos adyacentes a la membrana interna *(Inoue, 1976; 1976; Cima, 1982)*. El nucléolo aparece en las imágenes con una densidad electrónica mayor que la de la cromatina, estructuralmente posee una parte amorfa más clara localizada en el centro *(Inoue, 1976; 1976)*.

Si bien desde hace tiempo,se han reconocido, mediante

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

microscopia óptica, varios tipos diferentes de oligodendrocitos *(del Rio Hortega, 1928; Kryspin Exner, 1943; Smart y Leblond, 1961)*, no ha sucedido lo mismo con la microscopia electrónica pues, con esta técnica, se han descrito como oligodendrocitos tanto células grandes y pálidas *(Luse, 1956; Dempsey y Luse, 1958)*, como células densas más bien pequeñas *(Farquar y Hartmann, 1957; Palay, 1958)*.

De Robertis y Gerschenfeld, (1961), Palay y cols., (1962), Malmfors, (1963), Mugnani y Walberg, (1964), Shultz, (1964), Bodian, (1964), Wendel Smith, (1963), Mugnani y Walberg, (1964), y King, (1968) establecieron como perfil característico de los oligodendrocitos: ser más pequeños y densos que los astrocitos, poseer núcleo redondo u oval y citoplasma rico en orgánulos. Sin embargo, *Kruger y Maxeel (1966)* y *Caley y Maxwell (1968)*, consideraban que los oligodendrocitos eran células que desplegaban un rango amplio de densidad citoplasmática y nuclear. Así mismo, *Mori y Leblond 1968)* observaron, en el cuerpo calloso de la rata, unas células gliales que, no siendo ni astroglía ni microglía, mostraban un amplio margen de densidades que variaba de grandes y pálidas, a pequeñas y densas y a las que clasificaron como oligodendrocitos claros, medios y oscuros. Esta clasificación ha sido aceptada para sus trabajos, sobre gliogénesis, por autores como *González Valverde (1979), Valat, Fulcrand y Privat (1983)*, coincidiendo todos en que debido a la variación de la proporción de los distintos tipos celulares según la edad puede tratarse de un mismo tipo glial en sucesivas fases de desarrollo.

Esta opinión no es aceptada por autores como *Muñoz-García y Ludwin (1986)* quién, con cultivos organotipicos de tejido, no fueron capaces de discernir una secuencia de maduración ya que observaron la aparición de los tres tipos de forma relativamente simultanea.

3.3.2.1.1. OLIGODENDROCITOS CLAROS

Son células grandes con citoplasma y núcleo de baja densidad electrónica. Poseen un núcleo de seis a ocho micras

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de diámetro, con densidad similar a la del citoplasma y a la de los axones vecinos. La envoltura nuclear es regular y lisa y las membranas externas e interna corren paralelas y muy próximas. La cromatina no se presenta en masas ni en acúmulos y su distribución es muy uniforme, lo que proporciona imágenes de poca densidad al núcleo. El nucléolo es grande y está situado centralmente, incluye regiones fibrilares densas y parches de regiones granulares menos densas.

El citoplasma es claro, pero menos que el núcleo y posee una gran cantidad de orgánulos. El retículo endoplásmico rugoso tiene un desarrollo variable, más bien escaso y los ribosomas se observan libres o como polisomas, distribuidos de forma regular. Los microtúbulos son numerosos y el aparato de Golgi está escasamente desarrollado, con pocas pilas de cisternas y sáculos. Los centriolos están presentes ocasionalmente. Las mitocondrias son de matriz clara, por lo general, y no presentan los pequeños gránulos osmófilos que se encuentran en otras células, particularmente en astrocitos y microglía. La membrana celular no destaca, posiblemente, porque la mayoría de las estructuras vecinas son tan claras como el mismo citoplasma.

Es muy característico de los oligodendrocitos claros la presencia de unas prolongaciones finas de diámetro muy pequeño y pocos orgánulos, tan solo algunos microtúbulos y polirribosomas contrastando con el resto del citoplasma.

3.3.2.1.2. OLIGODENDROCITOS MEDIOS

Son más densos y más pequeños que los claros, con un núcleo oval o irregularmente redondeado (con un diámetro de cuatro a siete micras) y con mayor densidad que el axoplasma de los axones vecinos. En la periferia y a veces en el centro, son aparentes algunas masas de cromatina que acentúan la forma del núcleo. El nucléolo es más pequeño y su imagen no presenta perfiles tan precisos como el de las células claras.

El citoplasma, de densidad algo mayor y menor volumen, que el del tipo celular descrito anteriormente, muestra un

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

retículo endoplásmico granular que posee cisternas más largas y apiladas más regularmente. Los ribosomas libres son abundantes y se agrupan en forma de polirribosomas aunque son menos numerosos y están mas irregularmente distribuidos que en el de tipo celular claro. El aparato de Golgi presenta mayor grado de desarrollo tanto en el número como en el tamaño de los sáculos. Las mitocondrias son, por lo general, de crestas transversales presentando unas veces una matriz clara y otras una matriz densa, en la que se aprecia unos pequeños orgánulos intramitocondriales que se denominan gránulos osmiófilos. Los centriolos se observan con relativa facilidad. Las prolongaciones son similares pero menos numerosas que las de las células claras y son mas ricas en orgánulos celulares.

3.3.2.1.3. OLIGODENDROCITOS OSCUROS

De los tres tipos de oligodendrocitos es el que presenta mayor densidad en el citoplasma y núcleo.

El núcleo es relativamente pequeño y se localiza, usualmente, en posición central pero puede, igualmente, situarse excentricamente. Tiene forma esférica o aplanada, con un diámetro de 3,5 a 5,5 μm. La cromatina se sitúa a lo largo de la hoja interna de la membrana interna. El nucléolo, pequeño, se encuentra en posición paracentral a menudo en la vecindad de uno de estos acúmulos cromatínicos.

El citoplasma posee gran cantidad de ribosomas libres, agrupados en polirribosomas. las cisternas de retículo endoplásmico rugoso son alargadas y están regularmente apiladas, conteniendo en su interior material de menor densidad que el citoplasma. El aparato de Golgi presenta un desarrollo moderado, estando formado por 4 o 5 sáculos cortos, distendidos, con material electrónicamente poco denso en su interior. Las mitocondrias son escasas, de matriz poco densa, no presentando granos osmiofilos. No resulta difícil encontrar centriolos en este tipo celular *(Gonzalez Valverde 1979)*.

Mori y Leblond (1968) observaron también en el citoplasma de estas células, lo que denominaron cuerpos laminados consistentes en membranas que pueden estar unidas y yuxta-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

puestas y se distribuyen holgadamente, pudiendo tratarse de elementos membranosos de los sáculos de Golgi, mitocondrias, envoltura nuclear ó cisternas de retículo endoplásmico rugoso. A veces observada a grandes aumentos recuerda la estructura de la mielina.

Los oligodendrocitos oscuros tienen pocas prolongaciones, usualmente de la misma densidad que el citoplasma celular y son más cortos y oscuros que los pertenecientes a oligodendrocitos claros y medios.

Inmunocíticamente los oligodendrocitos descritos se caracterizan por reaccionar con el anticuerpo anti-galactocerebrosido, no haciendolo con el anticuerpo contra la proteína ácida fibrilar *(Raff, 1984; Raff y Miller, 1984)*. En los cultivos celulares gliales se considera al enzima 2′ 3′ nucleótico cíclico 3′ fosfohidrolasa como marcador valorable de la diferenciación oligodendrogial *(Langan y Volpe, 1987)*.

3.3.2.2. Astrocitos

Los astrocitos fibrosos constituyen el otro tipo macrogial del nervio óptico adulto. Su ultraestructura se ha descrito en el hombre *(Anderson, 1969; 1970)*, en el mono Rhesus *(Inoue, 1976)*, en el mono cynomulgus *(Anderson, 1967; 1969; 1970)*, en la rata *(Mori y Leblond, 1970)*, en la gallina *(Inoue, 1976)*, en anfibios urotélicos *(Stensaas, 1977)*, y en la rana *(Cima, 1982)*, presentando características similares en todas las especies.

Son células cuya densidad oscila desde elementos claros relativamente indiferenciados a células oscuras multipolares bien diferenciadas *(Stensaas, 1977; Cima, 1982)*.

El núcleo es por lo general ovoide *(Cima, 1982)*, elíptico, esférico e incluso triangular *(Inoue, 1976)*, presentando con frecuencia un carioplasma poco denso *(Anderson, Hoyt y Hogan, 1967; Yamamoto, 1965; González Valverde, 1975; Inoue, 1976)*, en el que resaltan una ó dos grandes masas cromatínicas sobre la hoja interna de la membrana interna *(Andreson, 1967; Inoue, 1976; Stensaas, 1977; Cima, 1982)*. El nucléolo se observa con nitidez y está constituido por una red densa

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de aproximadamente 0,8 μm de diámetro. La envuelta nuclear presenta poros de 80 nm cerrados por diafragma.

El citoplasma de los astrocitos fibrosos jóvenes *(Stensaas, 1977; Cima, 1982)* ó astrocitos inmaduros *(González Valverde, 1980)* es claro, mientras que el de las células viejas *(Stensaas, 1977; Cima, 1982)* ó astrocitos maduros *(González Valverde, 1980)* es más oscuro.

En el citoplasma existen estructuras fibrilares especialmente útiles para la diferenciación morfológica entre estas células y los oligodendrocitos *(González Valverde, 1975)*. Estos filamentos se hacen especialmente patentes con técnicas de fijación por tetraóxido de osmio y contraste posterior con citrato de plomo *(Malmfors, 1963)*. Su disposición, dentro de la célula, es variable ya que, a nivel de las prolongaciones, se disponen en densos manojos *(González Valverde, 1975)*, mientras que en el citoplasma del pericarion se dispersan de forma laxa *(Anderson y col., 1967)*. En la rata y el ratón hay regiones citoplasmáticas, del astrocito adyacentes al núcleo, que están libres de componente fibroso y ocupadas por retículo endoplásmico granular *(Peters, 1962)*.

Lod filamentos presentan un diámetro que, según los autores estudiados, oscila entre 65-100 Å *(Malmfors, 1963; Stensaas, 1977; Anderson y col., 1967; González Valverde, 1975)*. Están tipificados como filamentos intermedios del citoesqueleto *(Ghadially, 1983)* y las técnicas de inmunocitoquímica demuestran que están formados por subunidades proteicas de proteína acidafibrilar *(Ghadially, 1983; Trimmer, 1982)*, química y antigénicamente distinta de la tubulina propia de los filamentos de otras células del S.N.C. *(Eng, 1979; Bignami y col., 1980)*.

Cultivos celulares de astrocitos han permitido demostrar, así mismo, la presencia en los filamentos intermedios de los astrocitos maduros de Vimentina, péptido que posee un peso molecular de 58.000 y que es propio de los filamentos intermedios de los fibroblastos *(Chiu Fung-Chow y col., 1981; Stocchi y col., 1984)*. Del mismo modo se ha reconocido una proteína de 42.000 daltons que *Chiu Fung-Chow y col., 1981;*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ha identificado como Actina. También con técnicas de cultivo de tejidos, ***Trimmer, (1982)*** estudió la relación existente entre la secuencia de maduración morfológica de los astrocitos y la aparición y distribución de los filamentos gliales observando que, en estadíos tempranos, existen microtúbulos que, posteriormente, reducen su número y son reemplazados por filamentos de tipo intermedio. Estos hallazgos le llevaron a sugerir que los microtúbulos pueden estar relacionados con el establecimiento inicial de la asimetría citoplasmática y procesos en desarrollo y que el papel de los filamentos es el de mantener la geometría del astrocito maduro. Se sabe que la aparición de elementos del citoesqueleto es signo de diferenciación celular ***(Alberts, Darnell, 1988)***.

La presencia de microtúbulos, en los astrocitos inmaduros, así como su escasez en las células totalmente desarrolladas fue observada también por ***Allt (1980)*** quien considera la imposibilidad de transformación de ambas estructuras durante el desarrollo, dada la diferencia que existe en el diámetro de sus subunidades proteicas así como en la composición química de las mismas. Mientras los filamentos están constituidos por subunidades de 2,5 nm de diámetro de proteína ácida fibrilar, los microtúbulos están formados por subunidades de tubulina de 4,5 nm de diámetro, proteína con un peso molecular de 100.000.

Además del componente filamentoso, en el citoplasma del astrocito fibroso se han descrito mitocondrias redondeadas y ovoides de matriz densa y crestas transversales ***(González Valverde, 1980; Inoue, 1976)***; pocas cisternas de retículo endoplásmico rugoso, pequeñas, alargadas con densidad electrónica elevada; ribosomas libres ó agrupados en rosetas ***(Inoue, 1976)*** y retículo endoplásmico liso bien desarrollado ***(Stensaas, 1977)***. Poseen tambien un aparato de Golgi escaso, compuesto de algunos sáculos y pequeñas vesículas que poseen material amorfo electrónicamente denso y, finalmente, cuerpos redondeados de 0,3 a 0,4 μm de diámetro rodeados de membrana unitaria con contenido homogéneo en su interior que se han identificado como lisosomas ***(Inoue, 1976)***.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Las prolongaciones de los astrocitos son más numerosas, largas y gruesas que las de los oligodendrocitos, con abundantes filamentos, algunas mitocondrias y sobre todo polirribosomas. Se extienden entre las fibras nerviosas *(Maturana, 1970; Peters, 1960; Gaze y Peters, 1961)* y es notable la íntima relación que éstas últimas, preferentemente mielínicas, guardan con la membrana plasmática de los astrocitos. Es interesante destacar el hecho de que, estas prolongaciones, constituyen un componente estructural importante de los nódulos de Ranvier, observados con técnicas de crio-fractura en el nervio óptico de la rata, en los que se orientan paralelos o ligeramente oblicuos al axon y proporcionan el sustrato morfológico de una posible intervención de los astrocitos en la función nodal. Morfológicamente destacan las características de la membrana celular a este nivel tales como las partículas ortogonales, menores en número que las descritas en los astrocitos pericapilares y en las uniones Gap que se establecen con otros astrocitos ó entre éstos y las capas oligodendrogiales paranodales *(Waxmann, 1984)*.

Rodeando al pericarión y prolongaciones del astrocito se encuentra una membrana, de tipo unitario, en las que se han descrito dos tipos de vesículas:

1) Las **caveolae**, vesículas grandes demostradas por *Massa (1982)* en astrocitos fibrosos del nervio óptico del gato que ya habían sido descritas en el nervio óptico del mono y humano y en otros niveles del sistema nervioso central e identificadas como **vacuolas pinocíticas** *(Anderson, 1976; Anders y Brightman, 1976)*.

2) Las **series ortogonales de partículas**, que han sido descritas mediante técnicas de crio-fractura (Mass, 1982; Waxmann, 1984).

Las **caveolae** son invaginaciones, de 60 nm de diámetro, que se introducen unos 85 nm hacia el interior y comunican con el espacio extracelular, por un canal de unos 35 nm, pudiendo incluirse totalmente en la matriz citoplasmática *(Massa, 1982)*.

Estas estructuras parecen estar presentes en diversos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tipos celulares, tanto de vertebrados como de invertebrados. Han sido descritas en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos del sistema nervioso central *(Sandri y col., 1977)* y del sistema nervioso periférico *(Olsson y Reese, 1971)*, en las células que forman el epitelio perineural de los nervios periféricos *(Akert y col., 1976; Hall y Willams, 1971; Klenn, 1970; Olsson y Reese, 1971; Reale y col., 1975; Sandri y col., 1977; Wessemg y col., 1965)* y en las células de Schwann *(Mugnani y col., 1977; Köling, 1984)*. Usualmente la membrana de estas vesículas no se asocia con orgánulos membranosos dentro del citoplasma y, ocasionalmente, pueden asociarse con otras y formar complejos multivesiculares *(Massa, 1982)*.

La distribución de las caveolaes, estudiada con técnicas de criofractura, demuestra que son más numerosas en las membranas plasmáticas astrocitarias intercelulares ó próximas a endotelios y cubiertas mielínicas que en las que limitan directamente con las membranas basales, donde son escasas, y que su número está inversamente relacionado con las series ortogonales de partículas *(Massa, 1982)*, como previamente habían sugerido, respecto al músculo esquelético, *Ryan y Shafig (1980)*.

La naturaleza pinocítica de estas vesículas *(Massa, 1982)*, cuya función se ha discutido, en las células endoteliales, *(Simonescu col., 1975; Wissing y Williams, 1978; Davis y Kuazare, 1981)*, se ha puesto en duda. Se considera que no poseen tal significado ni en las células de Schwann *(Mugnaine y col., 1977)*, ni en las fibras del músculo liso ó estriado esquelético, ni en las fibras musculares cardíacas *(Dulhunty y Franzini-Armstrong, 1975; Gabella, 1971; 1973; 1976 a y b; 1978; 1979; y Gabella y Blundell, 1978)* ya que, en estas células, se consideran como estructuras que contribuyen a aumentar sustancialmente la superficie de la membrana plasmática.

El hecho de que en el músculo liso tiendan a incluirse dentro de una sustancia granular ó filamentosa, ha inducido la opinión de que estas estructuras inician la contracción

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en respuesta al estiramiento *(Prescott y Brightman, 1976)*, por aumento de la permeabilidad al calcio y al sodio durante la deformación, pudiendo ser una de sus funciones suministrar membrana sobrante a células propensas al estiramiento *(Dulhanty y Frezine Amstrong, 1975; Mugnani y col., 1977)*.

Por otro lado, existen una serie de partículas ortogonales que poseen una distribución heterogénea, en el interior del astrocito, siendo mas numerosas en membranas de células que conectan con regiones subpiales, subventriculares y perivasculares que en regiones en contacto con el parénquima cerebral *(Anders y Bringhtman, 1979)*.

Los estudios, con criofractura, de la membrana de los astrocitos de nervios ópticos, demostraron que las membranas de los astrocitos, que miran a la pia-madre, son de dos tipos diferentes, atendiendo a la distribución de dichas partículas *(Black y col., 1983)*. Así, la mayoría de las membranas de los pies astrocíticos, en relación a la pia, poseen partículas distribuidas fortuitamente, sin orientación ni orden específico, aunque su densidad es mucho mayor que en las membranas de los astrocitos en relación con el parénquima.

El segundo tipo de membrana de pies astrocíticos se caracteriza por una estructura muy ordenada, estando las partículas orientadas en columnas *(Black y Waxman, 1985)*.

Miemtras el papel funcinal de las partículas asembleis (ortogonales) no está claro, la variación en su número y en su patrón de distribución sugiere la existencia de una polaridad en la membrana plasmática que podría estar relacionada con la función del astrocito *(Black y Waxman, 1985)*.

Los astrocitos presentan diferencias regionales en la ultraestructura, en aquellos animales que poseen lámina cribosa. Así, los localizados en la lámina cribosa poseen un citoplasma de mayor densidad que los situados a otro nivel del nervio óptico, debido fundamentalmente a la gran cantidad de gliofilamentos que poseen *(Anderson, 1969; Inoue, 1976)*. Al mismo tiempo, sus orgánulos son escasos y se localizan preferentemente alrededor del núcleo. La cromatina es más fina y está mas dispersa, siendo sus acúmulos menores y menos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

frecuentes que en los astrocitos de otras regiones del nervio óptico *(Inoue, 1976)*. Estas características diferenciales capacitan a los astrocitos para adaptarse a la función de soporte que tiene a ese nivel *(Anderson, 1969)*.

Se ha aceptado que los astrocitos presentes en el nervio óptico corresponden a astrocitos de tipo fibrosos *(Vaughn y Peters, 1967)* los cuales, clásicamente, se han dividido en células claras relativamente indiferenciadas y células oscuras bien diferenciadas *(Stensaas, 1977; Cima, 1982)*.

Más recientemente, mediante técnicas de cultivo de tejidos, se han descrito, en el nervio óptico, dos tipos de astrocitos que se diferencian por su morfología, características citoquímicas, condiciones de crecimiento y origen celular. Estos han sido denominados astrocitos tipo I y astrocitos tipo II *(Raff, 1983)*.

3.3.2.3. Microglía

La microglía constituye el tercer elemento celular del nervio óptico. Se muestra como una célula relativamente pequeña que se ha identificado en diferentes zonas del cerebro de mamíferos normales *(Mori y Leblond, 1969; Vaughn y Peters, 1971; Skoff, 1974)* y se diferencia de los macrófagos *(Stensaas y Reichert, 1971)*, de las células mitóticas de la capa sobrependimaria *(Stensaas y Gibson, 1972)* y de lospericitos *(Stensaas, 1975)*.

La microglía ha sido descrita en los nervios ópticos de anfibios urodélicos *(Stensaas, 1977)*, monos, gallinas *(Inoue, 1979; 1979)* y ratas *(Skoff, 1976)*, como una célula de citoplasma algo oscuro y pobre en orgánulos, escasos ribosomas agrupados en rosetas *(Inoue, 1979)*, retículo endoplásmico rugoso, situado alrededor del núcleo y formado por cisternas cortas menos desarrolladas que las de los elementos macrogliales, aparato de Golgi bien desarrollado y mitocondrias semejantes a las de los oligodendrocitos *(Inoue, 1977, 1979)*. Además, el citoplasma incluye numerosos cuerpos de núcleo denso *(Skoff, 1976; González Valverde, 1981)*, vacuolas vacías y gotas lipídicas *(Sturrok, 1984)*; no se han descrito en el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

citoplasma túbulos ni filamentos *(Skoff, 1976)*.

El núcleo suele ser elongado ó irregular *(Stensaas, 1977; Inoue, 1979)*, con nucleoplasma de densidad electrónica intermedia y cromatina dispuesta en acúmulos *(Skoff, 1976 a)*. El nucléolo, menos denso que la cromatina, consta de una región amorfa más clara rodeada de sustancia nucleolar *(Inoue, 1979)*.

El origen de la microglía permanece aún oscuro, existiendo varias teorías:

1) Autores, como *Fulcrand (1982)*, que admiten un doble origen, hematógeno y nervioso, según el cual la microglía podría diferenciarse a partir de los glioblastos bajo un control del axón y así mismo, durante la fagocitosis, estas células podrían ser ayudadas por elementos hematógenos o por migración de pericitos.

2) Otros investigadores, como *Yamamoto y Leblond (1978)* establecen que las células de microglías se originarían a partir de los monocitos que invaden el parénquima nervioso tras el nacimiento.

3) Un tercer grupo, entre los que se encuenmtra *Kershman (1939)*, plantea que la microglia podría originarse a partir de macrófagos procedentes de las leptomeninges.

En un intento de confirmar esta última hipótesis, *Sturrock (1988)*, comparó la ultraestructura de la microglia del nervio óptico humano con la de los macrófagos presentes en las meninges que lo rodean durante el desarrollo embrionario. Encontró diferencias concretamente, la mayor presencia de vacuolas y grandes cisternas de retículo endoplásmico en la microglia. Pese a ello, considera que este hecho puede ser atribuido a la fagocitosis de un gran número de axones, en degeneración, presentes en esta estructura durante el periodo estudiado.

Clásicamente se ha atribuido a la microglia una función exclusivamente fagocítica. Sin embargo, algunos trabajos sobre la degeneración Walleriana en el nervio óptico de distintas especies en desarrollo, dan cuenta de la escasa intervención de la microglía en la fagocitosis *(Wender, 1979)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diversos autores hacen responsable de la actividad fagocítica a la población astrocitaria *(Wender, 1979; Wender, 1981; Sturrock, 1974)* e incluso, a la oligodendrogial, habiéndose sugerido la hipótesis de que, en los animales inmaduros, muchos tipos celulares pueden cambiar su papel por el de fagocitos *(Cook, 1974)*.

La participación de las células macrogliales en la fagocitosis parece demostrada por la presencia en el interior de los astrocitos fibrosos de restos y fragmentos mielínicos incompletamente digeridos durante la degeneración Walleriana *(Wender, 1979; Sturrock, 1984)*.

El que existan células microgliales en zonas donde el proceso degenerativo es escaso, tales como el nervio óptico del embrión humano, pone en duda el papel, exclusivamente fagocítico, de estas células *(Sturrock, 1984)*.

Para autores como *Valat, Privat y Fulcrand (1983)*, las células microgliales son elementos transitorios que pueden morir **in situ**, después de haber fagocitado y digerido los deshechos de células y axones muertos, o emigrar hacia la corriente sanguínea ó hacia el espacio pericítico *(Fulcrand y Privat, 1977)*.

3.3.2.4. Tercer tipo macroglial

Además de las poblaciones astrocitaria y oligodendroglial, a las que ya hemos hecho referencia, se han descrito en el nervio óptico adulto otros tipos gliales entre los que debemos mencionar el denominado Tercer tipo macroglial *(Vaughn y Peters, 1967)* que se caracteriza ultraestructuralmente por ser una célula pequeña, de densidad menor que los oligodendrocitos, pero algo mayor que la de los astrocitos.

En secciones transversales del nervio, la célula muestra una forma ovoide y un núcleo localizada excéntricamente. En su citoplasma no se observan gliofilamentos, microtúbulos ni partículas de glucógeno, sin embargo son frecuentes los cuerpos celulares densos y las gotas lípidicas y el retículo endoplásmico rugoso presenta cisternas largas, estrechas y tortuosas. El núcleo es alargado o redondeado y contiene

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

acúmulos de cromatina anchos e irregulares adyacentes a la membrana nuclear.

El origen embriológico de este tipo celular es neuroectodérmico y se suele localizar preferentemente bajo la glia limitante, en la vecindad de los vasos sanguíneos o entre los procesos astrocitarios e hileras de oligodendrocitos. La proporción en la que se encuentran es de un 4 o 5% del total de la población celular del nervio óptico.

Otro tipo macrogial ha sido descrito, posteriormente, por *Inoue (1976)* en el nervio óptico de la gallina. Presenta características ultraestructurales intermedias entre astrocitos y oligodendrocitos y suele situarse en una posición adyacente al septum del tejido conectivo. Posee un núcleo y matriz citoplásmica similares a los oligodendrocitos, pero los orgánulos celulares recuerdan a los de astrocitos incluyendo, entre sus atributos, un componente gliofilamentoso, complejo de Golgi con cisternas distendidas y lisosomas. Se consideran células inmaduras diferentes a los astrocitos y al tercer tipo macrogial descrito por *Vanghn y Peters (1967)*.

Por último, se ha descrito un tercer tipo celular (que constituye menos de un 2 % de la población), mediante técnicas de inmunocitoquímica *(French-Constant y Raff, 1986)* en el nervio óptico de rata adulta. Es una célula que reacciona con el anticuerpo anti A2B5, pero no con el anticuerpo anti-proteína glial fibrilar ácida ni con el anti-galactocerebrósido. Su proliferación puede estimularse por factor de crecimiento segregado por los astrocitos Tipo I.

3.3.3. Fibras nerviosas

El nervio óptico se ha revelado como un material ideal para la valoración de características morfofuncionales y/o el establecimiento de parámetros diversos de las fibras nerviosas que lo constituyen, dado que a este nivel no existen cuerpos neuronales que dificulten el estudio. Así, el nervio óptico se ha utilizado para investigaciones sobre la estructura de los axones *(Hildebrand y Waxman, 1982)*, distribución topográfica *(Yamamoto, 1965; Yamadori, 1977; Bunt, 1983;*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Williams, 1985), cambios que experimentan con la edad *(Ling, Wong, 1979; Blazi, 1984)*, relaciónes que establecen entre las fibras, células gliales y vasos sanguíneos *(Gómez de Tejada, 1972; Pizarro, 1973)*.

3.3.3.1. Características morfológicas

Las fibras nerviosas que constituyen el nervio óptico son prolongaciones axónicas que parten del soma de las células ganglionares de la retina. Estructuralmente presentan las características propias de los axones esto es, son finas, lisas, de calibre bastante uniforme y limitadas por una membrana celular o axolema, perteneciente a la célula que le da origen, y que encierra al citoplasma o axoplasma.

Desde el punto de vista ultraestructural, el axoplasma se caracteriza por ofrecer poca densidad electrónica y estar recorrido por neurotúbulos y neurofilamentos, orientados longitudinalmente, cuya proporción varia durante el desarrollo *(Vaughn y Peters, 1968; Peters y cols, 1976; Waxman, 1978; Hockoc, 1978)*.

Schnapp y Reese (1982) han observado, en los axones del nervio óptico de tortugas, tres tipos de estruturas filamentosas: 1) fascículos interconectados de neurfilamentos, 2) microtúbulos suspendidos en una matrix laxa granular y 3) una densa red de filamentos que conectan el citoesqueléto con partículas situadas en la superficie interna del axolema.

Además de las estructuras citadas, son constituyentes importantes del axón, vesículas, mitocondrias y retículo endoplásmico liso. En relación al retículo, *Darnell y Cols. (1988)*, con microscopía electrónica de alto voltaje, han demostrado la existencia de una red continua de tubos que recorren, longitudinalmente, todo el axón.

Se ha demostrado que, en los axones, existe un tráfico molecular intenso que garantiza el recambio continuo de componentes moleculares como proteínas estructurales y enzimáticas, hidrolasas, fosfolípidos, etc. De acuerdo con las observaciones de *Schnapp y Reese (1982)*, la base de este transporte sería la relación que existe entre los componentes del

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

citoesqueleto y los orgánulos axonales.

El axolema presenta una serie de variaciones a lo largo su longitud. Entre ellas destacan especializaciones simples y complejas y modificaciones de la membrana a nivel de los nódulos de Ranvier *(Hildebrand y Waxman, 1982; Black, 1982; Waxman y cols., 1982)*.

Las especializaciones simples y complejas, se localizan en la capa de fibras nerviosas de la retina que corresponde a los segmentos iniciales de los axones de las células ganglionares. Ultraestructuralmente, las complejas, más frecuentes, se caracterizan por un refuerzo, del lado axoplásmico de la membrana, que abarca toda la circunferencia axonal.

En asociación a la especialización compleja aparece, en la cara externa del axolema, una corona de prolongaciones de las células de Müller que recuerdan al collar de las células de Schwann y a los procesos astrocíticos que envuelven el nódulo de Ranvier en los sistemas nervioso periférico y central respectivamente *(Berthold, 1968; Hildebrand, 1971)*.

Se ha pensado que la corona glial, al menos a este nivel, podría jugar un papel en la transmisión del impulso nervioso en el segmento inicial del axón *(Kuffler, 1970; Somjen, 1975; Abbott, 1981)*.

Las especializaciónes de tipo simple son zonas de refuerzo, situadas en el lado axoplásmico de la membrana, que ocupan sólo regiones limitadas del perímetro axonal. En ocasiones presentan acúmulos de material granular que se proyectan hacia el axoplasma. Tambien las rodean procesos gliales, a nivel de las zonas de refuerzo. Estos son menos elaborados que los de la especialización compleja *(Hildebrand y Waxman, 1982)*.

Se ha sugerido que la sobrecubierta axolemal, tanto en la especialización simple como en la compleja, puede representar puntos claves en la electrogénesis *(Hildebrand y Waxmann, 1982)* dado que, en otros niveles, los refuerzos de la membrana neuronal indican la existencia de corrientes internas de sodio *(Waxman y Foster, 1980)*.

Otro tipo de estructuras presentes en la membrana axonal

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

son las denominadas **partículas intramembranosas** que han sido demostradas mediante técnicas de crio-fractura. Estas se disponen, en acúmulos, en zonas sinápticas *(Sandri, Akert, Livingston y Moor, 1972)*, uniones neuromusculares *(Dreyes, Peper, Akert, Sandri y Moor, 1973)*, y uniones electrotónicas *(Peracchia, 1976; 1976b)*. Se han descrito diferencias en la distribución de estas partículas según el estadío de mielinización axonal (axones premielinizados,cubiertos por procesos gliales ó mielinizados) e incluso, variaciones ultraestructurales en relación con el desarrollo, en los axones no mielinizados de la capa de fibras nerviosas de la retina *(Black, 1982, 1983)*. Tambien se ha observado que, en zonas con características especiales como el nódulo de Ranvier, las partículas intramembranosas se encuentran en mayor concentración que en el segmento internodal. Algunos investigadores han propuesto que estas partículas intramembranosas representan canales de sodio voltaje sensitivo. *(Rosenbluth, 1976; Kristol, Sandri, Akert, 1978; Wiley-Livingston, Ellisman, 1980)*.

La capacidad del axolema para desarrollar especializaciones regionales no parece depender de la presencia de mielina o de uniones axonales maduras dado que, en la membrana de los axones amielínicos jóvenes, se han descrito zonas donde las partículas intramembranosas se localizan en acúmulos, contrastando con la distribución uniforme de las mismas en el resto del axolema. Estos acúmulos parecen ser zonas precursoras de los nódulos de Ranvier *(Waxman, 1982)*. Esto lo apoya el estudio realizado por *Black y Waxman, (1986)*, sobre las variaciones en la ultraestructura del axolema durante el desarrollo del nervio óptico, en el que se provocó experimentalmente un retraso en el desarrollo glial pudiéndose observar que, a pesar de la falta de oligodendrocitos que recubriesen los axones, estos experimentaban el incremento normal en su diámetro así como el desarrollo adecuado de las partículas intramembranosas del axolema. Todo lo cual ha sugerido, a los investigadores citados, que la diferenciación ultraestructural del axolema es, al menos en parte, independiente de la diferenciación glial.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La ultraestructura de los nódulos de Ranvier de las fibras nerviosas revela un refuerzo subaxolemal, tal como ocurre en las especializaciones simples y complejas de la capa de fibras nerviosas de la retina, así como un recubrimiento del axón por diversos procesos gliales *(Peters y cols, 1970; Fukukita, 1978)*. La presencia del material denso bajo, el axolema nodal ha servido para diferenciar las fibras amielínicas de las mielínicas, seccionadas a nivel de los nódulos de Ranvier *(Peters, 1966; Hugnes y Wassle, 1976)*.

La superficie del axolema de la fibra nerviosa se incrementa de forma rápida durante el desarrollo axonal, lo que parece produirse a base de complejos vesículo-tubulares membranosos que, normalmente, se localizan en el interior del axón en desarrollo. Se han descrito zonas en las que estos complejos se fusionan con el axolema mediante exocitosis *(Hildebrand y Waxman, 1984)* sin embargo, la membrana de estos complejos, se encuentra relativamente indiferenciada y parece que es tras su inserción en el axoplasma, cuando estas fracciones de membrana incorporan sus proteínas características *(Waxman y Black, 1985)*.

Fisiológicamente se ha descrito una distribución irregular de los canales iónicos a lo largo del axolema de las fibras mielinizadas maduras; así, los canales sodio/voltaje-dependientes se localizan, sólo, en el axolema del nódulo de Ranvier donde intervienen (desde el punto de vista funcional) en la conducción saltatoria *(Chiu y Ritche, 1981, 82, 84)*.

Por otro lado, los canales de potasio se localizan, al menos en mamíferos, en la membrana del segmento internodal y no a nivel del nodo de Ranvier *(Horackova y cols., 1968; Chiu y cols., 1979; Brismar, 1980; Chiu y Ritchie, 1981)*. A estos canales se les atribuye el papel de mantener un potencial de reposo, bajo la mielina, que contribuye al potencial nodal. El papel de este potencial de reposo parece ser particularmente importante en los axones de pequeño calibre *(Chiu y Ritchie, 1984)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.3.2. Distribución topográfica de los axones. La existencia de fibras centrífugas a la retina

Los axones no están aislados en el interior del nervio óptico sino distribuidos en fascículos, limitado por tejido conectivo en el hombre *(Yamamoto, 1965; Cohen, 1967; Hogan y Alve, 1971)*. Estos fascículos son menos precisos en la rata *(Yuri, 1959)*.

Las fibras del nervio óptico se distribuyen de manera ordenada a lo largo de su longitud en la mayoría de los vertebrados *(Yamadori, 1981; Cima y Philip Grant, 1982; Kirby y cols., 1982; Strongin y Guillery, 1981; Silver, 1981; Silver, 1984; Horsburgh y Sefton, 1986; Springer, 1986 a y b; Guillery y Wash, 1987)*. Si bien en la región mas distal del nervio los axones se disponen en la misma localización que la que poseen en la retina *(Springer, 1986; Yamadori, 1977; Lasheley, 1934; Brower y cols., 1923; Okis, 1968; Guillery y Wash, 1987)*, esta disposición varía según se avanza hacia la región quiasmática. Sin embargo, se conserva siempre una proyección determinada con respecto a las células ganglionares de la retina *(Lasheey, 1934; Yamadori, 1977; Springer, 1986)*.

Se han descrito esquemas de organización, de las fibras del nervio óptico, para distintas especies de vertebrados: rata *(Yamadori, 1977; Horsburgh, 1986)*, pez dorado *(Springer, 1986 a y b)*, rana *(Cima, 1982)*, ratón *(Silver, 1984)*, Zarigüella *(Kirby, 1982)* y Hurones *(Guillery y Walsh, 1986)*. En todos ellos, las fibras ópticas sufren un cierto grado de desviación al llegar al quiasma.

No están claros los mecanismos por los cuales los axones conservan un orden topográfico en el interior del nervio. En torno a ello se han dado diversas explicaciones. Entre ellas,

1) El papel de los espacios intercelulares (formados durante el periodo embrionario como consecuencia de la degeneración celular) que son considerados, por algunos autores, como vías a través de las que se establecen la migración de los axones para alcanzar su ubicación definitiva *(Horsburgh y Sefton, 1986)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2) La organización fasciculada de las fibras nerviosas que permite que los axones vecinos guarden un contacto constante durante su cricimiento hacia los centros ópticos primarios, siguiendo en su trayecto a las fibras denominadas pioneras *(Sperry, 1983; Bunt, 1983; Horder y Martin, 1978; Horder y Martin, 1978)*.

3) La melanina, de la que se ha sugerido participa en la migración direccional de los axones *(Guillery, 1971; Stryker y cols., 1977; Silver y Sapiro, 1981; Strongin y Guillery, 1981)*. Esto se ha planteado en base a que, la ausencia congénita de melanina, se asocia a anormalidades de la vía visual como: la asimetría de la corteza visual, la alteración en la organización básica del núcleo geniculado lateral y la disminución del número de fibras ópticas que continúan, ipsilateralmente, a nivel de la región quiasmática. Así, se cree que un 90-95% de los axones del nervio óptico de la rata albina se cruzan a nivel del quiasma, lo que se ha demostrado en varias especies de mamíferos (gato, rata, cerdo de Guinea, tigre, hurón, conejo, ratón) *(Land y Lund, 1979; Lund, 1965; Guillery, 1969; Giolli y Guthrie, 1969; Creel y Giolli, 1976; Shatz, 1977; Lund y cols., 1974; Cooper y Pettigrew, 1979; Dräguer y Olsen, 1980; Creel, O'Donnell y Craft, 1978; Yamadori, 1977)*.

Se han descrito dos mecanismos en función de los cuales se supone actúa la melanina dirigiendo a los axones. Según el primero, durante el desarrollo del nervio óptico, algún producto de degradación de la melanina puede marcar las fibras ó bien ser transportado retrogradamente hacia el pericarión celular y, de esta forma, modificar el programa de crecimiento de determinados axones retino-fugales *(Strongin y Guillery, 1981)*. El otro se basa en el posible papel de barrera desempeñado por la melanina, al formar parte del epitelio pigmentario durante el desarrollo del pedículo. Los axones, al intentar eludir el obstáculo, discurrirían por las vías correctas *(Silver y Sapiro, 1981)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4) Las sendas gliales, situadas en el suelo del diencéfalo, descritas en el ratón *(Silver, 1984)* y en el embrión de pollo *(Navascues, 1987)*, podrían dirigir las fibras ópticas a nivel del quiasma.

5) Los obstáculos que han de salvar los axones durante su crecimiento, tales como la fisura coroidea en el pedículo óptico, tambien ha sido propuestos como determinantes de su dirección *(Silver, 1984)*.

6) El orden en que los axones se diferencian en la retina y crecen hacia el pedículo óptico parece, así mismo, importante para la posterior organización de las fibras *(Morest, 1970; Cima y Grant, 1982; Guillery y Walsh, 1987)*.

Sin embargo *Horsburgh, (1986)* considera que el establecimiento de un orden retinotópico de las fibras nerviosas, no obedece a uno sólo de estos factores, sino a la combinación de varios de ellos.

3.3.3.3. Diámetro axonales

Cuenca y cols., (1987) observaron que, durante el desarrollo postnatal, en el nervio óptico de la rata, el incremento en el diámetro de los axones se producía en estadios bien definidos. Así, entre el nacimiento y los 8 días posteriores se produciría un aumento moderado de espesor; entre los 8 y 20 días un gran incremento y entre los 20 y los 36 días se estabilizaría para, con posterioridad, producirse un aumento rá- pido coincididente con la aparición de algunas fibras gruesas de aproximadamente 3 μm.

Por su parte *Black y cols. (1982)* observaron, en la rata, un aumento de un 50 % en las dimensiones de los axones del nervio óptico, durante los primeros 8 días de vida, y un incremento importante del diámetro axonal coincidiendo con la formación de mielina. Apreció también que la relación entre el diámetro interno y el diámetro externo de la fibra, determinado por g = diámetro interno/ diámetro externo, permanecía constante durante el desarrollo.

Las fibras que forman el nervio óptico adulto no poseen

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el mismo diámetro, habiéndo sido descrita su variación, entre otros animales en zarigüella, hámster, rana y gasterópodos *(Hokoc y Cruz, 1978; Rhoades, Hsu, Parfett, 1979; Cima y Grant, 1982; Kirby, Clift-Forsberg y Rapisardi, 1982; Williams y Chalupa, 1983; Gillary y Gillary, 1979)*.

Para explicar estas variaciones se esgrimen dos tipos de razones. Según la primera las diferencias en los diámetros de las fibras están relacionadas con la edad de los axones *(Cima, 1982)* y se basan en el aumento de espesor que experimentan éstas con el desarrollo considerándose, por ello, que los axones gruesos son más viejos que los delgados. Este parece ser el caso de diversos tipos neuronales de los vertebrados entre las que se incluyen a las células ganglionares de la retina *(Cajal, 1892; Tennyson, 1965; Kimmel, 1972; Kalina, 1974; Roger, 1976)*.

El hecho de que, durante los estadios iniciales del desarrollo, sólo existan axones pequeños en el nervio óptico, apareciendo los axones grandes en etapas posteriores *(Cima, 1982; Rager, 1976)* y el hecho así mismo de que las fibras que entran de forma tardía en el nervio óptico, sean pequeñas *(Easter y cols., 1984)*, apoya en parte esta teoría *(Cima, 1982)*.

De acuerdo a la razón segunda, el diámetro de los axones dependería del tipo morfofuncional de las células ganglionares de las que proceden *(Polyak, 1957; Stone y Holländer, 1971; Williams y Chalupa, 1983)*; así, la mayoría de las fibras pequeñas se originarían en las células gamma, las intermedias en las beta y las más gruesas en las alfa. Este planteamiento se apoya en la relación, entre el espectro de dimensiones de los diámetros de las fibras y los diferentes tipos de células ganglionares visto *Williams y Chalupa, (1983)* en el nervio óptico del gato. Esta relación no ha sido demostrada en otros mamíferos que presentan una distribución unimodal de los diámetros *(Ogden y Miller, 1966; Potts y cols., 1972; Fukuda y cols., 1982; Huges, 1977; Forrester y Peters, 1967; Rhoades y cols., 1979; Hokoc y Oswaldo Cruz, 1978)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En secciones transversales del nervio óptico, de determinadas especies, algunos autores *(Cima y Grant, 1982; Kirby y cols., 1982)* han descrito una distribución regional de las fibras, atendiendo a su diámetro. Los argumentos dados para explicar esta disposición han sido diversos. Así, en la rana, (en la que las fibras mayores se han detectado en la zona dorsocentral del nervio óptico y, las más pequeñas, en situación ventral), la forma de organización se atribuye a la secuencia con que los axones han invadido el nervio. Del mismo modo, *Kirby (1982)* describió en la zarigüeya, una organización axonal en función de los diámetros, apreciando que la distribuciòn de los mismos coincidìa con la de los cuerpos de los distintos tipos celulares de la retina, pero que, sin embargo, este modelo de organizaciòn no parecia mantenerse a todo lo largo del nervio óptico. En el tracto óptico del gato también se ha visto una organización muy evidente de las fibras según sus diámetros *(Guillery y cols., 1982; Chang, 1956; Rishop y cols., 1953; Bishop y Clare, 1955)*, situación que no es tan clara en el nervio óptico donde este tipo de distribución no ha podido ser totalmente demostrada *(Williams y Chalupa, 1983)*.

3.3.3.4. Fibras centrifugas del S.N.C. hacia la retina

Ya en el siglo XIX, *Cajal (1894) y Monakov (1899)* sugirieron la existencia de fibras nerviosas que, partiendo del sistema nervioso central, terminaban en la capa plexiforme interna de la retina. Posteriormente, estas proyecciones eferentes se demostraron en diferentes animales como el pichón *(Dowling y Cowan, 1966)*, la carpa *(Murakami y Shimoda, 1977)* y la rana *(Tasaki, Tsukahara y Watanabe, 1978)*. Aunque algunos autores consideran que son escasas o están ausentes del nervio óptico de los mamíferos *(Brindley y Hamasaki, 1966; Brookee y cols., 1965; Brindley, 1970)*, la aparición de cambios degenerativos, en la capa plexiforme interna de la retina, poco después de la sección del nervio óptico del gato *(Wakakura, 1982)* y la supervivencia de vesículas terminales e intentos de regeneración que se observan muchos años des-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pués de la enucleación, en las fibras del nervio óptico del hombre *(Wolter, 1956, 1957, 1960, 1966, 1968, 1979; Lissl, Voltern, 1956)* sugieren su existencia en los mamíferos.

Se ha atribuido a estas fibras la misión de ejercer un control tipo **Feed Back** sobre la información transmitida por los axones de las células ganglionares de la retina *(Wolter, 1979)*, de forma semejante a como se supone ocurre con las fibras eferentes observadas en el oído interno humano *(Ross, 1969, 1973)*.

3.3.3.5. Numero de fibras en el nervio óptico de la rata

Se ha sugerido que los estudios, cuantitativos, del número de fibras del nervio óptico en la rata, pueden diferir en función de que estos se realicen con microscopia óptica o electrónica. Tal diferencia se ocasionaría, probablemente, en que la menor resolución del microscopio óptico dificultaría la observación de fibras de pequeño calibre. Así de *Juan y col.(1979)* calcularon, para la misma sección transversal del nervio óptico de la rata adulta, 116.469 fibras con microscopia óptica y 129.729 con microscopia electrónica. Estos datos no parecen coincidir con los obtenidos por *Fukuda y cols. (1982)*, ni con los de *Crespo y cols. (1985)*, quiénes utilizaron para su estudio la microscopia electrónica.

Los primeros encontraron una media de 108.100 fibras, para la sección transversal total del nervio óptico de la rata albina adulta, mientras que *Crespo y cols. (1985)* hallándo 273.744±20973 para la rata recién nacida y 105.809±7610 para la de 20 días, observaron un proceso de disminución del número de fibras, entre el momento del nacimiento y los 20 días de vida.

3.3.3.6. Proceso de regulación axonal

Durante el desarrollo de prácticamente todo el sistema nervioso de los vertebrados se produce un número muy importante de neuronas que posteriormente disminuye *(Cowan, 1973; Hamburger y Oppenheim, 1982; Oppenheim, 1981)*, lo que conlleva, de forma asociada, una pérdida de las prolongaciones axo-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nales procedentes de las mismas. Esta reducción en el número de neuronas permite establecer las conexiones más adecuadas entre los centros diana y las células supervivientes *(Cook, 1973; Cunningham, 1982; Robinson y cols. 1987)*. Sin embargo, no sólo la muerte celular sino también la retracción de colaterales de las fibras contribuye al modelo de relaciones sinápticas final *(Innocenti y cols., 1977; Land y Lund, 1979; O'Leary y cols., 1981; Purves y Nja, 1978; Ehrlich y Mills, 1985)*.

El proceso de reducción de axones se ha descrito en el nervio óptico de rata *(Crespo y cols., 1985)*, hámster *(Sengelaub y Finlay, 1981)*, gato *(Williams y cols., 1986)*, mono *(Rakic, 1981; Rakic y Riely, 1983; Rakic y Riely, 1983b)* y conejo *(Robinson y cols., 1987)*. De las experiencias realizadas parece deducirse que la pérdida de axones ocurre, fundamentalmente, a nivel de la proyección ipsilateral *(Sengelaub, 1981; Crespo y cols., 1985)*. Esto constituye un argumento para explicar las diferencias encontradas, por algunos autores, en el número de axones de un nervio óptico cuando se enuclea el ojo contralateral, en el momento del nacimiento, basándose estas diferencias en la variación del porcentaje de fibras ipsi y contralaterales que existe entre las distintas especies *(Crespo y cols., 1985)*.

La reducción del número de axones se inicia en el nervio óptico del mono durante el periodo embrionario, de forma simultánea a la segregación de impulsos desde los dos ojos hacia las capas del núcleo geniculado lateral, antes de que tenga lugar la experiencia visual *(Rakic y Riley, 1983a y b)*.

En estadíos iniciales del desarrollo del mono las proyecciones de los dos ojos están mezcladas, produciendose la separación de las seis capas del núcleo geniculado y la formación de las sinapsis en el mismo coincidiendo con el descenso rápido del número de axones *(Rakic y Riley, 1983a)*.

En el nervio óptico del gato se ha descrito que la pérdida de fibras comienza pocos días antes de que los axones penetren en el tálamo *(Shatz, 1983)* precediendo, en aproximadamente dos semanas, al inicio de la formación de las sinap-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sis en el Núcleo geniculado lateral *(Shatz y Kirkwood, 1984)* y en más de tres semanas, a la segregación de proyecciones retinianas *(Shatz, 1983; Chalupa y Williams, 1984)*.

Desde el punto de vista morfológico, la pérdida de axones en el nervio óptico se hace evidente por la aparición de fibras necróticas que, por lo general, contienen estructuras laminares densas, vacuolas grandes, membranas rotas y mitocondrias dilatadas, electrónicamente muy densas *(Williams y cols., 1986)*.

Algunos axones muestran signos muy severos de degradación como, axoplasma oscuro y roturas en el axolema; otros contienen grandes inclusiones autolíticas que pudieran corresponder a lisosomas o a mitocondrias necróticas *(Williams y cols., 1986)* y, finalmente, en otros sólo se observan zonas aisladas de necrosis *(Williams y cols., 1986)*.

En el nervio óptico de pájaros en desarrollo *Ehrlich (1985)* describió cuerpos degenerativos, rodeados de membrana, que se localizan dentro de los axones por otra parte, aparentemente normales, lo que atribuye a la retracción de terminales axonales, más que a la muerte de células ganglionares retinianas. Dichos cuerpos degenerativos se interpretan como lisosomas secundarios que, en los animales adultos, aparecen como resultado del remodelamiento de terminales axónicas *(Sotelo y Paly, 1971)* o de retorno sináptico *(Townes-Anderson y Raviola, 1978)*, lo cual parece evidente por el sentido retrógrado de los cuerpos degenerativos en el interior del axón *(Smith, 1980; Tsukita y Ishikawa, 1980)*.

Lo anteriormente expuesto apoya la evidencia de que, durante el período fetal, en el nervio óptico de muchos vertebrados, el número de fibras nerviosas es mucho mayor que en el animal adulto *(Rakic y Riley, 1983; Crespo y cols., 1985; Ehrlich y Mills, 1985; Robinson y cols., 1987)*. Sin embargo, la práctica de una enucleación unilateral, durante la primera mitad de la gestación, en el mono hace que la reducción en el número de axones, del nervio óptico del ojo restante, no sea tan intensa, produciéndose una serie de alteraciones, tanto a nivel de las bandas de dominancia ocu-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

lar en la corteza visual como en el núcleo geniculado lateral *(Rakic y Riley, 1983)*, en el que tan sólo se desarrollan dos capas celulares y una banda fibrosa intermedia, en lugar de las seis capas y cinco bandas normales *(Rakic, 1981)*, apareciendo, así mismo, conexiones sinápticas aberrantes entre las fibras del ojo sano y las neuronas geniculadas que pierden sus impulsos normales *(Rakic, 1981)*.

Por otra parte, en la gallina, se ha descrito que los axones correspondientes al ojo no enucleado, una vez que establecen conexiones en sus capas correspondientes, envían ramificaciones a las capas denervadas del núcleo geniculado lateral estableciendo conexiones sinápticas, aparentemente normales, con las células de éstas *(Robson y cols., 1978)*.

Si la enucleación se realiza en el momento del nacimiento, la proporción en el número de fibras que se reduce en el ojo no enucleado es diferente según el animal de que se trate así, en el nervio óptico de primates y de hámster, la reducción del número de fibras disminuye *(Rakic, 1981; Rakic y Ley, 1983 a y b; Sengelaub y Finlay, 1981)* mientras que, en la rata, no se reduce de forma significativa el número de axones que mueren en el nervio óptico contralateral. Esto podría explicarse por la variación del porcentaje de fibras ipsi y contralaterales que existen en las distintas especies *(Crespo y cols., 1985)*.

Inocenti y cols., (1983), describieron un tipo de célula glial denominada Gitter cell, que presenta propiedades macrofágicas y que eliminan axones en el periodo neonatal. Permanece sin dilucidar si estas células son capaces de identificar prolongaciones axonales inapropiadas o si, su papel, se limita a fagocitar procesos degenerados a causa de un fallo en sus conexiones *(Killackey, 1984)*.

El fenómeno natural de eliminación de axones, durante el desarrollo normal del nervio óptico, se considera una consecuencia de la competición establecida entre los axones del nervio óptico derecho e izquierdo, por el espacio sináptico del núcleo geniculado lateral en desarrollo *(Rakic y Riley, 1983)* o la consecuencia de la incapacidad de un porcen-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

taje de células, para competir satisfactoriamente por un agente trófico o un factor de supervivencia, disponible sólo en cantidad limitada en el campo de proyección de sus axones, produciendose su muerte *(Cowan y cols., Hamburger y Oppenheim, 1982; Robinson y cols., 1987)*.

3.3.4. Mielina

La mielina es una estructura membranosa laminar que recubre parte de las fibras tanto a nivel del Sistema Nervioso Central como del periférico. Está formada a partir de células neurogliales y difiere, de otras membranas, por su gran contenido lipídico, su relativa estabilidad y su baja actividad enzimática *(Davison, 1977)*.

3.3.4.1. Composición de la mielina

La unidad de membrana mielínica está formada por bicapas lipídicas hidrofóbicas situadas entre las capas proteicas.

La composición en lípidos de la mielina en el sistema nervioso central comprende aproximadamente un 70% de su peso seco y está constituida por colesterol, fosfolípidos y glicolípidos, siendo mínimas las variaciones que existen, en esta proporción, entre las distintas especies o entre las diferentes partes del sistema nervioso central *(Smith, 1973)*.

El contenido proteico de la mielina es escaso y consiste, principalmente, en proteína básica de la mielina y proteína proteolipídica cuyo metabolismo y momentos de aparición han sido estudiados por *Benjamins y cols., 1976, 1978; Braun y cols., (1980)* y, más recientemente, por *Konat (1981)*.

La mielina posee, además, cantidades pequeñas de glicoproteínas *(Trapp, 1984)*, una cantidad variable de componentes de gran peso molecular *(Carnegie y Dunkley, 1975)* y algún otro componente proteico *(Agrawal, Burton y cols., Fishman, Mitchell y Prensky, 1972; Quarles y cols., 1972)*.

La proteína básica de la mielina constituye aproximadamente el 40% de las proteínas totales de la cubierta mielínica *(Davison, 1977)*, posee un peso molecular de aproximadamente 18.000 *(Davison y Cuzner, 1977; Omlin y cols., 1982)* con

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

variaciones ligeras entre las distintas especies *(Eylar y Thompson, 1969)*, presentando en solución acuosa escasa estructura helicoidal *(Jones y Rombsby, 1975; Lieber y cols., 1975)*.

Una de las características fundamentales de la proteina básica de la mielina es su elevado poder antigénico *(Omlin y cols., 1982)*, habiéndose demostrado su capacidad para producir, al ser inyectada en animales de experimentación, encefalitis alérgica experimental patología que, en la actualidad, se utiliza como modelo de enfermedad desmielinizante humana *(Davison y Cuzner, 1977; Rauch y Einstein, 1974)*.

La proteína básica de la mielina se localiza en el lado interno de la unidad de membrana citoplasmática *(Adams y cols., 1971; Braun y Brostoff, 1977; Wilhelm, Stoffel y cols., 1984)*, formando parte de la línea densa mayor de la estructura mielínica *(Omlin y cols., 1982)*, lo que hace suponer que juega un papel importante en la formación y mantenimiento de la estructura laminar compacta de la mielina *(Braun y cols., 1980; Carnegie y Moore, 1980; Martenson, 1980; Waehneldt y Linington, 1980)*.

La proteína proteolipídica de la mielina es una de las proteínas más hidrofóbica integrante de la membrana mielínica *(Stofeel y cols., 1984)*. Es insoluble y tiende a agregarse en solución acuosa; consta de 276 residuos aminoácidos que se ordenan en cinco segmentos fuertemente hidrofóbicos acoplados mediante secuencias hidrofílicas *(Wilhelm Stoffel y cols., 1984)*.

La proteina protolipídica de la mielina se encuentra integrada en la bicapa lipídica de la membrana *(Wilhelm Stofeel y cols., 1984; Davison y Cuzner, 1977)*, con los grupos amino y los grupos polares hidrofílicos orientados hacia la parte externa de la unidad de membrana, mientras que los grupos carboxilos y los grupos polares hidrofóbicos se orientan hacia el lado citoplasmático de la misma. Se supone que su función es la de mantener la estructura y características funcionales de la mielina *(Wilhelm Stofeel, 1984)*.

Esta proteína metabólicamente estable *(Sabri y cols.,*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1974; Agrawal y cols., 1976), debido a su situación en la mielina, puede constituir un esqueleto permanente para la membrana, capaz de enlazar la bicapa lipídica con las proteínas de gran peso molecular, más activas metabólicamente y con la proteína básica de la mielina *(Davison y Cuzner, 1977)*.

Aunque se haya implicado de forma fundamental a la proteína básica de la mielina en los desórdenes desmielinizantes, tales como la esclerosis múltiple, algunos datos atribuyen a la proteína proteolipídica de la mielina un posible papel en estos procesos *(Hashin y cols., 1980)*.

Otras proteínas que forman parte de la mielina, en menor proporción y que, se han descrito de modo fundamental a nivel de las fibras periféricas del sistema nervioso, son la glicoproteína asociada a la mielina *(Trapp y cols., 1984)* y las denominadas proteínas P_1 y P_2.

La glicoproteína se asocia a la membrana periaxonal de las células de Schwann formadoras de mielina *(Strenberger y cols., 1979; Trapp y Quarles, 1982; Trapp, Quarles y Suzuki, 1984)*. Mediante estudios citoquímicos se ha demostrado el papel que juega este tipo de proteína en la formación y mantenimiento del espacio periaxonal y del correspondiente collar citoplasmático en las células de Schwann de las fibras mielinizadas *(Figlewic y cols., 1981; McIntyre y cols., 1978; Quarles y cols., 1983; Trapp y cols., 1982; 1984)*. Se observó que la ausencia de la glicoproteína asociada a la mielina, en determinados procesos patológicos, conlleva a un incremento del espacio periaxonal, entre la fibra nerviosa y la célula de Schwann y a una pérdida del collar citoplasmático periaxonal produciéndose, en estos casos, una fusión de la hoja citoplasmática de la membrana periaxonal de la célula de Schawann, con la hoja citoplasmática interna de la lámina de mielina compacta, para formar una linea densa mayor *(Hirano, 1983; Trapp y cols, 1984)*.

La proteína P_2 se localiza, mediante técnicas inmunocitoquímicas, en el lado citoplasmático de las células de Schwann y orgánulos subyacentes *(Trapp y cols., 1983)*, presentando una situación similar a la descrita para la proteína

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

básica de la mielina *(Roussel y Nussban, 1981; Omlin y cols., 1982)*. Su presencia se restringe a las células que establecen contacto con el axón en una relación 1:1 *(Trapp y cols., 1984)*. Tiene un peso molecular de aproximadamente 13.500 y un gran porcentaje de AA básicos *(Brostoff y cols., 1978)*. Se ha determinado su estructura primaria en bovinos *(Vysmura y cols., 1977; Kitamura y cols., 1980; Weise y cols., 1980)*, conejos *(Ishaque y cols., 1982)* y en la especie humana *(Vysmura y cols., 1981; Suzuki y cols., 1982)*, así como su estructura secundaria y terciaria. Es soluble en solución acuosa y su secuencia de aa no incluye segmentos hidrofóbicos *(Materson, 1983)*.

La proteina P_2 ha sido detectada, en nervios periféricos de mamíferos, en cantidad variable según las especies *(Greenfield y cols., 1973)* y formando parte de los componentes de la mielina del sistema nervioso central en algunas, pero no en todas las especies de mamíferos. Su función no es conocida aunque, el hecho de ser altamente antigénica, hace pensar que pueda jugar un papel en la desmielinización autoinmune *(Trapp y cols., 1983)*.

La proteina P_1 se encuentra, en pequeñas cantidades, en la mielina aislada del sistema nervioso periférico *(Brostoff y cols., 1972; 1975; Greenfield y cols., 1973)*. Esta proteína presenta prácticamente el mismo peso molecular y secuencia de aminoácidos que la proteína básica de la mielina *(Brostoff y cols., 1972)*, lo que ha hecho pensar que son proteínas estrechamente relacionadas *(Braun y Brostoff, 1977; Brostoff y Eylar, 1972; Brostoff y cols., 1975; Greenfield y cols., 1973; Whitaker, 1981)*.

La proteína básica de la mielina y otras proteína hidrofílicas, se insertan en la estructura membranosa mielínica inmediatamente después de su síntesis en el cuerpo celular. Las diversas proteínas son conducidas, como se sabe, a lo largo del axón según dos tipos de transporte diferente. Como parece desprenderse de los estudios de varios autores, la proteína básica y la protolipídica, no son trasladados por el mismo mecanismo lo cual explica, según *Bizzozero (1984)*,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el retraso, respecto a la proteína básica, que experimenta el proteolípido en su acoplamiento a la membrana *(Benjamins y cols., 1976; 1978; Braun y cols., 1980; Konat 1981; Bizzozero y cols., 1984)*.

El contenido lipídico de la mielina, la diferencia netamente de otras membranas, estructural, funcional y molecularmente. Es muy alto en relación con el de otras membranas *(Davison y Cuzner, 1977)* y está representado por colesterol, fosfolípidos y galactolípidos. Son característicos de la mielina los galactolípidos del tipo cerebrósido y su ester sulfatido. La membrana tiene, además, esfingosina y ácidos grasos que poseen cadenas carbonadas de mayor número de átomos de carbono que los encontrados en otras membranas. Estas cadenas sufren una serie de interdigitaciones que se suponen importantes para la estabilidad de la mielina *(Davison y Cuzner, 1977)*. El galactocerebrósido sulfátido es el principal componente glucolipídico de la cubierta mielínica *(Norton, 1976)*, puede interactuar ionicamente con la proteína básica debido a lo cual se le han atribuido funciones en el mantenimiento de la integridad de la mielina *(Banik y Davison, 1974; London y cols., 1973)* así como de formar parte de la molécula Na/K/ATPasa, involucrada en el transporte *(Hansson, 1979)* y de actuar como receptor para opiáceos *(Dawson y cols., 1978; Denis, 1980)*.

Se sabe que existen interacciones entre los lípidos y las proteínas de la membrana. En la mielina la proteína básica interactúa con los grupos polares de los lípidos, aunque el mecanismo íntimo de este proceso es desconocido *(Murthy y cols., 1984; Bradt y cols., 1981)*. Así mismo, ha sido posible observar la capacidad de la proteína básica para penetrar parcialmente en la bicapa lipídica *(Murthy y cols., 1984; Denmel y cols., 1973; London y cols., 1973)* lo cual se ha correlacionado con la permeabilidad de la membrana *(Papahadjopoulos y cols., 1975)*.

Se baraja, por tanto, la posibilidad de que la proteína básica de la mielina no tenga meramente una función estructural sino que, además, juegue un papel en la regulación de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

la permeabilidad de la membrana *(Murthy, 1984)*.

3.3.4.2. Estructura de la cubierta mielínica

La mielina del sistema nervioso central posee al igual que la del sistema nervioso periférico, una estructura en espiral *(Morán y Finean, 1957; Mutarana, 1960; Peters, 1960a)*. Morfológicamente esta disposición da lugar, en cortes transversales de las fibras, a una imagen laminada como consecuencia de las vueltas que sobre si misma experimenta la membrana plasmática de la célula glial formadora de la mielina. Esta presenta una estructura periódica en la que se distinguen las denominadas: linea densa mayor, linea intraperiódica, linea osmiofila o espacio intraperiódico y los mesoaxones interno y externo *(Maturana, 1960; Peteres, 1960a; Davison y Cuzner, 1977)*.

La línea densa mayor está formada por la fusión de las superficies internas de la membrana plasmática glial y en ella se localiza, de forma preferente, la proteína básica de la mielina *(Omlim y cols., 1982; Davison y Cuzner, 1977)*.

Como consecuencia del contacto de las superficies externas de la membrana aparece la linea intraperiódica *(Peters y cols., 1976)*, en la que se han detectado mediante radioinmunización e inmunocitoquímica las proteínas de gran peso molecular de la mielína *(Davison y Cuzner, 1977)*.

Las dos líneas citadas están, a su vez, formadas por líneas más finas separadas por el denominado espacio intraperiódico *(Rivel y Hamilton, 1969; Mapolitano y Scellen, 1969; Peters y Vaughn, 1970; Peterson y Pease, 1972)* en el que se localizan los grupos polares de la capa lipídica que interactúan con proteínas *(Davison y Cuzner, 1977)*.

Por último, los mesoaxones, internos y externos, son porciones de citoplasma de la célula glial que se localizan en la región interna y externa, respectivamente, de la cubierta mielínica. Se ha demostrado que, en la mielina desarrollada, el mesoaxón es mucho menos aparente en la cubierta mielínica del sistema nerviso central que en la del sistema

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nervioso periférico *(Peters y cols., 1976)* sin embargo, no ocurre lo mismo durante el desarrollo *(Bunge, Bunge y Ris, 1961)*. En la mielina del sistema nervioso adulto, la porción de citoplasma que constituye el mesoaxón externo, no forma una capa completa alrededor de la cubierta mielínica sino que se reduce a un anillo estrecho; sin embargo, en la cubierta en desarrollo, el citoplasma tiende a ser más extenso y puede formar una capa completa sobre la cubierta mielínica no diferenciándose, entonces, de la cubierta mièlinica del Sistema Nervioso Perifèrico *(Peters, 1964a)*.

3.3.4.3. Papel fisiológico de la mielina

Además de las funciones que clásicamente se atribuyen a la cubierta mielínica, como la de ser aislante del axolema internodal y facilitadora de la conducción de los potenciales de acción, a lo largo del axón *(Bray y cols., 1981)*, se le atribuyen a la mielina otras actividades, como la enzimática *(Norton, 1980)* y la de intervenir en el transporte iónico o en el establecimiento de los gradientes iónicos *(Murray y Steck, 1984)*.

Inicialmente se pensaba que las corrientes intramembranosas se restringían a las regiones nodales sin embargo, registros tomados del interior de las cubiertas mielínicas han mostrado que su resistencia aparente a corrientes generadas por potenciales de acción es similar, en magnitud, a la del axolema internodal. La cubierta mielínica no limita de forma apreciable el flujo de corriente transmembranosa ya que existe un shunt longitudinal, bajo la membrana mielínica y a través de la región paranodal *((Funch, 1984)*.

3.3.5. Vascularización

La vascularización arterial del nervio óptico corre a cargo fundamentalmente de los vasos sanguíneos procedentes de la circulación carotidea, mediante ramas de la arteria oftálmica y, posiblemente, de ramas de la cerebral anterior *(Francois y Neetens, 1954; Greene, 1963; Zeman e Innes, 1963; Miller, 1982a)*. Estas ramificaciones arteriales se localizan

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en el sistema pial que se sitúa periféricamente al nervio y sigue un trayecto longitudinal al mismo *(Herrero, 1978; Kiernan, 1985)*. De ellas surgen ramas colaterales que profundizan en el interior del fascículo óptico y se dividen sucesivamente en T, para formar los capilares *(Herrero y col., 1978)*.

En el hombre, aunque en pequeña proporción, algunas ramas de la arteria central de la retina también contribuyen al aporte arterial del nervio óptico de forma intraneural *(Belmonte, 1968; Francois y Neetens, 1969)*.

Aunque todos los autores están de acuerdo en la importancia de la vascularización proveniente de la zona pial, existe desacuerdo en si existe o no una rama central del nervio óptico *(Francois y Neetens, 1972)*. No se ha encontrado evidencia de este hecho en el nervio óptico humano a pesar de que, en esta especie, se ha observado que la mayoría de los vasos sanguíneos, inicialmente, se localizan en el centro del nervio óptico.

El drenaje venoso se realiza a través de la vena central de la retina que, tras recibir la sangre de una red venosa pial, sigue un trayecto paralelo al de la arteria *(Herrero y cols., 1978)*.

3.3.5.1. Estructura de los vasos sanguineos

Las arterias y arteriolas del nervio óptico no muestran características estructurales diferentes a las de este tipo de vasos en otras localizaciones de la sustancia blanca del sistema nervioso central *(Herrero y cols., 1978)*. Poseen un diámetro mayor que el de los capilares *(Peters, Palay, Webster, 1976)*, así como leiomiocitos que circundan el endotelio constituyendo, incluso, más de una capa en el embrión humano *(Sturrock, 1987)* y abundantes vesículas de pinocitosis *(Herrero y cols., 1978)*.

Las vénulas y venas, que tampoco difieren de las de otras localizaciones del sistema nervioso central *(Herrero y cols., 1978)*, constan de una capa de células endoteliales que descansa sobre una membrana basal *(Peteres, Palay, Wenster, 1976)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Por su parte los capilares del nervio óptico son de endotelio y membrana basal continuos y se rodean totalmente de prolongaciones de glia fibrosa *(Herrero y cols., 1978; Sturrock, 1987)*. Sus células endoteliales son pequeñas y se unen estrechamente entre sí mediante especializaciones de tipo ocludens *(Herrero, 1978; Sturrock, 1987)*. En estas células existe una marcada actividad pinocítica. Durante la pinocitosis la membrana plasmática presenta múltiples movimientos debidos a la contracción de haces filamentosos semejantes a la actomiosina *(Herrero, 1977)*. El núcleo de las células endoteliales es voluminoso, y en ocasiones protuye hacia la luz colapsando prácticamente el vaso *(Herrero, 1978; Friend, 1967; Rosembluth, 1964)*. En su citoplasma se observan mitocondrias, ribosomas libres, aparato de Golgi, microfilamentos y retículo endoplásmico escaso. En el interior del citoplasma se aprecian frecuentemente cuerpos multivesiculares, probablemente en relación íntima con el proceso de pinocitosis *(Friend, 1967; De Juan y cols., 1977; Sturrock, 1987)*.

La membrana basal de los capilares es fina, homogénea y de espesor constante, siendo llamativa la tendencia que tiene de emitir prolongaciones entre los elementos gliales *(Herrero y cols., 1978)*.

Los pericitos son muy escasos siendo lo más habitual observar que sus prolongaciones ocupan menos del 50% de la periferia del capilar *(Herrero, 1978)*. Estas células que se asocian con los vasos sanguíneos del nervio óptico son o células formadas prácticamente por núcleo y orgánulos muy escasos o células en un estado más activo en las que el complejo de Golgi y retículo endoplásmico rugoso están muy bien desarrollados *(Scott, 1984)*.

Se ha considerado que existen dos clases de pericitos en la microvascularización cerebral, granular y agranular, basados en la presencia o ausencia de gránulos citoplasmáticos tipo lisosomas *(Jeynes, 1985; Nato y Okawara, 1981)*; sin embargo autores como *Farrell y cols., (1987)*, consideran que prácticamente todos los pericitos contienen gránulos y que si existe alguno agranular estos constituyen menos del 5%.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Este autor encontró que existen dos tipos básicos de cuerpos de inclusión; gránulos densos amorfos como lisosomas, y unos cuerpos grandes que despliegan una gran diversidad morfológica.

3.3.5.2. Desarrollo

Durante la formación del pedículo óptico de la rata hay numerosos vasos sanguíneos que se localizan en el tejido mesenquimatoso que rodea al nervio; la fisura del pedículo se llena de tejido conectivo vascularizado y por ella la arteria oftálmica envía una ramificación hacia la cúpula óptica. Esta rama arterial recibe, en el embrión, el nombre de arteria hialoidea por su continuación directa con las arterias hialoideas que van al cristalino; la porción proximal de dicha arteria hialoidéa llega a formar en el adulto la arteria central de la retina. El nervio óptico parece desarrollarse sin la colaboración de vasos sanguíneos específicos *(Kuwabara, 1975)*.

La invasión del tejido conectivo y los vasos sanguíneos en el nervio óptico de la rata comienza postnatalmente *(Kuwabara, 1975)*. Durante las etapas iniciales del desarrollo, la luz de los capilares del sistema nervioso central no es aparente y no existen procesos astrocíticos rodeando al vaso, sino que de manera usual, a su alrededor, hay un gran espacio perivascular *(Peters, Palay y Wesbter, 1976)*. Aparentemente la apertura vascular coincide con la formación de la lámina basal y los pies astricíticos *(Peters, Palay, Webster, 1976)*.

La estructura del capilar del nervio óptico de la rata varía con el desarrollo. Pasa de ser un vaso con células endoteliales gruesas y pericitos asociados, que se separa de los axones por un número escaso de fibras de colágeno y de procesos astrocíticos, a otro tipo de endotelio estrecho con un número mayor de fibras de colágena y de procesos astrocíticos que los separan de los axones *(Scott, 1984)*. Así mismo se habla de que el pericito que inicialmente rodea el capilar del S.N.C., queda durante el desarrollo incluido en la pared vascular *(Bär y Wolff, 1972)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.5.3. Barrera sanguinea

De forma semejante al resto del cerebro, la barrera sanguínea se localiza también en el nervio óptico *(Raviola, 1977; Rapoport, 1977; Kiernan, 1985)*. Estructuralmente está representada por las uniones estrechas mediante las que se conectan las células endoteliales de los vasos sanguíneos que de, esta manera, restringen la difusión intercelular *(Rapaport, 1977)*. Aunque, se ha considerado que esta barrera está formada, realmente, por tres componentes: uniones estrechas endoteliales, membrana basal y cubierta astrocítica *(Lee, 1982)*.

La barrera sanguínea, en condiciones normales, sólo es permeable a nivel de la lámina cribosa *(Kierman, 1985)* sin embargo, bajo determinadas circunstancias como la aplicación de sustancias hipertónicas *(Rapoport, 1977)*, o las lesiones a nivel del nervio *(Kierman, 1985)*, se produce un aumento de la permeabilidad vascular. Este incremento en la difusión se produce mediante la contracción de las células endoteliales y el ensanchamiento de sus uniones *(Rapoport, 1977)*.

3.3.5.4. Aspectos cuantitativos

En el nervio óptico de la rata los vasos sanguíneos experimentan notables variaciones regionales en cuanto a su número y dimensiones *(Skoff, 1980)*, si bien presentan una distribución uniforme en la sección transversal del nervio *(Scott, 1984)*. El hecho de que también existan variaciones en cuanto a la densidad celular a lo largo del nervio, ha hecho plantearse la posibilidad de que el desarrollo del sistema vascular contribuya a las variaciones locales *(Skoff, 1980)*. Sin embargo, esta hipótesis que es apoyada por los hallazgos de *Sakla (1965)* quién encontró una correlación entre el grado de vascularización de la cuerda espinal del ratón allino y el crecimiento de las células neurogliales y proceso de mielinización, no es aceptada por otros autores como *Scott (1984)*, quién describió que un aumento de la vascularización tal como el que se produce en animales hipertensos no tiene efecto sobre el desarrollo estructural del ner-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

vio óptico.

El número de vasos sanguíneos del nervio óptico no parece experimentar diferencias significativas, al menos entre las dos y las doce semanas de desarrollo postnatal. Al aumentar las dimensiones de la sección transversal del nervio óptico, se produce una disminución de la densidad vascular por unidad de superficie *(Scott, 1984)*.

3.3.6. Gliogénesis

El origen y diferenciación de las células gliales es un campo de estudio aún inconcluso en el que los datos obtenidos, recientemente, en diversos trabajos realizados utilizando cultivos de tejido y técnicas de inmunomicroscopía, parecen modificar, en cierta forma, los criterios de valoración que se han considerado hasta el momento.

Las tendencias de investigación actual conceden una marcada importancia a los fenómenos de interacción celular como base para el adecuado desarrollo de la población glial. Estos trabajos sugieren que la secreción, por parte de las células gliales, de factores de crecimiento estimula los procesos de proliferación y diferenciación glial *(Raff y Lilien, 1988)*; en este proceso intervienen tambien, de forma importante, sus correspondientes programas celulares intrínsecos *(Raff, 1989; Anderson, 1989)*.

3.3.6.1. Descripción general de los esquemas de gliogénesis propuestos

Los modelos propuestos hasta hoy sobre el proceso de gliogénesis pueden condensarse en dos líneas de opinión. Una de ellas defiende que las células macrogliales, tanto astrocitos como oligodendrocitos, proceden de una línea celular común *(Cima y Grant, 1982; González Valverde y col., 1980; Valat y cols., 1983; Fulcrand y cols., 1982)*, mientras que el resto de los esquemas sugieren ,de modo general, la procedencia por parte de las células gliales maduras de dos líneas celulares diferentes *(Skoff y cols, 1976, a y b; Skoff, 1980; Raff y cols., 1983; Muñoz García y Ludwin, 1986)*.

Hasta hace relativamente poco tiempo se aceptaba, de modo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

general, que a partir de las células neuroepiteliales del pedículo óptico, mediante mecanismos desconocidos, se diferenciaba una línea celular *(Cima y Grant, 1982; Goález Valverde y col., 1980; Valat y cols., 1983; Fulcrand y cols., 1982), o dos (Skoff y cols., 1976; Skoff, 1980)* que daba origen a astrocitos y oligodendrocitos maduros, tras sucesivas mitosis y diferenciación. Estudios con microscopia óptica, electrónica y con técnicas autorradiográficas aceptaban como precursor de astrocitos y oligodendrocitos a una célula indiferenciada denominada glioblasto *(Cima y Grant, 1982; Valat y cols., 1983; Fulcrand y cols., 1982; González Valverde y col., 1980)*. Esta célula se suponía que era la fuente de astrocitos y oligondendrocitos, describiéndose en ocasiones formas intermedias inmaduras *(Cima y Grant, 1982; Blunt y cols., 1972; González Valverde, 1980)*.

Discrepando de esta teoría,*Skoff (1976 a y b; 1980)* propuso que astrocitos y oligodendrocitos procedían de astroblastos y oligodendroblastos respectivamente y que si bien el origen de los oligodendroblastos permanecía oscuro (pudiendo proceder de glioblastos), no sucedía lo mismo con los astroblastos, que consideraba, se originaban directamente de las células ventriculares, sugiriendo que los oligodendroblastos podrían incluso diferenciarse a partir de una población de astroblastos pobremente diferenciados.

Sturrock (1975) tambien sugiriò que los oligodendrocitos podìan proceder de desdiferenciaciòn astrocìtica dado que, aparte de los pericitos que rodean los vasos sanguíneos, la única célula que le fue posible identificar en el nervio óptico del embrión humano a partir de la 18 semana de gestación y hasta poco antes del inicio de la mielinización, correspondía a astrocitos fibrosos no hallando otro tipo celular que se pudiera considerar capaz de ser fuente de las células oligodendrogliales.

Más recientemente, con técnicas de marcajes celulares ha sido posible establecer un origen doble para las poblaciones gliales del sistema nervioso central. Por una parte la línea filogenética de los astrocitos tipo I y por otra la de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

los precursores 02A, origen, a su vez, de astrocitos tipo II y oligodendrocitos.

Desde el punto de vista inmunocitoquímico se considera, por tanto, que la población glial del nervio óptico està constituida por dos líneas de origen celular la de los astrocitos tipo I la del precursor 02A. Esta ùltima serìa la involucrada, directamente, en el proceso de la mielinización *(Raff, 1989; Raff y Lillen, 1988)*.

Los estudios inmunocitoquímicos, ultraestructurales y autorradiográficos de cultivos de tejido organotípico de cuerda espinal de la rata, realizados por *Muñoz y García y Ludwin (1986 a y b)*, han mostrado una gran similitud con el proceso de gliogénesis descrito por *Skoff (1980)* **in vivo**. Este autor, que considera que los cultivos celulares originan alteraciones en relación al desarrollo normal de las células gliales, debido a la falta de interacción entre esta población celular y las neuronas, apoya mediante estudios sobre cultivos de tejidos organotípicos la derivación, al menos en parte, de la población astrocítica de la glia radial, no hallando evidencia de que este tipo celular de lugar también a oligodendrocitos.

Hasta fechas recientes muchos autores han aceptado el hecho de que las células gliales del nervio óptico se originan a partir de las células neuroepiteliales que revisten el pedículo óptico primario *(Sauer, 1935; 1936; Kuwabara, 1975; Iamamoto y cols., 1978; Prada, 1982; Skoff y cols., 1976 a y b; Skoff, 1980)*. Otros como *Turner y Singer, (1974) Cima y Grant, (1982)* han hablado, ademàs, de la presencia de células ependimales en la región proximal del nervio óptico que se deslizan por la parte dorsal del quiasma y se comportan como células gliales.

Mediante inmunocitoquìmica *Small y Noble (1987)* sugieren que, en el nervio óptico de la rata, las células neuroepiteliales del pedículo darían lugar, solamente, a la estirpe de los astrocitos tipo I, mientras que los precursores 02A procederían de otras regiones del sistema nervioso central y emigrarían a través del nervio óptico deteniéndose, sin atra-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

vesar la lámina cribosa, cuando se inicia la diferenciación de los oligodendrocitos.

Los trabajos de diferentes investigadores parecen demostrar que los precursores 02A manifiestan una tendencia intrínseca a diferenciarse hacia oligodendroglia *(Raff y Lillen, 1988; Raff, 1989; Miller y Raff, 1985)* y que determinados factores de crecimiento, sintetizados por los astrocitos tipo I, son los responsables de la derivación hacia una u otra línea celular: oligodendrocitos o astrocitos tipo II *(Raff, 1989; Anderson, 1989)*. De estos factores el PDGF, segregado en una etapa inicial, estimula la proliferación del precursor 02A a la vez que inhibe su diferenciación prematura *(Raff y cols., 1985; Noble y Murray, 1984)* y, más adelante, él mismo o su ausencia, junto con el programa intrínseco celular, estimula la diferenciación del precursor 02A hacia la línea oligodendroglial *(Raff, 1989)*. Por su parte, una proteína, semejante al factor neurotrófico ciliar (CNTF-Like), que promueve la supervivencia de algunos tipos de neuronas periféricas in vitro, induce la formación de astrocitos tipo II a partir del precursor 02A.

El precursor 02A ha sido hallado en pequeño número en el nervio óptico adulto desconociéndose, por el momento, el origen de los mismos en esta etapa del desarrollo y especulándose acerca de si son células 02A propias del nervio o bien elementos que se producen constantemente en la zona subventricular del cerebro y emigran hacia el nervio óptico *(Raff y Lillen, 1988)*.

Las funciones que se les atribuyen a las cèlulas gliales son muy variadas, asì a los oligodendrocitos se les reconoce la primordial función de formar las cubiertas mielínicas de las fibras nerviosas mientras que los astrocitos, por su parte, son células encargadas de dirigir los conos de crecimiento de las neuronas hacia centros diana *(Silver y Sapiro, 1981; Silver y cols., 1982)* durante el desarrollo, inducir y formar la barrera sanguínea *(Janzer y Raff, 1987; Kimelberg y Norenberg, 1989)*, controlar el balance iónico *(Hertz, 1981; Kimelberg y Norenberg, 1989)*, formar parte de los nódulos de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Ranvier *(Black y Waxman, 1988; Raff, 1989; Miller y cols., 1989)* y finalmente formar la cicatriz glial tras la destrucción neuronal *(Maxwell y Kruger, 1965)*.

El astrocito perinodal estudiado con el microscopio electrónico de transmisión y crio-fractura por *Black y Waxman (1988)* parece ser un componente importante de los nodos de Ranvier en el sistema nervioso central. La asociación entre esta célula y el axolema tiene lugar al mismo tiempo o poco después de que se produzca la formación del nodo y está mediada por moléculas de unión celular pertenecientes a la familia de las glicoproteinas, atribuyendoseles un papel específico en el ensamblaje, estabilización y/o mantenimiento del axolema de características nodales.

En estudios efectuados en segmentos de nervio óptico, utilizando técnicas de inmunomicroscopía, se han identificado células de características neuronales no detectadas in vivo. Acerca de su origen, se especula con la posibilidad de que exista en el nervio óptico de ratas recién nacidas una pequeña subpoblación de células indiferenciadas que no dan lugar a descendientes gliales durante el desarrollo, o que procedan de una población glial de progenitores que pueden originar in vivo, indistintamente, células gliales o neuronas y que experimente un cierto tipo de freno debido a la influencia de los axones de las células ganglionares *(Omlim y Waldmeyer, 1989)*.

3.3.6.2. Multiplicación y diferenciación glial

Muchos investigadores coinciden en que, en el nervio óptico de la rata, antes del nacimiento y durante distintas fases del periodo embrionario, se observan células ventriculares *(Kuwabara, 1975; Skoff, 1980)*, células indiferenciadas de tipo glioblástico *(González Valverde y col., 1980; Prada y col., 1982; Navascues y col., 1985)*, astrocitos inmaduros *(González Valverde, 1980)*, o astroblastos *(Skoff, 1980)*, e incluso algún astrocito maduro *(Skoff, 1980)*, no habiéndose descrito células de tipo oligodendrogial durante este periodo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Muchas de estas células sufren durante el desarrollo embrionario un proceso de degeneración cuyo significado se discute *(Kuwabara, 1975; Glucksman, 1965; Silver y Huges, 1979)* y otras van a formar unos canales por los que los axones de las células ganglionares de la retina crecen hacia el cerebro *(Kuwabara, 1975; Skoff, 1980)*.

Posteriormente, como consecuencia del desarrollo de los axones y de la proliferación y migración de algunas células neuroepiteliales hacia el interior del nervio, se oblitera la luz del pedículo óptico *(Kuwabara, 1975; Navascues y col., 1985; Skoff, 1980)*.

Mediante la utilización de la microscopia óptica se han descrito, en estadíos iniciales del desarrollo del nervio óptico del pollo, dos tipos de glioblastos. Unos son fusiformes, se orientan radialmente y presentan una prolongación externa que establece contacto con la superficie pial y podrían ser los presuntos precursores astrocíticos. El otro tipo lo integran glioblastos de forma oval o redondeada que se localizan en regiones internas del pedículo y no tienen contactos con la superficie pial. Estos últimos, serían los posibles precursores oligodendrocíticos *(Prada y cols., 1982)*.

Esta independencia de ramas celulares en la linea glial del nervio óptico del embrión, ha sido defendida por *Skoff (1976 a y b; 1980)*, que ha descrito la diferenciación de algunas células ventriculares directamente hacia astroglía sin pasar por el estadío de glioblasto. Así mismo, se pueden diferenciar dos tipos celulares gliales en el nervio óptico de la rata a los 17 días de vida embrionaria, mediante cultivos celulares e inmunocitoquímica *(Raff y Miller, 1984; Raff y cols., 1984; Miller y cols., 1985)*. Uno de ellos reacciona con anticuerpos contra la proteína ácida fibrilar, marcador para los astrocitos de los vertebrados *(Raff y cols., 1979)*, pero no lo hace con la toxina tetánica, marcador específico para neuronas de vertebrados en cultivos *(Dimpfel y cols., 1975; Mirsky y cols., 1978)*. El segundo reacciona con la toxina tetánica, pero no lo hace, al menos inicialmente, con

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

anticuerpos contra la proteína ácida fibrilar *(Miller y col., 1985)*. Ambos tipos celulares se han identificado con los astrocitos tipo I y los precursores 0-2A respectivamente *(Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984; Raff y cols., 1984; Miller y cols., 1985)*.

Tras el nacimiento y durante los primeros cinco días postnatales los tipos celulares descritos en el nervio óptico de la rata incluyen: Glioblastos *(Valat, Fulcrand y Pravat, 1983)*, Glioblastos pequeños y grandes con formas transcisionales entre ellos *(González Valverde, 1980)*, células inclasificables *(Skoff, 1980)*, precursores gliales 0-2A *(Raff, 1984; Miller y cols., 1985)*, astrocitos inmaduros *(González Valverde, 1980; Valat y cols., 1983)*, astrocitos tipo I *(Raff, 1984; Miller, 1985)*, astroblastos y ástrocitos en diferentes estadíos de diferenciación *(Skoff, 1980)* y, por último, algunas células de microglía *(Skoff, 1980; González Valverde, 1980; Valat y cols, 1983)*. Hay que tener en cuenta que la terminología o el tipo celular varian dependiendo del autor y el medio utilizado para su identificación.

El otro tipo celular involucrado en la gliogénesis es el oligodendrocito. Esta célula, según muchos autores, no aparece en el nervio óptico de la rata hasta aproximadamente los días 5 o 6 tras el nacimiento, un poco antes de que se inicie el proceso de mielinización *(González Valverde, 1980; Valat y cols., 1980; Skoff, 1980)*.

Las células inmaduras, descritas morfológicamente y autorradiográficamente como Gliobastos, forman según diversos estudios cuantitativos, el tipo celular más numeroso de los primeros días de vida extrauterina en el nervio óptico de la rata, aproximadamente un 55% *(González Valverde y col., 1980)* o un 75% *(Valat y cols., 1983)*, llegando a desaparecer, en su totalidad, sobre el día 35 de vida extrauterina *(González Valverde y cols., 1980)* mientras se incrementa el número de oligodendrocitos y astrocitos *(Valat y cols., 1983)*.

El aumento en el número de astrocitos y de oligodendrocitos, que coincide con el descenso del número de gliobastos, es el argumento utilizado por algunos autores para proponer

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el origen glioblástico de ambos tipos celulares *(Privat y Leblond, 1972; Privat, 1975; Ling, 1976; Paterson, 1981; Privat y cols., 1981)*. Sin embargo, como ya hemos mencionado, existen opiniones en contra de esta teoría, que consideran que los astrocitos no proceden de los glioblastos, sino de astroblastos derivados directamente de las células ventriculares. El número de astrocitos, según los estudios realizados, aumenta de forma importante durante la primera semana de vida, no apareciendo astrocitos totalmente maduros hasta aproximadamente el día 14 *(Skoff, 1980)*. Los astrocitos parece que proliferan hasta aproximadamente el día 35 de vida a partir de cuyo momento la población se mantiene estable *(González Valverde y col., 1980)*.

El inicio de la división de oligodendrocitos se describe hacia el 5º día tras el nacimiento *(Skoff, 1980; Valat y cols., 1983; González Valverde y col., 1980)*. La gran mayoría de estas células aparecen durante el proceso de mielinización *(Skoff, 1980)* incrementándose su número hasta aproximadamente el día 35, a partir del cual se mantiene constante *(González Valverde y col., 1980)*. Estas células maduran dando una secuencia de claras, medias y oscuras *(Paterson y cols., 1973; Iamamoto y Leblond, 1978; Valat y cols., 1983)*.

Sin embargo esta secuencia, entendida como mayor grado de diferenciación, no es aceptada por autores como *Muñoz-García y Ludwin (1986)*, que han observado la aparición de los tres tipos de oligodendrocitos, al mismo tiempo, en cultivos organotípicos.

Desde el punto de vista inmunocitoquímico, sin embargo, los astrocitos están constituidos por dos poblaciones: los tipo I, que como ya hemos mencionado, proliferan antes del nacimiento y los tipo II que no aparecen en el nervio óptico de la rata hasta aproximadamente el día 7 de vida extrauterina *(Miller y cols., 1985)*. El otro tipo celular, descrito con el marcaje por anticuerpos en las etapas iniciales del desarrollo postnatal del nervio óptico de la rata, es el denominado "Precursor 0-2A", que originará astrocitos tipo II y oligodendrocitos y cuyo número desciende, de forma importan-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

te, desde el momento del nacimiento, permaneciendo un número pequeño de las mismas en el nervio óptico de la rata adulta *(Miller y cols., 1985)*.

En el cerebro se ha mostrado que estos precursores 0-2A que en estadíos iniciales se marcan con anticuerpos A2B5 y LB1 (que tiñen los gangliosidos de superficie) pero no con otros marcadores como 04, 01, y antigalactocerebrósido, pasando posteriormente y conservando aún su bipotencialidad a expresar el antígeno 04. Cuando estas células, por las características del medio, diferencian hacia oligodendrocitos y se hagan Galac +, perderán su bipotencialidad y su capacidad de marcaje con A2B5 y LB1, conservando, sin embargo, el antígeno 04. Estas células disminuirán su capacidad mitótica desde que se hagan 04 + y mas acusadamente desde que presenten GalC + *(Levi y cols., 1987)*.

3.3.6.3. Diferenciación astrocítica

Desde el estado más indiferenciado, hasta su transformación en una célula madura, el astrocito pasa por una serie de etapas que reciben diferente denominación según la técnica que haya sido empleada para identificarlo. Así, los estudios con la técnica microscópica, tanto óptica como electrónica, los diferencia en base a sus características morfológicas, mientras que las técnicas de cultivos celulares e inmunocitoquímicos las identifica fundamentalmente por su tipología proteica *(Trimmer, 1982; Allt, 1980)*.

La mayoría de las clasificaciones coinciden en que quizás sea la disminución del número de microtúbulos con el consiguiente aumento en la cantidad de neurofilamentos, la peculiaridad más sobresaliente de la diferenciación astrocítica *(Trimmer, 1982; Allt, 1980; Sturrock, 1975)*. Aunque se especuló con la posibilidad de que los filamentos de los astrocitos surgieran a partir de los neurotubulos *(Peters, 1967)*, estudios sobre las proteínas que componen en estas células ambos tipos de estructuras han determinado que mientras los primeros están constituidos por proteína ácida fibrilar de un P.M. de 43,000 la constituyente de los microtúbulos es la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tubulina que posee un P.M. de 100,000, difiriendo no sólo en su composición de AA sino también en su solubilidad y en la movilidad electroforética de la proteína ácida fibrilar *(Allt, 1980)*.

Clásicamente los astrocitos se han tipificado atendiendo a bases exclusivamente morfológicas, en Astroblastos, Astrocitos inmaduros y Astrocitos maduros *(Sturrock, 1975; Skoff, 1982; González Valverde, 1980)*. Más recientemente se han utilizado características como densidad del citoplasma, distribución de neurofilamentos y neurotúbulos y perfil proteínico. Basándose en estos parámetros *Trimmer y cols., (1982)*, estiman que estas células pueden clasificarse durante su etapa de diferenciación en astroblastos poligonales, Astroblastos intermedios en estadío I, Astroblastos intermedios en estadío II y Astrocitos maduros.

3.3.6.4. Diferenciación oligodendrocítica

El origen de los oligodendrocitos es dudoso para algunos autores *(Skoff, 1976)*, aunque la mayoría acepta su procedencia a partir de los Glioblastos si son identificados morfológicamente *(Kuwabara, 1975; Valat y cols., 1983; González Valverde y cols., 1980; Tennekoon, 1980; Hirose, 1973)*, o de los "Precursores 0-2A" si son descritos inmunocitoquímicamente *(Raff y Miller, 1984; Raff y cols., 1984; Miller y cols., 1985)*.

Su aparición en el nervio óptico de la rata ocurre en los primeros días de desarrollo postnatal *(Kuwabara, 1975; Valat y cols., 1983; González Valverde y cols., 1989; Skoff, 1980)*.

Los datos de la literatura previa coinciden en que estas células sufren cambios bioquímicos y morfológicos que les hace presentar aspectos muy dispares de células grandes y pálidas a células pequeñas y muy densas *(Mori y Leblond, 1970; González Valverde y cols., 1980; Valat y cols., 1983; Tennekoon, 1980; Hirose, 1973)*.

Durante el proceso de diferenciación se han identificado tres tipos de oligodendrocitos sobre la base de caracteres

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

morfológicos como dimensiones, densidad y disposición de orgánulos, a los que se ha denominado oligodendrocitos claros, medios y oscuros *(Mori y Leblond, 1970; Sturrock, 1974; Vaughn, 1969)*, que corresponden a los oligodendrocitos jóvenes, activos y maduros, respectivamente *(Valat y cols., 1983)*.

Los estudios bioquímicos, realizados para la identificación y cuantificación de proteínas, glicolípidos y enzimas involucradas en la mielinogénesis *(Sprinkle y cols., 1978; Tennekoon y cols., 1977)*, se han relacionado con los cambios morfológicos observados durante la diferenciación de estas células gliales. La correlación entre los mismos indica que los oligodendrocitos activos muestran niveles máximos de síntesis de los componentes de la mielina, mientras que los jóvenes y maduros presentan una capacidad limitada para dicha síntesis *(Tennekoon, 1980)*.

3.3.6.5. Factores reguladores de la gliogénesis

El hecho de que exista algún factor o factores capaces de desencadenar la proliferación y diferenciación de las células gliales parece aceptado de forma general. Entre estos factores se incluyen la acción neuronal *(Valat y cols., 1978; Wender, 1979; Fulcrand y cols., 1982; Bologa y cols., 1986)*, habiéndose propuesto que los axones en regeneración proveen un tipo de estimulación para la biosíntesis de las proteínas gliales *(Guilian y cols., 1985)* y la presencia de una serie de péptidos que se forman en el S.N.C. *(Lim, 1984; Lim y cols., 1985; Guilian y Young, 1986)*, las neuronas podrían actuar bien mediante la acción de agentes mitogénicos *(Hanson y Partlow, 1980)*, o por el contacto directo de la superficie axonal con las células gliales *(Selzer y cols., 1980 b; Vernadatcis y Mangoura, 1988)*.

Es un hecho demostrado que la desconexión de los axones en el nervio óptico durante las etapas iniciales de la gliogénesis conlleva una disminución en la proliferación de las células gliales *(Valat y cols., 1978)*. Este fenómeno produce un retraso en la diferenciación de las células inmaduras

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hacia los oligodendrocitos *(Wender, 1979; Fulcrand y cols., 1982)*.

Aunque las células gliales pueden alcanzar sus características ultraestructurales e inmunocitoquímicas en ausencia total de neuronas, éstas parecen ser necesarias para regular el número de astrocitos y oligodendrocitos y mantener un equilibrio fisiológico entre ambas poblaciones *(Omlin y Waldmeyer, 1986)*.

Algunos autores consideran que es imprescindible la presencia de un factor neuronal soluble para regular la producción de la proteína básica de la mielina por los oligodendrocitos *(Bologa y cols., 1986)*, sin embargo esta opinión no parece unánime toda vez que autores como *Dubois-Dualcq y cols., (1986)* no han podido hallar diferencias significativas entre la localización, momento de aparición y cantidad de las proteínas de la mielina en cultivos de células oligodendrogliales sin neuronas y las que se han descrito in vivo. *Sam David y cols., (1984)*, deducen de sus experiencias que la ausencia del signo axonal no sólo influye sobre el desarrollo de la célula oligondendrogial, sino que también lo hace sobre su precursor 0-2A y sobre los astrocitos tipo II que forman parte de su línea celular y son identificados mediante métodos inmunoquímicos.

Entre los péptidos de origen cerebral que se considera capaces de actuar sobre la proliferación y maduración glial destacan el factor de maduración glial (G.M.F.) *(Lim y cols., 1985; Lim y Miller, 1984)* y los factores de promoción glial (G.P.F.s) *(Guilian y cols., 1986; Guilian y Young, 1986)*. El Factor de Maduración Glial (G.M.F.) fue aislado por *Lim (1972)* en el cerebro de la rata; se trata de una proteína biológicamente activa, que según este autor, estimular la proliferación astrocitica *(Lim, 1976)* y promueve la expresión fenotípica de los astrocitos *(Lim y cols., 1977 a y b)*. Inmunocitoquímicamente ha sido posible detectar su presencia en los astroblastos y en las células de los gliomas *(Lim y cols., 1987)*. El factor de maduración glial parece contribuir a los cambios del citoesqueleto de los glioblastos durante

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

su diferenciación aumentando la cantidad de Vimentina y Proteína Acida Fibrilar, componentes proteicos de los filamentos de tipo intermedio, lo que podría ser indispensable para la diferenciación morfológica de los mismos *(Suzuki Tatsuo y cols., 1986)*.

Los Factores de Promoción Glial (G.P.F.S.) son otros tipos de péptidos formados en el S.N.C. que estimulan el crecimiento de poblaciones gliales específicas in vitro *(Guilian y cols., 1986)*. Estos factores se denominan G.P.1., G.P.2., G.P.3., G.P.4., habiéndose relacionado la presencia de cada tipo con la proliferación de una línea celular determinada, así el G.P.1. y G.P.3., se detectan en el cerebro de la rata tras el nacimiento durante la proliferación oligodendroglial inicial y los G.P.2 y G.P.4 cuando lo hace la astroglial en el embrión *(Giulian y cols., 1986)*.

Las experiencias realizadas con cultivos enriquecidos de células cerebrales ha llevado a *Giulian y Young (1986)* a identificar como fuente de los péptidos estimulantes de la astroglia a la microglia ameboide y como productores de los factores de proliferación de los oligodendrocitos a las neuronas en crecimiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.6.6. Identificación de los distintos tipos celulares involucrados en la gliogènesis

Para identificar los tipos celulares que intervienen en la gliogénesis del nervio óptico, se ha utilizado la microscopia óptica *(Prada y cols., 1982; Navascues y cols., 1985; Smart y Leblond, 1961)*, la microscopia electrónica de transmisión *(Skoff, 1980; González Valverde y cols., 1980)* y métodos inmunocitoquímicos *(Miller y cols., 1985; Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984)*.

Morfológicamente se han identificado mediante microscopia electrónica los Glioblastos grandes y pequeños *(González Valverde y cols., 1980; Blunt y cols., 1972)*, Astroblastos *(Skoff y cols., 1976 a; Skoff, 1980; Blunt y cols., 1972)*, Astrocitos inmaduros *(González Valverde y cols.,*

1980), Oligodendroblastos *(Skoff, 1980; Blunt y cols., 1972)*, Oligodendrocitos y astrocitos *(González Valverde y cols., 1980; Skoff, 1980; Skoff y cols., 1976 a)*.

Con microscopia óptica se han descrito los Glioblastos indiferenciados o células tronco *(Prada y cols., 1982)*, Glioblastos iniciales *(Navascues y cols., 1985)*, Glioblastos marginales *(Navascues y cols., 1985)*, Glioblastos fusiformes *(Prada y cols., 1982)*, Glioblastos redondeados *(Prada y cols., 1982)*. Astrocitos y Oligodendrocitos *(Wendell-Smith y cols., 1966; Smart y Leblond, 1961)*.

Las células identificadas desde un punto de vista inmunocitoquímico incluyen Astrocitos tipo I, Astrocitos tipo II, Precursores 0-2A y Oligodendrocitos *(Raff y Miller, 1984; Raff y cols., 1983 a)*.

M. OPTICA	M. ELECTRONICA	INMUNOCITOQUIMICA
Glioblastos indiferenciados	Glioblastos grandes	Precursores 0-2A
Glioblastos iniciales	Glioblastos pequeños	
Glioblastos marginales		
Glioblastos fusiformes		
Glioblastos redondeados		
Astrocitos	Astroblastos	Astrocito tipo I
	Astrocitos inmaduros	Astrocito tipo II
	Astrocitos	
Oligodendrocitos	Oligodendroblastos	Oligodendrocitos
	Oligodendrocitos	

3.3.6.6.1. TIPOS CELULARES DESCRITOS CON MICROSCOPIA ELECTRONICA

Glioblastos grandes

Los glioblastos grandes descritos por *González Valverde y cols., (1980)*, en el nervio óptico de la rata se caracterizan por poseer una forma redondeada con alguna prolongación corta. Su núcleo es muy grande con agregados cro-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

matínicos situados justo debajo de la membrana nuclear interna y alguno localizado centralmente. El citoplasma queda reducido a una franja delgada muy pobre en orgánulos y con gran cantidad de ribosomas y polirribosomas libres.

Glioblastos pequeños

Como Glioblasto pequeño, define ***Blunt y cols., (1972)***, un tipo celular encontrado en el nervio óptico del gato recién nacido. Sus características morfológicas incluyen núcleo con nucléolo prominente, cromatina dispersa (que en ocasiones puede formar acúmulos debajo de la membrana nuclear), y un citoplasma con numerosos lisosomas, aparato de Golgi, mitocondrias, material filamentoso disperso, microtúbulos, partículas de glucógeno y abundantes ribosomas libres. Define también como glioblasto, porciones celulares con un anillo muy estrecho de citoplasma en el que los orgánulos, excepto los ribosomas, son muy escasos.

Astrocitoblastos.

Descritos en el nervio óptico del gato recién nacido, poseen un núcleo, con agregados cromatínicos bajo la membrana nuclear, aunque en ocasiones pueden localizarse mas centralmente. Su citoplasma presenta ribosomas libres, lisosomas, retículo endoplásmico, material filamentoso y algunos microtúbulos ***(Blunt, y cols., 1972)***.

Astroblasto.

El astroblasto es descrito por ***Skoff y cols., (1976a)***, como una célula de morfología estrellada cuyo citoplasma rico en orgánulos contiene retículo endoplásmico, aparato de Golgi, cuerpos densos de 90-100 A y filamentos citoplasmáticos que son más abundantes en los estadíos de mayor diferenciación. El núcleo de esta célula se caracteriza por poseer la cromatina dispersa.

Astrocitos inmaduros.

Estas células poseen forma estrellada y están dotadas

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de un número variable de prolongaciones con distinta longitud y grosor. En su núcleo la cromatina se dispone alrededor de la hoja interna de la membrana quedando el resto del carioplasma libre de acúmulos cromatínicos. En el citoplasma existen microtúbulos cuyo número disminuye según avanza la diferenciación celular, aumentando el número de gliofilamentos *(González Valverde y cols., 1980)*.

Oligodendroblastos.

Skoff y cols., (1976 a), define el oligodendroblasto como una célula indiferenciada más parecida a un oligodendrocito por sus características morfológicas que a una célula glioblástica inmadura. Se caracteriza por poseer un núcleo localizado en un extremo de la célula con el citoplasma situado en el otro en el que cabe destacar abundantes mitocondrias pequeñas y ribosomas, algunas cisternas de aparato de Golgi, retículo endoplásmico pobremente diferente y microtúbulos dispersos. En el núcleo destacan pequeños acúmulos de cromatina y uno o dos nucléolos. Se diferencian de los oligodendrocitos maduros por su menor densidad citoplasmática y por poseer una cromatina más difusa y clara. Se asemejan por los numerosos ribosomas libres, microtúbulos, cisternas del aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso.

Oligocitoblastos

Descritos en el nervio óptico del gato recién nacido poseen forma estrellada, su cromatina nuclear es homogénea, con acúmulos escasos. En el citoplasma existen microtúbulos, Aparato de Golgi bien desarrollado, numerosos ribosomas ordenados en rosetas, lisosomas y numerosas mitocondrias de matriz densa *(Blunt y cols., 1972)*.

3.3.6.6.2. TIPOS CELULARES DESCRITOS CON MICROSCOPIA OPTICA

Glioblasto indiferenciado.

La célula tronco o gliobasto indiferenciado, descrito

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

por *Prada y cols., (1982)*, mediante microscopia óptica en el nervio óptico del pollo, es una célula que aparece en los estadíos iniciales de la gliogénesis situándose en posición radial con respecto al eje del nervio. Su cuerpo celular es de dimensiones medias con una prolongación que se extiende externamente en contacto con la superficie pial y la otra situada hacia la región interna del pedículo óptico. Esta célula según *Prada y cols., (1982)*, será el origen de los glioblastos fusiformes y los glioblastos ovales o redondos.

Glioblasto fusiforme.

Se forma como consecuencia de la retracción de la prolongación externa de la célula tronco y la elongación y bifurcación de la prolongación interna. Del cuerpo celular parten prolongaciones que se incrementan conforme se produce la diferenciación, alguna de las cuales sufren una dilatación terminal que establece contacto con los vasos sanguíneos. Esta célula según *Prada y cols., (1982)*, es precursora de los astrocitos.

Glioblasto oval o redondo

Se forma al igual que la célula anterior, como consecuencia de la retracción de la prolongación externa, pero la prolongación interna no sufre elongación. Posee un cuerpo oval del que parten dos prolongaciones principales, una de las cuales se bifurca en "T". Esta sería la célula precursora de los oligodendrocitos *(Prada y cols., 1982)*.

3.3.6.6.3. TIPOS CELULARES DESCRITOS CON INMUNOCITOQUIMICA

Progenitor celular 0-2A.

Posee una morfología neuronal, se marca con el anticuerpo monoclonal A2B5 y LB1 que marcan los gangliosidos de superficie *(Levi y cols., 1985)*, pero no lo hace con el antisuero contra la Proteína Acida Fibrilar, ni con el anticuerpo monoclonal anti-galactocerebrosido, ni otros

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

marcadores de oligodendrocitos como 04, y 01 inicialmente, sin embargo en estadíos algo posteriores y manteniendo aún su naturaleza bipotencial comienzan a expresar 04. En casi el 95% de esta población celular se ha podido detectar mediante inmunofluorescencia el proteoglicano condroitin sulfátido N G 2 *(Stallcup y Beasley, 1987)*. Se considera que es la célula precursora de astrocitos tipo II y de oligodendrocitos *(French-Constant y Raff, 1986; Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984)*.

Astrocitos tipo I.

Poseen morfología fibroblástica, no se marcan con el anticuerpo monoclonal A2B5 , toxina tetánica pero reaccionan con anticuerpos contra la Proteína Acida Fibrilar. Su crecimiento se intensifica por factores de crecimiento epidermal, y por extracto de glándula pituitaria. En el nervio óptico adulto se suelen localizar en la periferia formando la glia marginal *(Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984)*.

Astrocitos tipo II.

Poseen morfología neuronal, se marcan con el anticuerpo monoclonal A2B5 y Lb1 (que marcan los gangliosidos de superficie), y con anticuerpos contra la Proteína Acida Fibrilar, su crecimiento no se estimula por el extracto de glándula pituitaria. Constituyen la mayoría de los astrocitos del nervio óptico adulto y se suelen localizar en el interior del nervio *(Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984)*.

Oligodendrocitos.

Estas células se marcan con marcadores 01 y 04 que parecen reaccionar con glicolípidos correspondientes a galactocerebrosidos y sulfátidos respectivamente *(Leve y cols., 1988)* y con el anticuerpo contra los cerebrosidos, pero no lo hacen con el anticuerpo contra la Proteína Acida Fibrilar *(Raff y cols., 1984; Raff y Miller, 1984)*. Tampoco con los marcadores LB1 y A2B5 que marcan los gangliosidos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de superficie *(Levi y cols., 1988)*.

	Ac. A2B5	Ac. LB1	Ac. GFAP	Ac. GC	Morfología
Precursores O-2A	+	+	-	-	Con prolongaciones
Astrocitos tipo I	-	-	+	-	Fibroblástica
Astrocitos tipo II	+	+	+	-	Con prolongaciones
Oligodendrocitos	-	-	-	+	Con prolongaciones

3.3.7. Mielinizacion

La mielinización es el fenómeno por el que muchas fibras nerviosas se rodean de una cubierta mielínica. El momento de su comienzo depende de la especie estudiada y de la zona del sistema nervioso elegida.

A través del tiempo se ha aceptado una serie de reglas a las que se suponía está sometido este proceso, tales como que los tractos nerviosos proximales mielinizan antes y mas rápido que los distales, que las vías sensoriales lo hacen antes que las motoras y las vías centrales telencefálicas antes que los polos. Sin embargo recientes investigaciones han puesto de manifesto que estas reglas no pueden considerarse completas y que existe una interacción compleja entre ellas, habiéndose demostrado también la falta de coincidencia entre los lugares que primero mielinizan y las zonas donde mas rápidamente se produce la maduración mielínica *(Kinney y cols., 1988)*.

3.3.7.1. Proceso

En la fase inicial de la mielinización en el S.N.C. una prolongación de una célula formadora de mielina se acerca a la superficie más externa de una fibra nerviosa. El proceso se elonga y rodea totalmente a la fibra formando en ocasiones un mesoaxón, posteriormente un labio del proceso crece sobre el otro formándose de este modo la espiral de la cubierta mielínica. El citoplasma del mesoaxón suele desaparecer lo que da lugar a la formación de la línea den-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sa mayor, el subsiguiente aumento de la cubierta se logra por la adición de más vueltas de la espiral *(Peters, Palay y Webster, 1976)*.
Los anillos de mielina de formación reciente son menos osmiofílicos que las cubiertas de mielina compacta *(Banik y cols., 1968)*.

En la mielina aislada de ratas en desarrollo se comprobó que al menos la mitad de la misma está constituida de una fracción más densa denominada mielina-Like *(Agrawal y cols., 1970)*.

En la composición química de este material, se confirmó la presencia de Proteína Básica de la Mielina así como una deficiencia en el contenido de galactolípidos *(Agrawall y cols., 1973; Benjamins y cols., 1973; Waehneldt, 1975)*. Se supone que este material deriva de la membrana plasmática glial y constituye las cubiertas iniciales de las fibras mielínicas antes del establecimiento de la mielínia compacta *(Davison y Cuzner, 1977)*. *Shirley (1984)*, por su parte comprobó que en los momentos iniciales de la mielinización existe una disminución de los galactolípidos de la sustancia blanca de las áreas subcorticales y que, conforme avanza el proceso, aumenta la proporción de cerebrósidos. Este autor no obtuvo idénticos resultados con fracciones de mielina aislada en estas zonas las cuales mostraban similar composición en galactolípidos a las de las fibras mielinizadas más maduras, sin variación sustancial en el resto de los componentes lipídicos en ninguno de los dos casos. El hecho de que las membranas aisladas de las células madres gliales contengan proteína básica y la misma proporción de colesterol y fosfolípidos que la mielina pero que no se hayan detectado galactolìpidos *(Volpe y cols., 1975)*, sustenta la teoría de que los cerebrósidos pueden jugar un papel importante en la conversión de la membrana plasmática glial en mielina *(Davison y Cuzner, 1977)*.

3.3.7.2. Células gliales que intervienen

Parece probado que la principal célula formadora de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

mielina en el S.N.C. es el oligodendrocito aunque se discute la intervención de otras células en este proceso.

Ha sido posible observar cómo las prolongaciones de la célula oligodendroglial establecen conexiones con las cubiertas mielínicas en desarrollo *(Burge, Bunge y Pappas, 1962; Peters, 1964 b; Bunge y Glas, 1965)*. En apoyo de que la célula oligodendrogial es la formadora de mielina existen observaciones llevadas a cabo en el nervio óptico de ratas jóvenes en las que se han podido identificar oligodendrocitos poco antes de la aparición de las primeras cubiertas mielínicas *(Vaunght y Peters, 1971)*. Sin embargo, autores como *Blunt y cols. (1972)* han hallado en el nervio óptico del gato, cubiertas mielínicas antes del desarrollo de células oligodendrogiales en asociación con glioblastos y astrocitoblastos. Del mismo modo estos autores han descrito cubiertas de mielina a nivel de la lámina cribosa, lugar del nervio óptico donde no se han identificado oligodendrocitos. Además ha sido posible distinguir cubiertas neurales con características atípicas en la retina de la gallina formadas por las células de Müller *(Inoue y cols., 1980; Ruttanapirotek y cols., 1984)*.

Estas cubiertas consisten en una estructura membranosa simple que envuelve a los axones. Está formada por fusión de las caras citoplasmáticas de la membrana plasmática de las células de Müller como resultado de la pérdida de citoplasma, al igual que en la formación de la línea periódica de la mielina típica, sin embargo, raramente se fusionan las caras externas por lo que la línea intraperiódica está ausente *(Inoue y cols., 1980; Rattanapirotek y cols., 1984)*.

3.3.7.3. Factores que afectan al proceso

3.3.7.3.1. DESNUTRICION

La desnutrición, sobre todo si se produce durante las etapas iniciales de la vida, tiene efectos negativos sobre el desarrollo del sistema nervioso central y periférico

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

(Bass y cols., 1970; Clos y Legrand, 1970; Sima, 1974; Wiggins y cols., 1984).

Los efectos de la desnutrición pueden persistir, aún después de una rehabilitación nutricional adecuada, dependiendo del momento de su establecimiento y de su severidad, así como del retraso en el inicio de la rehabilitación *(Doobing, 1968; Sima, 1974; Sima y Sourander, 1974).*

El efecto de la desnutrición proteico-calórica se traduce, según algunos autores, en una disminución del crecimiento de las fibras, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico *(Clos y Legand, 1970; Sima, 1971; Sima, 1974; Sima y Sourander, 1974)*, y en una alteración en el depósito de mielina *(Wiggns y cols., 1985; Sima, 1974).* Sin embargo la desnutrición y posterior rehabilitación, no parece afectar por igual a todos los tipos de fibras nerviosas, según se desprende de los estudios de *Sima (1974)*, el cual observó que una rehabilitación adecuada produce una reparación de las fibras del nervio óptico y de las ramas motoras de la 5ª raíz lumbar en la rata mientras que en la rama sensitiva los efectos deletéreos son irreversibles.

Los efectos de la desnutrición manifestados como una reducción del crecimiento axonal *(Clos y Legand, 1970; Sima, 1971; Sima, 1974; Sima y Sourander, 1974)*, no se aceptan de forma unánime; autores como Wiggins y cols., (1984) no consideran significativa la disminución del diámetro de las fibras del nervio óptico observado en ratas desnutridas respecto a los animales controles.

Otro de los efectos atribuidos a la desnutrición es la alteración en la mielina, que se manifiesta como una disminución en el número de láminas y en un aumento en el número de fibras no mielinizadas *(Sima, 1974; Wiggnins y cols., 1984).*

El número de células oligodendrogliales no parece afectarse por la desnutrición, pero si parece existir un problema en el transporte y/o ensamblaje de los sulfátidos desde las distintas fracciones subcelulares hacia la mielina, no habiendose observado alteración alguna en la incor-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

poración de estas sustancias al oligodendrocito *(Sato y cols., 1985)*.

3.3.7.3.2. HORMONALES

Las hormonas tiroidea y somatotropa afectan el desarrollo de las células gliales y el proceso de mielinización *(Bass y Young, 1973; Pelton y cols., 1977; Almazan y cols., 1985)*; la carencia de la hormona somatrotropa *(Westermark y Wasteson, 1975)*, influye sobre todo el contenido en ADN de la población glial y sobre los componentes de la mielina *(Pelton y cols., 1977)*. La triodotironina posee un papel fundamental en el desarrollo glial y en la mielinización que ha sido demostrado tanto in vivo *(Legrand, 1980)*, como in vitro *(Shanker y cols., 1984; Almazan y cols., 1985)*, habiéndose descrito que, si bien la proliferación celular rápida es independiente de la presencia de T3, no lo es la diferenciación oligodendroglial ni la mielinización. Así, la deficiencia tiroidea durante estadíos iniciales del desarrollo lleva a una reducción en la formación de la mielina mientras que su administración acelera este proceso *(Almazan y cols., 1985)*.

Un caso aparte lo constituye la hormona corticoidea, pues si bien grandes dosis de la misma in vivo producen un retraso en el proceso de mielinización *(Meyer y Raitman, 1985; Noguchi y cols., 1982)*, los estudios realizados in vitro con cultivos de oligodendrocitos han demostrado que su presencia en el medio favorece el desarrollo y la supervivencia de las células, así como la incorporación de sulfatos hacia los sulfolípidos. Este papel parece llevarlo a cabo mediante la inducción de un mayor número de precursores gliales hacia la linea oligodendrogial y mediante la síntesis de proteínas específicas tales como la 3, fosfoglicerol deshidrogenasa *(Warringa, 1987)*.

3.3.7.3.3. INFLUENCIA NEURONAL

Mientras que parece demostrado que la presencia de un signo axonal continuo es necesario para que las células de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Schwann produzcan cantidades detectables de los componentes mielínicos *(Mirskay y cols., 1980; Politis, 1982)*, existen opiniones discrepantes sobre si ocurre lo mismo para que tenga lugar la mielinización en el S.N.C. Así *Kang Fan y McAlister (1985)* defienden la existencia de un mecanismo regulador neuronal o alguna interacción neurono-glial sobre la actividad mielinogénica, otros autores como *Zeller (1985)* apoyan la teoría de la independencia neuronal sobre el proceso de mielinización, toda vez, que no ha logrado encontrar diferencias significativas en cuanto al momento de aparición de la proteína básica de la mielina en los oligodendrocitos cultivados sin neuronas y aquellos encontrados in vivo. Por otro lado existen evidencias que apoyan la idea de la acción neuronal mediante la relación del diámetro del axón con la aparición de la mielina *(Mathews y Duncan, 1971)*.

Se ha sugerido que es necesario que el axón alcance un diámetro determinado para que la mielinización se inicie *(Mathews y Duncan, 1971)*. Sin embargo, *Remhal y Hildebrand (1982)* estudiando las áreas espinal y callosa del feto del gato durante el proceso de mielinización observaron que las dimensiones de los radios para las que los axones mostraban las primeras cubiertas de mielina eran marcadamente diferentes, por otra parte aquellos axones espinales y callosos con las primeras cubiertas y simultánea mielinización presentaban diámetros comparables. Estos hallazgos apoyarían, según *Remahl y Hildebrand (1982)* el punto de vista de que existen otros factores, ademas de la simple dimensión física del axón, que desencadenan el comienzo de la mielinización, ocupando el estado de desarrollo del animal un lugar importante.

Algunos autores apoyan la idea de una relación relativamente constante entre el diámetro del axón y el diámetro total de la fibra a través del desarrollo, estableciendo una correspondencia lineal entre ambos *(Duncan, 1934; González Valverde y cosl., 1979)*. Sin embargo, otros consideran que si bien el grosor de la cubierta mielínica se in-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

crementa con el crecimiento del diámetro axonal, esta relación no es proporcionalmente constante y que el engrosamiento de la cubierta mielínica está directamente relacionado con el crecimiento en longitud de los segmentos internodales *(Friede y cols., 1985; Friede, 1986)*.

3.3.7.3.4. OTROS FACTORES

Entre otros factores considerados incidentes sobre el proceso de mielinización destacan el desarrollo vascular *(Sakla, 1965)*, y la ausencia de una proteína específica sobre la superficie de la célula neuronal capaz de reaccionar con el antígeno monoclonal M6 de descubrimiento reciente *(Lund y cosl., 1986)*.

La relación entre el desarrollo de la vascularización y el proceso de mielinogenesis, es defendida por autores como *Sakla (1965)* que ha podido encontrar una coincidencia en el tiempo entre el periodo de mayor aumento vascular y el proceso más activo de mielinización en la cuerda espinal del ratón albino.

Por otra parte la proteína M6 parece estar relacionada con la etapa de crecimiento y maduración axonal desapareciendo de determinadas zonas del nervio óptico del ratón poco antes de que se inicie la mielinogénesis. En relación con ello se ha demostrado, mediante el marcaje con el anticuerpo monoclonal M6, que la proteína permanece en el animal adulto en la capa de fibras nerviosas de la retina, porción del nervio óptico que no llega a mielinizar *(Lund y cols., 1986)*.

3.3.7.4. Mielinización en el nervio óptico de la rata

La mielinización en el nervio óptico de la rata comienza poco después de la aparición de la oligodendroglia entre los días 6 *(TenneKoon y cols., 1977)*, u 8 de vida extrauterina *(González Valverde y cols., 1979: Cuenca, 1987)*. Posteriormente entre los 8 y los 12 días la mielinización no se incrementa de forma importante *(Cuenca y cols., 1987)*. A partir de esta fecha este proceso experimenta un

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

incremento rápido hasta las 3 semanas *(Tennekoon y cols., 1977; González Valverde y cols., 1979; Hirose y Bass, 1973; Cuenca y cols., 1987)*, constituyendo las fibras mielinizadas el 97,2% del total de las fibras del nervio óptico a los 35 días de vida *(González Valverde y cols., 1979)*.

Parece existir una correlación estricta entre los cambios estructurales y bioquímicos que se producen durante la mielinización *(Tennekoon y cols., 1977)*.

Mediante autorradiografía ha sido posible demostrar que, si bien durante la primera semana de vida extrauterina, el azufre forma parte de los mucopolisacáridos y glicoproteínas de las células aracnoideas, y de la astroglia, una vez comienza la mielinogénesis aquél se incorpora a los sulfátidos de la mielina sintetizada por los oligodendrocitos activos, del mismo modo existe un incremento en la actividad de la enzima sulfotransferasa cerebrósido, proteína proteolipídica y proteína básica de la mielina *(Tennekoon y cols., 1977)*.

Existen discrepancias en cuanto al desencadenamiento del proceso de mielinización en relación al diámetro axonal. Así aunque algunos autores han encontrado que la mielinización ocurre cuando el axón alcanza unas dimensiones críticas *(Bishop y cols., 1971)*, otros *(Morre y cols., 1976)*, no han encontrado tal relación.

Se ha establecido, asimismo, una concordancia entre la edad del animal y el espesor de las bandas mielínicas, estableciéndose un espesor de unos 500 Å para la cubierta mielínica al 8º día tras el nacimiento, el cual corresponde a tres vueltas de la espiral de la mielina, y de unos 1400 Å a los 1095 días equivalentes a unas 10 vueltas de la espiral *(González Valverde y cols., 1979)*.

3.4. Acción de los factores luminosos sobre la estructura del nervio óptico

Los factores luminosos parecen ejercer diversas influencias sobre distintas porciones de la vía óptica. Así,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

se ha demostrado en el pollo que la estimulación lumínica provoca la aparición de gran cantidad de cuerpos de glucógeno en los fotorreceptores, mientras que la oscuridad hace que disminuyan *(Rosety, 1980)*; en el zángano ocasiona cambios en la actividad del sodio en estas mismas células, en la glia y en el espacio extracelular *(Coles y Orkand, 1985)*.

En el nervio óptico del conejo, se ha descrito un aumento de la actividad enzimática de la mielina cuando se realiza la apertura artificial de un ojo en comparación con los animales controles *(Tauber y cols., 1980)*. Así mismo se considera que la asimetría derecha/izquierda normal en el proceso de la mielinización de la porción epirretiniana del nervio óptico ocurre como consecuencia de la no simultaneidad en la apertura ocular tras el nacimiento *(Narang, 1977)*.

Las condiciones de iluminación también influyen sobre la retracción de colaterales que ocurre espontáneamente durante el desarrollo normal del nervio óptico, según se desprende de las experiencias de *Ehrlich y Millis (1985)*, los cuales observaron que los nervios ópticos de gallinas sometidas a oscuridad presentan cuerpos degenerativos procedentes de la remodelación de terminales axónicas, más tardíamente que los controles. Ello les induce a proponer que la ausencia de luz no inhibe, pero retrasa la reabsorción de terminales axónicas; basta sin embargo su acción sobre un sólo ojo para que este retraso no se produzca. No parece, pues, directa la influencia de los factores luminosos sobre el nervio según conclusiones de estos investigadores.

Por otra parte la deprivación visual parece producir una disminución en el tamaño de las neuronas a nivel del N.G.L. *(Vital-Duran y cols., 1978)*, y un incremento de las densidades postsinápticas y aumento en el número de cuerpos subconjuntivales en el núcleo supraquiasmático, mientras que la exposición a la luz causa pérdida del material denso postsináptico en este último núcleo. De este modo se produce una variación en el número relativo de sinapsis excita-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

doras e inhibidoras como respuesta adaptativa de las neuronas postsinápticas a los cambios en la actividad de los impulsos *(Guldner e Inghan, 1979)*.

A nivel del tracto óptico en ratones albinos ***Ward y Tremblay (1982)***, han demostrado que la ausencia del estímulo luminoso provoca un retraso en la maduración de las fibras y en el desarrollo de la mielina. Sin embargo Moore y cols., a pesar de que encontraron que en el tracto óptico del gato de 3 semanas sometido a oscuridad, existía una disminución del porcentaje de mielinización con respecto al animal que creció en condiciones normales, no hallaron diferencias a las 4 semanas por lo que consideran que, en general, la oscuridad no afecta el proceso de mielinización.

Cuenca y cols., (1987), han podido observar que la deprivación visual puede provocar una reducción en los calibres de los axones del nervio óptico de la rata, pero que sin embargo la oscuridad, no parece afectar tan acusadamente a la maduración axonal entendida como cambio en la proporción microtúbulos/neurofilamentos del citoesqueleto axonal.

3.5. Efecto del envejecimiento del nervio optico

La función visual se altera con la edad en individuos normales por causas entre otras, como la opacidad del cristalino, la miosis senil y la disminución de los elementos receptores y/o conductores de la retina.

Desde el punto de vista estructural, el envejecimiento provoca modificaciones en las células gliales del nervio óptico del ratón y degeneración de fibras mielinizadas, con disminución de su número, en este mismo animal y en el hombre *(Ling Wong y cosl., 1979; Balazsi y cols., 1984)*.

3.6. Análisis cuantitativo del nervio óptico

La valoraciòn de los diámetros axonales, del número total de las fibras y la proporción de fibras mielinizadas

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

y no mielinizadas del nervio óptico, establecen las bases anatómicas precisas para dibujar las alteraciones funcionales que se producen por diversos factores *(Hokoc, 1978)*.

Los parámetros cuantitativos estudiados en el nervio óptico de diferentes especies son el nº total de fibras *(Hokoc, 1978; Kirby, 1982; Rhoades, 1979; Fukuda, 1982; Forrester y Peters, 1987; De Juan y cols., 1978)*, el diámetro total del nervio *(Fukuda, 1982)*, la proporción y el diámetro de fibras mielinizadas y no mielinizadas *(Hokoe, 1978; Kirby, 1982; Rhoades, 1979; Fukuda, 1982; González Valverde, 1979; Cuenca y cols., 1987)*, el nº de anillos de mielina *(González Valverde, 1979; Sima, 1974)*, y la relación diámetro axonal/cubierta mielínica *(Sima, 1974)*, tanto en condiciones normales *(González Valverde, 1979; Fukuda, 1982; Rhoades, 1979; Kirby, 1982; Hokoc, 1978)*, como experimentales *(Cima, 1974; Wiggins, 1984; Forrester, 1967)* y en diferentes especies tales como: la zarigüeya del norte de América *(Hokoc, 1978; Kirby, 1982)*, el hámster *(Rhoades, 1979)*, la rata *(Fukuda, 1982; González Valverde, 1979)* y la rana *(Cima, 1982)*.

También se han estudiado las diferencias de estos parámetros en las diversas razas de ratas *(Fukuda, 1982)*, se han relacionado con el proceso de desarrollo del nervio óptico *(González Valverde, 1979)*, y se han observado las variaciones que tienen lugar *(Cuenca y cols., 1987)* en los mismos sometiendo a los animales a situaciones adversas tales como la desnutrición *(Sima, 1974; Wiggins, 1984)*.

Otros parámetros se han cuantificado en el nervio óptico como el número total de células y la proporción de cada tipo en relación con el desarrollo *(González Valverde y cols., 1979; Smart y Leblond, 1961; Miller y cols., 1985; Skoff y cols., 1976b; Valat y cols., 1983)*. Y la proporción neurotúbulos/neurofilamentos en relación con la maduración axonal *(Cuenca y cols., 1987)*.

Con respecto al nervio óptico de la rata, se ha observado que el área transversal del mismo es mayor en la rata gris que en la albina, estando en relación inversa la den-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sidad media de sus fibras *(Fukuda, 1982)*.

Los diámetros transversales de las ratas de tres meses han sido establecidos por *Fukuda (1982)* en 0,190±0,02 mm (N=3) y 0,272±0,2 mm (N=4) para las ratas albinas y grises respectivamente. Estos estudios coinciden con los hallazgos previos de *Wang (1927)* que estimó el área transversal del nervio óptico de la rata albina en un 87% del de la rata gris. Así mismo el número total de axones se sitúa en 150 para ratas de 15 horas y en 5/200 micras para ratas de 1095 días de vida extrauterina *(González Valverde, 1979)*, siendo de unos 100.000 en todas las especies de ratas a los tres meses de edad *(Fukuda, 1982)*.

Los diámetros axonales oscilan entre 0,11 - 0,46 nm en el nacimiento *(Cuenca, 1987)*, 0,205 μm a los tres años, existiendo, para *González Valverde y cosl., (1979)*, una correspondencia lineal entre el diámetro del axón y la edad de los animales.

La proporción de fibras mielinizadas ha sido estimada en 0% a los 6 días, 1,2% a los 8 días y 97,2% a los 35 días por *González Valverde (1979)*. En la rata albina adulta, *Forrester y Peters (1967)* describen una pequeña proporción de fibras sin mielinizar de aproximadamente 1,6% y 0,1%. Sin embargo *Fukuda (1982)* considera que, ya a los tres meses, tanto en la rata albina como en la gris, el 100% de las fibras del nervio óptico están mielinizadas y que las supuestas fibras no mielinizadas descritas por otros autores corresponden a axones cortados a nivel del nódulo de Ranvier, lo cual se verifica por la presencia de material denso subaxonal detectable a grandes aumentos *(Fukuda, 1982; Forrester y Peters, 1967)*.

Parece existir además una relación entre la edad del animal y el espesor de la vaina de mielina de los axones del nervio óptico de la rata, siendo a los ocho días de vida extrauterina de unos 500 Å correspondientes a tres vueltas, a los 10 días de unas 5 vueltas, a los 35 de 6-7 vueltas y a los tres años la vaina mielínica mide unos 1400 Å que corresponden a aproximadamente 10 vueltas *(González*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valverde, 1979).

Los estudios cuantitativos sobre los tipos celulares presentes en el nervio óptico, se han realizado mediante descripción morfológica *(González Valverde y cols., 1979)*, utilizando marcadores del ADN con el fin de identificar y cuantificar los tipos celulares en división en cada etapa del desarrollo *(Valat y cols., 1983; Skoff, 1976b; Smart y Leblond, 1961)* y mediante identificación con técnicas de inmunocitoquímica *(Miller y cols., 1985)*.

Morfológicamente se ha descrito que los gliobastos constituyen un 55% de la población celular total del nervio óptico a los cuatro días tras el nacimiento, más tarde su número disminuye y termina desapareciendo a los 35 días.

Por su parte los astrocitos en desarrollo constituyen el 80% de la población celular total a los 21 días de vida intrauterina. La proporción de estas células disminuye conforme se diferencian hacia astrocitos fibrosos y alcanzan el 35% de la población celular total a los 35 días de vida extrauterina. Posteriormente este porcentaje se mantiene constante hasta los tres años.

Los oligodendrocitos aparecen a los seis días tras el nacimiento. su porcentaje se incrementa hasta el 65% a los 35 días manteniéndose constante hasta los tres años *(González Valverde y cols., 1979)*.

Mediante marcadores del ADN *(Valat y cols., 1983)* observaron que los gliobastos experimentaban mitosis muy frecuentes durante los primeros días tras el nacimiento, pero que posteriormente su número descendía conforme se incrementaba el de astrocitos y oligodendrocitos.

Durante los primeros 5 días los gliobastos se diferencian esencialmente hacia astrocitos, éstos se multiplican, pero a partir del día 20 estas células en división ya casi no son identificables.

Los oligodendrocitos comienzan su división a partir del sexto día, pasando por una secuencia de claros, medios y oscuros, cuyas proporciones varian *(Valat y cols., 1983)*.

Por su parte *Skoff (1976b)* ha observado cómo la línea

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

astrocitaria se divide de forma importante durante los últimos días de gestación y durante el desarrollo postnatal y considera que a los 2 días, tras el nacimiento, casi todas las células en división son astroblastos. Estas células se dividen durante la 1ª y 2ª semana y algunas después de la tercera semana de vida.

Los oligodendrocitos, comienzan a diferenciarse aproximadamente a los dos días y su división se inicia sobre los cinco días tras el nacimiento. Su número aumenta entre los días 10 y 14, y a partir del día 17 la división comienza a declinar aunque continúan formándose oligodendrocitos en poca proporción en ratas adultas jóvenes *(Skoff y cols., 1976b)*.

La cuantificación de los tipos celulares identificados por técnicas inmunocitoquímicas en el nervio óptico de la rata ha llevado a la conclusión de que el 95% de los astrocitos tipo I se desarrollan antes de los 15 días de vida extrauterina mientras que más del 95% de los astrocitos tipo II lo hacen después de este periodo. Los oligodendrocitos, por su parte, aparecen ya en el momento del nacimiento. Con estas técnicas se detectó que el mayor porcentaje de células tras el nacimiento lo constituían los astrocitos tipo I, pues los astrocitos tipo II son de aparición más tardía y representan el mayor porcentaje de este tipo celular en el adulto *(Miller, y cols., 1985)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Resultados

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital. 2003

4.1. Estudio de paràmetros generales del nervio òptico de la rata

4.1.1. Longitud

En los animales controles, tal como podemos observar en la Tabla I representada en la Gráfica 1, la longitud de los nervios ópticos crece a razón de 1 mm. cada cuatro días aproximadamente hasta alcanzar los veinte días de vida. Luego esta misma longitud, se incrementa cada doce o trece días hasta los dos meses y posteriormente disminuye su velocidad de crecimiento alcanzando escasamente 1 mm. más entre los dos y los cuatro meses. Observamos, por tanto, que la etapa de mayor crecimiento se aprecia entre los 0 y los 20 días de desarrollo postnatal.

El análisis de regresión entre la longitud del nervio óptico de la rata y la edad en días del animal establece una relación de tipo lineal entre ambos parámetros habiéndose obtenido para la recta un r^2=0,97252 entre el momento del nacimiento y el mes de edad.

Los nervios ópticos de las ratas que fueron criadas en oscuridad, como podemos observar en la Tabla I y Gráfica 2, crecen en longitud a razón de 1 mm. cada cuatro o cinco días hasta los treinta días de vida. Posteriormente y hasta los dos meses aumentan 1 mm cada 14 días aproximadamente, deteniendo su crecimiento en esta fecha. Observamos en este caso

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

cómo el periodo de mayor crecimiento se aprecia entre los 0 y los 30 días.

El análisis de regresión entre la longitud del nervio óptico de la rata criada en oscuridad y la edad en días del animal establece una relación de tipo lineal entre ambos parámetros, habiéndose obtenido un índice de correlación r^2=0,97797 para la recta entre el momento del nacimiento y el mes de edad.

Si observamos la Tabla I y superponemos las Gráficas 1 y 2 (Gráfica 3) podemos observar cómo en ambas poblaciones los nervios ópticos incrementan su longitud fundamentalmente entre el momento del nacimiento y el mes de edad,apreciándose un crecimiento más uniforme en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad durante el primer mes de vida.

En ambos casos retrasan su crecimiento entre los treinta y sesenta días y alcanzan prácticamente los mismo valores y experimentan pocas modificaciones a partir de esta fecha.

El estudio estadístico comparativo muestra que no existe una diferencia significativa entre la longitud de los nervios ópticos de los animales criados en condiciones normales y la de los que se han desarrollado en oscuridad, habiéndose obtenido una P=0.623.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.1.2. Area transversal.

Los valores del área de la sección transversal de los nervios ópticos tal como se observa en la Tabla II y se representan en la Gráfica 4, oscilan entre 0.02 y 0.05 mm^2 entre el momento del nacimiento y los 12 días de vida. A partir de aquí el crecimiento es más acusado aumentando una centésima de mm^2 cada 1.6 días aproximadamente hasta llegar a los 25. El tamaño de las áreas transversales se estabiliza desde esta fecha hasta los dos meses, posteriormente se reanuda el crecimiento de las secciones transversales a razón de unas 0.08 mm^2 en 100 días.

El análisis de regresión realizado entre las áreas transversales del nervio óptico de la rata y la edad en días del animal, muestra que los valores obtenidos al medir la

sección transversal de los nervios ópticos se ajustan durante este periodo a una ecuación de tipo lineal, habiéndose hallado un índice de regresión r^2=0.97002.

Las dimensiones del área transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad apenas sufre variaciones durante los 12 primeros días de vida, oscilando las tres y cuatro centésimas de mm^2 tal como se observa en la Tabla II y se representa en la Gráfica 5. Entre los 12 y los 20 días el área transversal experimenta un crecimiento más acelerado, incrementándose a razón de 0.01 mm^2. por 1.6 días de vida aproximadamente y de los 25 a los dos meses su crecimiento se modifica poco. A partir de esta fecha y hasta los 120 días crece un máximo de 0.06 mm^2.

El análisis de regresión realizado entre las áreas transversales de los nervios ópticos de las ratas criadas en oscuridad y la edad en días de los animales muestra que los valores obtenidos se ajustan durante este periodo a una ecuación de tipo lineal, habiéndose hallado un índice de regresión r^2=0.92512.

Como se observa en la Tabla II y en la Gráfica 6 (superposición de las nº4 y 5), las áreas de las secciones transversales de los nervios ópticos de ratas criadas en condiciones controles y en oscuridad, se modifican poco entre los 0 y los 12 días de vida extrauterina. Crecen entre los 12 y los 25 días de forma más acelerada y se estabilizan entre esta fecha y los dos meses volviendo a incrementar su superficie entre los 60 y los 120 días. No se observan variaciones importantes entre ambas poblaciones de animales.

Estadísticamente no se apreciaron diferencias significativas entre las áreas obtenidas para los nervios ópticos de los animales controles y las de los que crecieron en oscuridad, obteniéndose un P=1.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2. Componentes estructurales del nervio òptico

4.2.1. Estructuras conectivas.

Los elementos de tipo conectivo que hemos observado en el nervio óptico de la rata en desarrollo están constituidos por las cubiertas que lo rodean y los tabiques finos de tejido
conectivo que penetran en el interior del nervio acompañando a los vasos sanguíneos (Fig. 6).

Las envueltas conectivas se aprecian en el nervio óptico de la rata el día del nacimiento como capas de tejido que rodean esta estructura; en ellas se observan con microcopia óptica elementos celulares de forma alargada, fibras de colágena y numerosos vasos sanguíneos de diferentes tamaños; algunos de estos vasos se observan abriéndose camino a través del tejido nervioso para penetrar en el interior de la estructura, arrastrando con ellos células de aspecto fusiforme. Es de destacar la presencia constante de un vaso de características venosas que produce una muesca en el tejido nervioso, bastante visible durante los primeros días de desarrollo y que se va haciendo menos importante con el crecimiento del nervio (Fig. 1). Bordeando la estructura nerviosa podemos observar una capa de células aplanadas que la limitan, y que, parecen corresponder a la pia madre, algo más externamente se distinguen núcleos fusiformes y numerosos vasos sanguíneos que corresponden a la membrana aracnoides. Rodeando esta membrana se pueden apreciar abundantes fibras de colágena que relacionamos con la dura madre. Estas cubiertas conectivas parecen experimentar un engrosamiento durante la primera semana de desarrollo postnatal (Fig.1).
Las cubiertas meníngeas que rodean el nervio óptico presentan un alto grado de vascularización. En la Tabla III se representa el número de vasos observados, a lo largo de las etapas del desarrollo postnatal estudiadas, en ambos grupos de animales, controles y sometidos a oscuridad.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En los datos obtenidos (reflejados en la Tabla III y representados en las Gráficas 7, 8 y 9), no hemos podido objetivar variaciones importantes en el número de vasos meníngeos durante los primeros días de desarrollo postnatal, sin embargo, si parece apreciarse un número algo mayor de elementos vasculares entre los 12 y los 25 días de vida.

El estudio estadístico comparativo, mostró que no existe diferencia significativa entre el número de vasos sanguíneos meníngeos en el nervio óptico de los animales controles en relación a aquellos que habían sido criados en oscuridad, habiéndose obtenido un P= 0,94918.

4.2.2. Elementos celulares.

En los nervios ópticos durante el periodo estudiado hemos podido observar los tipos celulares que describimos a continuación:

4.2.2.1. Glioblastos

Las células identificadas por nosotros como glioblastos corresponden a elementos inmaduros que poseen un núcleo grande rodeado de un anillo citoplasmático estrecho que emite pocas prolongaciones. Estos núcleos poseen la cromatina distribuida en acúmulos, algunos adosados a la cara interna de la membrana nuclear mientras que otros se localizan centralmente, poseen un nucléolo prominente.

En su citoplasma apreciamos fundamentalmente ribosomas libres o en rosetas y mitocondrias anchas y cuerpos degenerativos (Figs. 12 y 15).

4.2.2.2. Astrocitos

Este elemento celular posee un núcleo oval o irregular con cromatina distribuida formando un anillo adosado a la cara interna de la membrana nuclear. En el citoplasma se observan mitocondrias, ribosomas, algunas cisternas de R.E.G., vesículas de Golgi y abundantes filamentos (Figs.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

14 y 16).

4.2.2.3. Oligodendrocitos

Como oligodendrocitos describimos un tipo celular de núcleo pequeño oval, cromatina de gran densidad distribuida en acúmulos adosados a la envuelta nuclear y localizados centralmente, presentan un nucléolo visible cuya matriz nucleolar interna es menos densa. Este núcleo está rodeado de un anillo delgado de citoplasma con abundantes ribosomas, cisternas de R.E.G. y mitocondrias. Hemos identificado este tipo celular como oligodendrocito oscuro (Figs. 19 y 21).Se ha identificado así mismo como oligodendrocito un tipo celular cuyo núcleo presenta la cromatina distribuida en acúmulos pequeños adosados a la cara interna de la envuelta nuclear. En su citoplasma abundan los ribosomas, polirribosomas, mitocondrias, neurofilamentos y algunas cisternas del aparato de Golgi. (Figs. 21 y 28). Esporádicamente en animales jóvenes (6 días) se ha podido observar la presencia de centriolos (Fig. 23).

4.2.3. Fibras nerviosas.

Las fibras nerviosas del nervio óptico corresponden con las prolongaciones axonales de las células ganglionares de la retina.

En el nervio óptico de la rata podemos apreciar cómo las fibras nerviosas se encuentran organizadas en fascículos mediante prolongaciones de la glia.Estas fibras están formadas por citoplasma claro rodeado de membrana. En su interior describimos la presencia constante de neurotúbulos, filamentos y mitocondrias cuya cantidad y dimensiones varían a lo largo del desarrollo. Así, es habitual encontrar un número mayor de filamentos y una disminución apreciable en el tamaño proporcional de las mitocondrias con el incremento de la edad del animal, (Figs. 13 y 34). Así mismo se destaca la presencia inconstante de orgánulos intracitoplasmáticos recubiertos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de membrana y cuerpos degenerativos en algunas de las fibras (Fig. 15). Los cuales son muy frecuentes en los axones durante los diez primeros días de vida, no así a partir de los 15 días tras el nacimiento. Las estructuras a las que hacemos referencia poseen una forma redondeada u oval, en su interior se observa material más o menos lúcido. Elementos de las mismas características se han observado en el citoplasma de algunas prolongaciones celulares cercanas a las fibras (Fig. 30). En el nervio óptico adulto no se observan estas estructuras una vez que la fibra se rodea de una capa apreciable de mielina y el axoplasma está ocupado
fundamentalmente por filamentos, neurotúbulos y mitocondrias pequeñas.

Aunque el proceso de mielinización parece iniciarse sobre el 8 día tras el nacimiento, en el nervio óptico del animal criado en condiciones normales y uno o dos días antes en el que creció en oscuridad, el recubrimiento de algunas fibras por parte de prolongaciones celulares parece iniciarse bastante antes, así hemos podido detectar en etapas tan iniciales del desarrollo postnatal como es el día del nacimiento unas prolongaciones cortas y delgadas de células todavía inmaduras rodeando totalmente la sección transversal de determinadas fibras nerviosas situadas en su vecindad (Fig. 4). También pudimos ver cómo prolongaciones celulares con filamentos abundantes, típicas de astrocitos, envuelven a las fibras, algunas de las cuales aparecen en estado degenerativo. (Fig. 24).

Las fibras nerviosas amielínicas vecinas se encuentran unidas parcialmente por medio de su membrana y presentan un refuerzo bajo el axolema el cual se ha observado también en las regiones donde el axolema de una fibra se pone en contacto con una prolongación celular (Fig. 30).

Nosotros no hemos podido observar diferencias estructurales significativas entre las fibras del nervio óptico de los animales que crecieron en condiciones normales y aquellos que fueron criados en oscuridad.

En relación a la cuantificación llevada a cabo en los

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

axones del nervio óptico de la rata, se han estudiado parámetros como el número de axones por unidad de superficie, el número de axones totales para la sección transversal del nervio óptico y la evolución a lo largo del desarrollo postnatal del número de los mismos.

Asimismo hemos hecho un estudio de las dimensiones de los diámetros axonales mielinizados y no mielinizados, tanto en los nervios ópticos de los animales que crecieron en condiciones normales como de los que se criaron en oscuridad.

4.2.3.1. Número de axones por unidad de superficie.

Tal como se evidencia en la Tabla IV y en las Gráficas nº 10, 11 y 12, podemos apreciar una disminución importante en el número de axones por unidad de superficie en los nervios ópticos de rata durante el desarrollo, tanto en los nervios de los animales que crecieron en oscuridad como en los controles.

En ambos casos se evidencia una reducción prácticamente a la mitad del número de axones por unidad de superficie a los nueve días de vida postnatal con respecto al momento del nacimiento, mientras que a los cuatro meses la proporción es de sólo un 8% en relación al primer día de vida.

El estudio de correlación entre el número de axones por unidad de superficie y la edad del animal muestra que existe una relación que se ajusta preferentemente a una curva de tipo exponencial con un r^2=0,81074 para los nervios ópticos de los animales que crecieron en oscuridad y con un r^2=0,807 para aquellos que lo hicieron en condiciones controles.

No hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas a lo largo del desarrollo entre el número de axones por unidad de superficie de los nervios ópticos de los animales controles y los que fueron criados en oscuridad habiéndose obtenido una P=0,4956.

4.2.3.2. Número de axones en la sección transversal.

En relación al número de axones calculados para la sección transversal total del nervio (Tabla V), apreciamos cómo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

existe también una disminución con la edad en el número de axones aunque este descenso se manifiesta menos llamativamente que el número de axones por unidad de superficie.Podemos observar que este hecho se produce tanto en los nervios ópticos de los animales que fueron criados en condiciones controles como en los que crecieron en oscuridad (Gráficas nº 13, 14 y 15).

El análisis de regresión entre el número de axones totales calculados para la sección transversal del nervio y la edad
del animal muestra que no existe una relación clara entre ambos parámetros habiéndose obtenido un r^2=-0,61 para la ecuación lineal y un r^2=0,67995 para la de tipo exponencial en los nervios ópticos de los animales criados en condiciones controles mientras que en los que fueron criados en oscuridad se ha obtenido un r_2=-0,489 para la curva lineal y un r^2=0,532 para la exponencial.

Aunque en la Gráfica 4 nos pareció apreciar un número ligeramente superior de axones en el nervio óptico de los animales que crecieron en oscuridad a partir de los 15 días postnatales, el estudio estadístico comparativo muestra que no existen diferencias significativas en el número de axones totales para la sección transversal en los nervios ópticos de ambas poblaciones, habiéndose obtenido una P=0,91525.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.3.3. Diametros axonales

Hemos podido observar que a los 120 días de vida extrauterina los diámetros de los axones del nervio óptico de la rata oscilan entre las 0,3 y 3,5 micras en los animales que crecieron en condiciones controles de luz-oscuridad y en aquellos que se criaron en oscuridad total desde el nacimiento.

Nuestras observaciones muestran que existen ciertas diferencias en cuanto a la frecuencia de distribución de los diámetros en ambas condiciones, así, la mayor parte de los diámetros axonales oscilan entre las 0,3 y 1,5 micras en los animales controles constituyendo un 92% del total mientras

que en los que crecieron en oscuridad la mayor proporción de axones se encuentra entre las 0,7 y las 1,9 micras que constituye un 89,1% del total, siendo el porcentaje de las fibras que miden entre 0,3 y 0,7 micras de solo un 6,8%.

En ambos casos existe una pequeña proporción de fibras con un diámetro entre 2 y 3 micras que constituye un 5,2% en los animales controles y un 4% en los que fueron criados en oscuridad. (Gráficas 16 y 17, Tabla VI).

Los diámetros de las fibras excluyendo la mielina (Tabla VII y Graficas 18 y 19) oscilan entre las 0,2 y 2,9 micras cuya mayor proporción, un 91,6%, se encuentra para los animales controles entre las 0,2 y 1,1 micras de diámetro y tan sólo un 2,4% sobrepasa las 2 micras.

En los animales experimentales la población con mayor porcentaje corresponde a fibras entre 0,5 y 1,1 micras, lo que representa un 83,9%. No se ha apreciado la presencia de fibras de más de 2 micras de diámetro.

A los 15 días se aprecia que en los controles los diámetros de los axones mielinizados oscilan entre las 0,4 y 1,5 micras y entre 0,3 y 1,25 micras en los experimentales. En cuanto a la distribución según las dimensiones de los diámetros axonales mielinizados se ha observado que la mayor proporción de axones, tanto en los nervios ópticos de los animales controles como de aquellos que crecieron en oscuridad meden entre 0,5 y 1,1 micra constituyendo en ambos casos un 87,7% del total. Sin embargo, existe una mayor proporción de fibras pequeñas inferiores a 0,5 micras en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad constituyendo un 11,1% con respecto a los controles que forman el 3,6%, y una mayor proporción de fibras > 1,1 micra en estos últimos con un 8,6% con respecto al 1,2% de los que crecieron en oscuridad. (Tabla VIII, Gráficas 20 y 21).

En la Tabla X se muestra cómo en los nervios ópticos de los animales controles las fibras no mielinizadas, por su parte, tienen un diámetro que oscila entre las 0,08 y las 1,17 micras. De ellas las que pertenecen a los animales criados en oscuridad total presentan diámetros entre las 0,09 y

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1 micras.La mayor proporción de fibras no mielinizadas en los nervios ópticos de los animales controles oscilan entre las 0,1 y 0,4 micras (92,7%) y en los animales que crecieron en oscuridad entre las 0,2 y las 0,5 micras (89,11%), siendo el porcentaje de fibras inferiores a 0,2 micras sólo de un 9,9% en el último grupo. El número de fibras de >0,5 micras es muy escaso en ambas poblaciones. (Tabla X, Gráficas 24 y 25).

Los diámetros de las fibras mielinizadas sin la mielina oscilan entre 0,05 y 1,25 micras en los nervios ópticos de los animales controles y entre las 0,05 y 1,05 en los experimentales (Tabla IX). La mayor proporción de axones presenta unos diámetros entre 0,05 y 0,65 micras en los nervios ópticos de los animales controles y entre las 0,15 y 0,65 en los experimentales (Gráficas 22 y 23).

A los 9 días de vida extrauterina pudimos observar cómo la proporción de axones mielinizados en los nervios ópticos de los animales controles era extraordinariamente baja oscilando sus diámetros entre las 0,3 y 0,4 micras mientras que en aquellos que fueron criados en oscuridad total desde el nacimiento existía una mayor proporción. Estos axones mielinizados tenían unos diámetros que oscilaban entre las 0,5 y 1,3 micras, estando la proporción mayor de axones entre las 0,5 y las 0,9 micras (Tabla XI, Gráficas 26 y 27).

Los diametros de los axones medidos excluyendo el grosor de la cubierta mielínica en los nervios ópticos de ratas de 9 días de vida extrauterina oscilan entre las 0,2 y 0,6 micras en los animales controles y entre las 0,4 y 1,2 micras en los que fueron criados en oscuridad. (Gráficas 28 y 29). Siendo la proporción de los axones que miden entre 0,2 y 0,4 micras del 75% en los animales controles. Mientras que existe una mayor uniformidad en la frecuencia de distribución de los axones según sus dimensiones en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad, entre las 0,4 y 1,2 micras de diámetro. (Tabla XII, Gráficas 28 y 29).

Los diámetros de los axones no mielinizados del nervio óptico de la rata control de nueve días oscilan entre las 0,15 y 0,7 micras, y entre las 0,2 y 1,1 micras en los ner-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

vios ópticos de los animales que se criaron en oscuridad. En cuanto a la distribución según su frecuencia, se ha apreciado que la mayor proporción de axones, un 89,2% del total, oscilan entre las 0,2 y 0,5 micras de diámetro en los animales controles, mientras que en los nervios ópticos de los animales que crecieron en oscuridad el diámetro está entre 0,3 y 0,6 micras y representan un 82%. La proporción de fibras mayores de 0,6 micras es de un 2,8% en los animales controles y de un 14,4% en los que crecieron en oscuridad. Las inferiores a 0,2 micras presentan un 2% en los animales controles mientras que no las hallamos en los experimentales. (Tabla XIII, Gráficas 30 y 31).

A los cinco días de vida, prácticamente todos los axones del nervio óptico de la rata son amielínicos. Se observa cómo sus diámetros oscilan entre las 0,13 y 0,6 micras en los nervios ópticos de los animales controles y entre las 0,18 y 1 micra en los animales que crecieron en oscuridad.

Con respecto a la proporción de axones según sus diámetros se aprecia (Tabla XIV) que el mayor porcentaje de fibras miden entre 0,13 y 0,4 micras en los nervios ópticos de los animales controles constituyendo el 96,8%, mientras que en los animales que crecieron en oscuridad la mayoría de las fibras tienen un diámetro que oscila entre las 0,2 y 0,5 micras y forman el 93,4% del total. Encontramos en este último grupo pocos axones con menos de 0,2 micras de diámetro. Las fibras de más de 0,6 micras son muy escasas en ambas poblaciones. (Gráficas 32 y 33).

El día del nacimiento del animal (Tabla XV) los axones del nervio óptico son todos amielínicos y sus diámetros oscilan entre las 0,1 y 0,5 micras, se observa que la mayor proporción tiene entre 0,2 y 0,3 micras constituyendo el 67,9%, mientras que aquellos con diámetros inferiores a 0,2 micras representan un 11,9% y los que tienen entre 0,3 y 0,4 micras, el 19%. Una pequeña proporción de 1,2% posee un diámetro superior a las 0,4 micras. (Gráfica 34).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.4. Mielina

La mielina constituye una cubierta membranosa laminar que observada con microscopia óptica aparece como un anillo denso que rodea la fibra.

Las primeras vainas de mielina pueden apreciarse con microscopia óptica en el nervio óptico de la rata, como anillos de mayor intensidad que el tejido circundante y que se localizan preferentemente en la periferia de la fibra. Se han observado sobre los 10 días en los nervios de los animales controles y dos días antes en los experimentales. (Fig. 4). Con Microscopìa electrònica de transmisiòn su aspecto es laminar con la típica apariencia de bandas claras y densas.

En las etapas iniciales de la mielinización es posible distinguir la presencia de mesoaxones constituidos por citoplasma de la célula glial que envuelve la fibra (Fig. 30), se han observado fácilmente a los 7 días en el nervio óptico de la rata criada en oscuridad. Sin embargo, el recubrimiento de determinados axones por procesos de células gliales parece iniciarse bastante antes. Ha sido posible apreciarlo en el nervio óptico de la rata el mismo día del nacimiento (Fig. 12).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.5. Vasos sanguíneos

En el interior del nervio óptico se han observado con microscopia óptica luces vasculares anchas entre el momento del nacimiento y los 10-15 días de vida de la rata. En su mayoría estas luces se sitúan paralelas al eje longitudinal del nervio (Fig. 6). Es posible también apreciar la invasión del mismo por parte de los vasos sanguíneos procedentes del tejido meningeo que lo envuelve (Fig. 6).

En las paredes de los vasos se distinguen células oscuras alargadas que en las secciones transversales adquieren forma de media luna (Figs. 6 y 7). Más alejadas de la luz pero cercanas a la pared vascular y a veces rodeando a la

célula alargada se observan unos núcleos algo más gruesos y pequeños que aquéllos (Fig. 7).Conforme nos acercamos al mes de vida podemos apreciar cómo los vasos sanguíneos poseen, por lo general, un calibre más estrecho y su pared es más gruesa (Fig. 8). Entre los 30 y 120 días los vasos poseen luces más pequeñas y paredes más anchas que en etapas anteriores (Fig. 11).

Estructuralmente los capilares del nervio óptico presentan un endotelio continuo rodeados totalmente de glia fibrosa que forma característicos piés vasculares (Fig. 26).

Las células endoteliales poseen en su citoplasma R.E.G., aparato de Golgi, algunas mitocondrias, ribosomas,formando rosetas, vesículasl plasmalémicas y cuerpos multivesiculares. La membrana basal continua separa la pared vascular de los elementos de la glia fibrosa (Fig. 12). Las células endoteliales se unen mediante zónula occludens y muestran una gran profusión de vesículas plasmalémicas (Fig. 24).

En ocasiones se ha observado la pared vascular rodeada de un espacio perivascular claro en el que se aprecia fibras de colágena cortadas transversalmente.

No se han apreciado diferencias entre la disposición y estructura de los vasos sanguíneos de los nervios ópticos de los animales que crecieron en oscuridad y los de aquellos que se criaron en condiciones controles.

Para el estudio cuantitativo sobre la vascularización del nervio óptico hemos obtenido el número de vasos sanguíneos en la sección transversal del nervio, el área vascular total ocupada por dichos vasos y el porcentaje de vascularización con respecto al area de la sección transversal del nervio.

4.2.5.1. Número de vasos

El número de vasos sanguíneos en la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en condiciones normales se incrementa, tal como puede verse en la Tabla XVI (Gráfica 35), y dobla el número de los que posee en el momento del nacimiento hacia los 9-12 días de vida; la cifra aumenta

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

posteriormente hasta los 25-30 días, a partir de esta fecha y hasta los 120 días el número de vasos experimenta un leve descenso.

El análisis de regresión entre el número de vasos sanguíneos contados en la sección transversal del nervio óptico de la rata y la edad del animal, muestra que existe una relación entre ambos parámetros que responde preferentemente a una ecuación de tipo lineal, habiéndose obtenido para la recta un r^2=0,83666.

En la Tabla XVI podemos apreciar igualmente como el número de vasos en la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad se dobla entre los 13-14 días, creciendo luego más lentamente hasta los días 25-30 para más tarde disminuir hasta los 120 días.

El análisis de regresión entre el número de vasos sanguíneos contados en la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad y la edad del animal, revela la existencia de una relación entre ambos parámetros que se ajusta preferentemente a una ecuación de tipo potencial, habiéndose obtenido para la curva un índice de regresión r^2=0,87274. Por tanto en la Tabla XVI (Gráfica 36) observamos cómo el número de vasos sanguíneos se incrementa desde el momento del nacimiento, doblando su número a los 10-12 días en los nervios de ratas criadas en condiciones normales y a los 13-14 días en los animales que crecieron en oscuridad. Posteriormente y en ambos casos se alcanza su número máximo sobre los 25 días, descendiendo más tarde hasta los 120. Sin embargo se aprecia que, en general, existe un número inferior de vasos en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad con respecto a los que han crecido en condiciones normales.

Estadísticamente esta diferencia no es significativa, habiéndose obtenido un P= 0,086.

4.2.5.2. Areas vasculares

En la Tabla XVII (Gráfica 38) se observa el incremento de las áreas vasculares que existen en el momento del naci-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

miento, alcanzando sus valores máximos entre los 5 y 25 días de vida; sin embargo se puede apreciar que existen grandes desviaciones típicas en las áreas obtenidas con respecto al área media hallada para cada edad.

El análisis de regresión muestra que no existe una correlación entre el área vascular medida en las secciones transversales de los nervios ópticos de las ratas controles y la edad en días de las mismas, habiéndose obtenido índices de correlación de:

r^2=0.08387 para la ecuación potencial.

r^2=0,0005 para la curva exponencial.

r^2=0,00435 para la recta.

En la Tabla XVII (Gráfica 39) podemos observar así mismo como el area vascular se incrementa en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad a partir del momento del nacimiento alcanzando sus valores máximos entre los 4 y los 20 días de vida. También aquí podemos apreciar desviaciones típicas importantes de las áreas obtenidas con respecto a las áreas vasculares medias halladas para cada edad.

El análisis de regresión muestra que no existe una correlación entre las áreas vasculares de las secciones transversales de los nervios ópticos de las ratas criadas en oscuridad y la edad en días de las mismas, habiéndose obtenido índice de correlación de:

r^2=0,00433 para la ecuación potencial.

r^2=0,04428 para la exponencial.

r^2=0,04808 para la recta.

Como podemos apreciar, (Tabla XVII) las áreas vasculares de las secciones transversales del nervio óptico medidas para cada edad presentan amplias desviaciones típicas.

Los valores medios alcanzan sus cifras máximas entre los 5 y 10 días para los animales criados en condiciones controles y entre los 4 y 7 días para los que crecieron en oscuridad, variando mucho posteriormente. (Gráfica 40).

Estadísticamente no se aprecian diferencias significativas entre ambas poblaciones de animales, habiéndose obtenido un P=0,847.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.5.3. Porcentaje vascular

El porcentaje de vascularización (Tabla XVIII), obtenido en el momento del nacimiento para la sección transversal del nervio óptico de las ratas controles es de aproximadamente un 1,5%. Esta proporción se incrementa ligeramente y sus valores máximos representados en la Gráfica 41 se alcanzan entre los 5 y 7 días no superando sin embargo el 6,5% en ningún caso. A partir del día 12-15 de vida el porcentaje de sección transversal que ocupa el área vascular disminuye para mantenerse bajo siendo menos del 0,5% a los 120 días.Existen acentuadas desviaciones en los porcentajes obtenidos con respecto a las medias calculadas, sobre todo cuando éstos han sido altos.

La relación entre el porcentaje vascular de la sección transversal del nervio óptico de la rata y la edad del animal se ajusta ligeramente a una curva de tipo exponencial, obteniéndose un índice de correlación bastante bajo, r^2=0,64195.

En la Tabla XVIII también se observa y en la Gráfica 42 se representa cómo el porcentaje de area transversal ocupada por la superficie vascular crece en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad a partir del momento del nacimiento alcanzando sus valores máximos entre los 4 y los 7 días; posteriormente esta proporción desciende llegando a ser inferior a la del momento del nacimiento a partir de los 20 días. A los 120 días el área vascular ocupa solo un 0,1% de la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad.

El análisis de regresión muestra que la relación entre el porcentaje vascular de la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad y la edad del animal, se ajusta ligeramente a una ecuación de tipo exponencial con un índice de correlación muy bajo, r^2=0,58784.

El porcentaje del área transversal del nervio óptico de la rata ocupada por la superficie vascular, que es de un 1,5% en el momento del nacimiento, se incrementa tal como podemos observar en la Gráfica 43, alcanzando sus valores máximos entre los 5 y los 7 días en los animales criados en condicio-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nes controles y entre los 4 y los 7 días en los que crecieron en oscuridad. Posteriormente el porcentaje desciende en ambos casos, siendo inferior al del momento del nacimiento a partir de los 15 días. Según nuestras observaciones esta proporción disminuye posteriormente, habiéndose obtenido un porcentaje del 0,5% de la sección de los nervios a los 120 días en animales criados en condiciones controles y un 0,1% en los que crecieron en oscuridad.

Estadísticamente no se aprecian diferencias significativas entre las proporciones de las secciones transversales ocupadas por las áreas vasculares en los dos grupos de animales, habiéndose obtenido un P=0,206.

4.2.6. Relaciones con otros parámetros

En un intento de establecer la existencia de relaciones entre el grado de vascularización del nervio óptico y el desarrollo del resto de los elementos estructurales del mismo hemos estudiado estadísticamente la posible correlación entre el número de vasos sanguíneos, áreas vasculares y porcentaje del area transversal del nervio óptico ocupada por el área vascular con el número de células por unidad de superficie, número de células totales y porcentaje de axones mielinizados, habiendo obtenido los siguientes resultados:

Nº de vasos sanguíneos:

Se han hallado el índice de correlación entre el número de vasos sanguíneos y el número de células por unidad de superficie, tanto para los animales que fueron criados en condiciones controles como para los que crecieron en oscuridad, no resultando significativo en ninguno de los dos casos. Por el contrario, los coeficientes de correlación entre el número de vasos sanguíneos y el número de células totales calculadas para la sección transversal del nervio, resultaron significativos en los dos casos, pero con coeficientes de correlación relativamente bajos, r^2=0,78724 para los nervios

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ópticos de los animales controles y r^2=0,67879 para las de los animales criados en oscuridad.

El número de vasos sanguíneos no presenta una correlación con el porcentaje de axones mielinizados en ninguna de las dos poblaciones.

Porcentaje vascular:

El porcentaje de sección transversal ocupada por el área vascular en el nervio óptico de la rata a lo largo del desarrollo postnatal, muestra una relación entre este parámetro y el número de células por unidad de superficie, habiéndose obtenido coeficientes de correlación relativamente bajos, r^2=0,7556 para los nervios ópticos de los animales controles y de r^2=0,54857 para los que fueron criados en oscuridad.

El porcentaje vascular no muestra una correlación significativa con el porcentaje de axones mielinizados en el nervio óptico en ninguno de los dos casos.

Areas vasculares:

Por último, el área vascular no muestra correlación significativa con el número de células por unidad de superficie, número de células totales, ó ni finalmente, con el porcentaje de mielinización axonal.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.3. Gliogènesis

4.3.1. Identificación de los elementos celulares involucrados en la gliogénesis

Durante el desarrollo postnatal hemos observado que los elementos celulares del nervio óptico de la rata, atraviesan tres etapas bien definidas: La primera, se corresponde con un periodo en el que abundan las células poco diferenciadas. En la segunda las células experimentan un proceso acelerado de multiplicación y diferenciación, manifestándose una actividad importante en sus orgánulos y, en la tercera las células gliales han alcanzado las características propias de la madurez, lo que se produce a partir del primer mes.

4.3.1.1. Primera etapa

Durante los primeros días de vida extrauterina los elementos celulares del nervio óptico, de la rata, se sitúan en hileras paralelas a su eje longitudinal fundamentalmente, en las zonas periféricas o proximidad de los vasos sanguíneos, presentando, las células, sus ejes mitóticos paralelos al eje longitudinal del nervio. (Figs. 2, 3, 36 y 37).

Con microscopia óptica, se puede observar cómo, el día del nacimiento, la mayoría de las células poseen un núcleo grande, con cromatina en acúmulos y con un nucléolo visible. Igualmente, se aprecian algunos núcleos, de morfología irregular, cuya cromatina se distribuye difusamente. (Fig. 2).

El estudio ultraestructural, durante este periodo, nos ha permitido observar una población celular constituida, fundamentalmente, por dos tipos de elementos: Uno de ellos identificado, por nosotros como glioblasto, está caracterizado por presentar pocas prolongaciones y escaso citoplasma que parece incrementarse, ligeramente, los primeros días de vida. El núcleo es grande con la cromatina en acúmulos que se localizan bajo la membrana nuclear o centralmente; el nucléolo es prominente. En el citoplasma apreciamos, principalmente, ribosomas libres o en rosetas, mitocondrias anchas y cuerpos degenerativos el día del nacimiento (Fig. 12). Por otro lado detectamos un tipo celular, observado al cuarto día de vida, que presenta las mismas características nucleares que el anterior y un número mayor de ribosomas libres, algunas cisternas de retículo endoplásmico granular y sacos aplanados del Aparato de Golgi, mitocondrias anchas y cuerpos degenerativos. (Fig. 15). Hemos podido observar cómo este tipo celular emite prolongaciones cortas que rodean los axones, bien aisladamente o en grupo (Fig. 12). Por sus características se ha tipificado como oligodendroblasto.

Tambien, durante esta etapa, hemos distinguido elementos celulares con núcleo de morfología bastante irregular cuya cromatina se adosa, como un anillo, al borde interno de la membrana nuclear, sólo interrumpido por algún acúmulo aislado. El citoplasma presenta mayor cantidad de retículo endo-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

plásmico granular, sacos de Golgi, neurotúbulos. (Fig. 14) y menor número de mitocondrias que el elemento celular descrito anteriormente. Nosotros relacionamos este elemento con el Astrocito inmaduro.

En los nervios ópticos de las ratas, criadas en oscuridad, se han detectado dos tipos celulares identificados como glioblastos y oligodendroblastos, que no presentan diferencias estructurales con los descritos anteriormente. Así mismo, aparece un elemento, de características similares al descrito en los controles como astrocito, que posee un citoplasma que por el aspecto de sus orgánulos (retículo endoplámico granular desarrollado, dictiosomas del aparato de Golgi con sacos dilatados, mitocondrias grandes, polirribosomas y gotas de material denso), parece tratarse de una célula metabólicamente muy activa (Figs. 16 y 17).

4.3.1.2. Segunda etapa

El segundo periodo en el que dividimos el proceso de gliogénesis se inicia sobre el sexto día de vida. En él, entre los 6 y los 10 días, las células se multiplican y diferencian perdiendo su disposición lineal. Conforme se incrementa su número, los tipos celulares adquieren un grado mayor de diferenciación y aumentan la cantidad de citoplasma (Figs. 4 y 5).

En el nervio óptico del animal de 10 días de vida podemos distinguir, con microscopia óptica, básicamente dos tipos celulares. Uno de ellos se caracteriza por poseer un núcleo, oval o redondeado, con cromatina dispersa, que se encuentra rodeado de una cantidad manifiesta de citoplasma cuya tinción es algo más intensa que la de la región nuclear (Fig. 4). El segundo tipo presenta un núcleo que toma con mayor afinidad el azul de toluidina y posee morfología irregular, cromatina dispersa y nucléolo visible, siendo su citoplasma apenas perceptible. Entre ambos tipos celulares se observan otros elementosno identificables.

Tambien durante esta etapa podemos describir, con microscopia electrónica, en los nervios ópticos de la rata, cé-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

lulas de núcleo pequeño, oval, con cromatina de gran densidad, (distribuida en acúmulos adosados a la membrana nuclear y localizados centralmente), nucléolo visible, cuya matriz nucleolar es menos densa centralmente y rodeado de un anillo delgado de citoplasma con abundantes ribosomas, cisternas de retículo endoplásmico granular y mitocondrias. Identificamos a este tipo celular como oligodendrocito oscuro (Fig. 21). Así mismo, hemos podido apreciar células cuyos núcleos presentan la cromatina distribuida en acúmulos pequeños, adosados a la cara interna de la membrana nuclear. En su citoplasma abundan los ribosomas libres, polirribosomas, mitocondrias, neurotúbulos y algunas cisternas de Golgi (Fig. 21).

Un tercer elemento celular, identificado por nosostros como astrocito, presenta un núcleo, con un sólo anillo de cromatina, adosada a la cara interna de la membrana nuclear, y un citoplasma con abundantes ribosomas, polirribosomas y filamentos (Fig. 18). Estos filamentos son muy patentes a nivel de las prolongaciones celulares y se les ha considerado, por otros autores, filamentos intermedios dadas sus características ultraestructurales y su distribución.

En el nervio óptico del animal criado en oscuridad se encontraron los mismos tipos celulares: 1) células con núcleos, de cromatina organizada en acúmulos, localizados centralmente, y adosados a la membrana; y con citoplasma que contiene ribosomas, dispuestos en rosetas, mitocondrias abundantes y aparato de Golgi bien desarrollado (Fig. 23). 2) Células de núcleos irregulares, con cromatina distribuida en acúmulos, adosada a la membrana interna nuclear; y con citoplasma en el que abundan los ribosomas dispuestos en rosetas, mitocondrias grandes y retículo endoplásmico granular (Fig. 28). 3) Células de núcleo irregular, con cromatina en anillo, adosada a la cara interna de la membrana nuclear; y citoplasma abundante con numerosos ribosomas, polirribosomas y retículo endoplásmico granular, aparato de Golgi, mitocondrias y abundantes filamentos, más manifiestos, a nivel de las prolongaciones.

Los elementos celulares arriba mencionados, presentes

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en los animales sometidos a oscuridad presentan, como característica diferencial fundamental respecto a los controles, un grado más acusado de actividad celular.

A partir del 10º día se distinguen, al microscopio óptico, células de núcleos claros y forma oval o irregular, con cromatina muy difusa y citoplasma claro (Figs. 6 y 9). Tambien se distinguen elementos celulares con núcleo y citoplasma de intensidad intermedia, con cromatina en acúmulos dispersos o adosados a la membrana nuclear (Fig. 6) y células, de núcleo muy oscuro con algún nucléolo, cromatina dispersa en acúmulos pequeños y citoplasma también oscuro (Fig. 6).

Ultraestructuralmente se observan hacia el día 15 de vida, células de núcleo redondo o irregular, con cromatina dispersa en acúmulos adosados a la membrana nuclear, de intensidad más acusada que el carioplasma y distribución central. El núcleo se rodea de una cantidad apreciable de citoplasma, más oscuro que el de los axones que rodean la célula, en el que abunda el retículo endoplásmico granular, las mitocondrias y un aparato de Golgi bien desarrollado (Figs. 30 y 31). Se distinguen, así mismo, células de núcleo oval, con cromatina adosada a la cara interna de su envuelta, rodeado de citoplasma, de intensidad similar al de los axones que lo rodean, en el que se aprecian mitocondrias, ribosomas, algunas cisternas de retículo endoplásmico granular, vesículas de Golgi y abundantes filamentos (Fig. 31).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.3.1.3. Tercera Etapa

Los mismos tipos celulares, descritos arriba, fueron observados a los 30, 60 y 120 días aunque, ya a partir del primer mes, las células ofrecían un aspecto más diferenciado. A los 4 meses, los orgánulos presentaban, desde el punto de vista morfológico, signos de poca actividad (Figs. 32 y 33).

Durante esta etapa no se han podido apreciar diferencias marcadas entre los elementos celulares de los nervios ópticos de los animales control y los de los sometidos a oscuridad.

4.3.2. Multiplicación celular

Durante los 10 primeros días de vida se han observado numerosos núcleos en mitosis cuya localización está, fundamentalmente, en la periferia del nervio o en la vecindad de los vasos sanguíneos (Fig. 3).

El número de mitosis observadas, durante el primer día de vida, en el nervio óptico de los animales control, fué inferior al que se apreció en los animales sometidos a oscuridad (Fig. 3). El mismo fenómeno se apreciaba en los grupos correspondientes al 6º día postnatal.

4.3.2.1. Parámetros cuentitativos. (Multiplicación glial)

4.3.2.1.1. NUMERO DE CELULAS POR UNIDAD DE SUPERFICIE

En la Tabla XIX y en la Gráfica 44 podemos observar cómo el número de células, por unidad de superficie, contadas en la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en condiciones controles, se incrementa a partir del momento del nacimiento alcanzando su punto máximo entre los 6 y los 12 días y disminuye, posteriormente, de forma importante, hasta el primer mes de vida. A partir de este momento, el número de células, por unidad de superficie, sufre sólo ligeras modificaciones.

El análisis de regresión, entre el número de células por unidad de superficie y la edad en días de los animales, mostró que los valores obtenidos se ajustaban, preferentemente, a una ecuación de tipo exponencial, obteniéndose para dicha curva un índice r^2=0,71361.

En la Tabla XIX (Gráfica 45), se aprecia cómo el número de células por unidad de superficie, en la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad, apenas se modifica, desde el momento del nacimiento hasta el 10 día de vida. En la citada Tabla, se observa un pico a los 12 días. Posteriormente, el número de células por unidad de superficie desciende de forma aguda hasta los 25 días para disminuir, desde esta fecha y hasta los 4 meses, más lentamente.

El análisis de regresión entre el número de células por

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

unidad de superficie y la edad en días de los animales mostró que, los valores obtenidos, se ajustaban preferentemente a una curva de tipo exponencial pero con un índice de correlación muy bajo. r_2=0,57421.

Al observar la Tabla XIX y la Gráfica 46 se aprecia cómo, el número de células por unidad de superficie, se incrementa, entre los 5 y los 12 días, en los nervios ópticos de los animales controles y permanece, prácticamente estable, en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad. Sin embargo, en ambos casos, es durante este periodo que se alcanzan las cifras más altas de células por unidad de superficie transversal. El número de células desciende desde este momento hasta, aproximadamente, los treinta días en las dos poblaciones manteniendo, siempre, un número algo inferior de células por unidad de superficie en los nervios ópticos de los animales que han crecido en oscuridad.

Entre los 30 y los 120 días no se aprecian diferencias significativas en ambas poblaciones manteniéndose prácticamente estable el número de células por unidad de superficie.

El estudio estadístico comparativo muestra que existe una diferencia significativa entre el número de células por unidad de superficie de los animales criados en condiciones controles y el de los que se desarrollaron en oscuridad con un P<0,0000.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.3.2.1.2. NUMERO DE CELULAS TOTALES

Como muestran los valores de la Tabla XX y su representación en la Gráfica 47, el número de células totales, calculadas para la superficie transversal del nervio óptico de la rata, se incrementa de forma preferente a partir de los 6 y hasta aproximadamente los 25 días de vida doblándose, el número de células existentes en el momento del nacimiento, entre los 10 y los 12 días y alcanzando los valores máximos entre los 20 y los 25. Se observa, empero, una desviación importante de los valores con respecto a las medias obtenidas para cada edad. A partir de los 25 días se produce un descenso en el número de células calculadas, manteniéndose un núme-

ro bastante estable con oscilaciones de unas 50 células entre el 1 y 4 mes.

El análisis de regresión muestra que existe una correlación baja entre el número de células calculadas para la superficie transversal del nervio óptico de la rata y la edad de los animales que se ajusta, muy ligeramente, a una ecuación de tipo potencial habiéndose obtenido un índice de correlación de r^2=0,57403 para la ecuación potencial.

En la Gráfica 48 y en la Tabla XX podemos observar que, el número de células calculadas para la sección transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad, no aumenta de forma importante durante los primeros 8-10 días de vida extrauterina. Entre los 10 y 20 días se incrementa de forma acusada y posteriormente el número de células calculadas desciende manteniéndose con pocas variaciones entre los 30 y los 120 días.

El análisis de regresión muestra que existe una muy ligera correlación entre el número de células totales calculadas para la superficie transversal del nervio óptico de la rata criada en oscuridad y la edad de los animales. Esta correlación se ajusta preferentemente a una ecuación de tipo potencial aunque con un índice de correlación bajo, r=0,63806 para la ecuación potencial.

En las dos poblaciones representadas en la Tabla XX y la Gráfica 49, se observa que existe un incremento en el número de células calculadas para la superficie transversal total del nervio óptico de la rata desde los 10 hasta los 20 días, posteriormente este número desciende hasta los 30 y se estabiliza, desde esta fecha hasta los 120. Se aprecia, sin embargo, un número algo inferior de células en los animales criados en oscuridad desde el momento del nacimiento hasta los 25 días, momento en que el número de células en ambos casos es prácticamente el mismo.

El número de células totales, calculadas para la sección transversal del nervio óptico, muestra una diferencia, casi significativa, entre los nervios ópticos de los animales criados en condiciones controles y los de los animales que

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

se desarrollaron en oscuridad habiéndose obtenido un $P<0,06$.

4.4. Mielinizaciòn

4.4.1. Descripción del proceso

Hemos podido observar, con microscopia óptica, en el nervio óptico de la rata criada en condiciones normales, las primeras vainas de mielina sobre los 10 días de vida (Fig. 4). La microscopia electrónica revela la presencia de mesoaxones a los 9 días (Fig. 31).

Entre los 11 días y el mes de edad el proceso de mielinización es muy acelerado, los axones se identifican, con microscopia óptica, rodeados de una vaina de mielina, cada vez más gruesa. Al mes de vida, la mielinización aparenta ser prácticamente total (Fig. 10) aunque la cubierta es aún delgada (Figs. 33 y 34). Entre los 30 y los 120 días se observaron cubiertas anchas de mielina rodeando a los axones de mayor diámetro, mientras que los más finos están recubiertas por anillos mas estrechos (Figs. 11 y 34).

En el nervio óptico del animal criado en oscuridad, hemos observado, con microscopia óptica, las primeras cubiertas mielínicas a los 8 días de vida, lo cual es corroborado por la microscopia electrónica que demuestra, claramente, los primeros mesoaxones sobre los 7 días de vida (Fig. 30). Entre los 11 días de vida y el mes de edad el número de fibras que se rodean de vainas de mielina se incrementan y se van haciendo cada vez más gruesas (Figs. 7 y 9). Entre los 30 y los 120 días se observan cubiertas anchas rodeando los axones de mayor diámetro mientras que, los de dimensiones menores, están recubiertos por anillos más estrechos (Figs. 33, 34 y 35).

Hemos podido apreciar, como característica diferencial entre el inicio de la mielinización en el nervio óptico de la rata criada en condiciones controles y la criada en oscuridad, que en esta última este proceso se inicia aproximadamente un día antes del desarrollo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.4.2. Grado de mielinización en relación con la edad

Con el fin de intentar valorar el grado de mielinización que alcanzan los axones del nervio óptico de la rata a lo largo de su desarrollo e identificar las posibles diferencias existentes, con respecto a este fenómeno, entre los nervios de los animales controles y los de aquellos que se han criado en oscuridad, se han calculado los siguientes parámetros:

1.- Número de fibras mielínicas y amielínicas y proporción existente entre ellas en edades claves del crecimiento, tanto en los animales controles como en los que se desarrollaron en oscuridad.

2.- Medición del grosor de la cubierta mielínica y fijación de las frecuencias para dichas medidas.

3.- Establecimiento de la existencia o no de correlación entre el diámetro del axón y el grosor de la cubierta mielínica.

4.- Relación existente entre el diámetro del axón y la fibra mielinizada mediante el estudio de la correlación entre ambos parámetros y de las características del G-ratio.

4.4.3. Número de axones mielínicos y amielínicos

En la Tabla XXI y en la Gráfica 50, que representa el número de axones mielínicos y amielínicos en los animales controles en relación con la edad, podemos observar que el número de axones mielinizados se incrementa rápidamente a partir del 9 día aproximadamente hasta los 16-18 días de vida en el nervio óptico de la rata y lo hace con posterioridad más lentamente. Así mismo, se aprecia que el número de axones amielínicos desciende de forma importante a partir de los 8-9 días hasta los 16-18, cortándose ambas curvas sobre los 12 días aproximadamente. A partir de los 20 días, el proceso de mielinización de axones continúa con más lentitud.

Con respecto a los animales que crecieron en oscuridad podemos comprobar igualmente en la Tabla XXI y en la Gráfica 51, que los axones recubiertos por mesoaxón se observan ya a los 6 días de vida aunque en número muy escaso, alcanzan

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

su mayor tasa desde los 9 días, aproximadamente, hasta los 16-18 días y se incrementan con lentitud posteriormente.

Tambien, las líneas que representan los axones mielínicos y amielínicos en oscuridad se cruzan sobre los 12 días de vida, coincidiendo con la apertura ocular del animal.

Si comparamos el número de axones mielínicos en relación con la edad del animal en las ratas controles y en las criadas en oscuridad, (Gráfica 52) podemos observar que, en las que crecieron sin luz, el número de axones mielinizados comienza a incrementarse, ligeramente, antes que en los controles alcanzando mayor número sobre los 15-16 días, pero sufriendo, con posterioridad, una modificación menor en su número que los controles los cuales continúan su recubrimiento mielínico hasta los 4 meses.

Si la comparación se hace con las fibras amielínicas en relación con la edad (Gráfica 53) se aprecia que, el número de axones amielínicos, muestra pocas diferencias en ambas poblaciones. Aunque podemos observar un número algo mayor de axones mielínicos, durante el desarrollo, en los animales criados en oscuridad, con respecto a los controles, el estudio estadístico comparativo nos mostró que esta diferencia no era significativa, con una P= 0,23476 para los mielínicos y una P= 0,55999 para los amielínicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.4.4. Porcentaje de mielinización

Al valorar los porcentajes de axones, mielinizados y no mielinizados, en relación con la edad (Gráficas 54 y 55) se observa que, antes de los 8-9 primeros días, prácticamente la totalidad de los axones son amielínicos pero que, rápidamente, hacia los 12 días alcanzan una proporción de un 50 %, en ambas poblaciones de fibras. Los axones continúan su proceso de mielinización hasta los 16-18 días alcanzando, sobre esta fecha, una proporción de, aproximadamente, el 70 % de axones mielinizados, los animales controles, y del 75 %, los experimentales. El incremento de axones mielinizados se mantiene hasta los 120 días, con una proporción de casi 100 %.

Paralelamente, se produce el descenso del número de axo-

nes amielínicos que, a los 16-18 días, representan un 30 %, en los animales controles y, aproximadamente un 25 %, en los criados en oscuridad y, a los 120 días, descienden hasta prácticamente un 0 %.

En la Gráfica 56 se puede comparar el porcentaje de los axones mielínicos, en relación con la edad, en ambas poblaciones. El estudio estadístico muestra que existe una correlación lineal, entre los porcentajes de mielinización y la edad de los animales, habiéndose obtenido coeficientes de correlación r^2= 0,8054 para los animales controles y r^2= 0,80164 para los que fueron criados en oscuridad.

La representación Gráfica muestra que el porcentaje de axones mielinizados se mantiene, ligeramente más alto, en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad que en los de aquellos que crecieron en condiciones controles.

En la Gráfica 57, que representa asimismo el número de axones amielínicos, en relación con la edad, en ambos grupos de animales, podemos apreciar cómo el porcentaje de axones amielínicos aparece ligeramente más bajo, en los animales criados en oscuridad, en relación con la edad que los controles alcanzándose, porcentajes similares, a los 120 días. Sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas, habiendose obtenido una P= 0,27461 para los axones mielínicos y un P= 0,17658 para los amielínicos.

El estudio estadístico muestra la existencia de una correlación, de signo negativo, entre el porcentaje de axones amielínicos y la edad del animal en las dos poblaciones, habiéndose obtenido coeficientes de correlación de r^2= -0,84059 para los animales controles y r^2= -081564 para los que crecieron sin luz.

4.4.5. Grosor de la cubierta mielínica

Se ha medido el grosor de la cubierta mielínica de los axones mielinizados y la frecuencia de sus dimensiones a los 9, 15 y 20 días; en edades inferiores a los 9 días, al ser muy pequeño el número de axones medidos, la cubierta mielínica no resulta significativa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los datos estadísticos de media y desviaciones típicas son los representados en la Tabla XXII.

La distribución de frecuencias de las dimensiones del grosor de las vainas mielínicas a los 120 días se representa en la Tabla XXIII, Gráficas 58 y 59.

En estos resultados observamos que, la mayoría de las cubiertas mielínicas, en los animales controles de 120 días miden entre 0 y 0,15 micras mientras que, en los que crecieron en oscuridad, la mayor proporción posee una cubierta que mide entre 0,05 y 0,25 micras.

A los 15 días la distribución de frecuencias, de las dimensiones de las cubiertas mielínicas de los axones mielinizados, hallada por nosotros, se representa en la Tabla XXIV. Podemos observar que, en este caso, las cubiertas mielínicas de mayores dimensiones predominan en los animales controles (Gráficas 60 y 61).

A los 9 días se aprecia que, la mayoría de los axones, son amielínicos.

La distribución de frecuencia de dimensiones de las cubiertas mielínicas se representan en la Tabla XXV.

En ambos casos observamos que, una gran proporción de axones mielinizados, tienen cubiertas mielínicas inferiores a las 0,05 micras aunque, en los animales criados en oscuridad, se puede observar un pequeño porcentaje de cubiertas mielínicas de más de 0,25 micras (Gráficas 62 y 63).

4.4.6. Relación entre los diámetros axonales y las cubiertas mielínicas

En un intento de averiguar si existe o no una relación directa entre el diámetro del axón y su cubierta mielínica hemos estudiado los coeficientes de correlación entre ambos parámetros. Así lo hemos reflejado en la Tabla XXVI.

En el nervio óptico de la rata de 120 días observamos que la relación entre el diámetro del axón y el grosor de la cubierta mielínica es clara, tanto en los nervios ópticos de los animales controles como en los de los que crecieron en oscuridad, siendo el coeficiente de correlación del primer grupo de $r^2 = 0,90312$ y del segundo grupo de $r^2 = 0,84195$ lo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

cual se ajusta en ambos casos a una ecuación de tipo lineal.

A los 15 días la correlación entre los dos parámetros, a los que nos estamos refiriendo en este apartado, no parece estar tan clara, manifestándose en un grado muy bajo en los animales controles y no apareciendo en los animales criados en oscuridad; siendo el coeficiente de correlación en los controles $r^2 = 0,59528$ y el de oscuridad $r^2 = 0,48596$.

A los 9 días de vida parece existir, esta correlación lineal, en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad, pero no en los controles. Sin embargo, hay que tener en cuenta la escasa proporción de axones mielinizados. Los índices de correlación que se han observado son, para los animales control, $r^2 = 0,46917$ y, para los animales en oscuridad, $r^2 = 0,98956$.

4.4.7. Relación entre el diámetro de la fibra (sin mielina) y el grosor de la cubierta mielínica

Apreciamos que se produce una correlación lineal entre ambos parámetros en los nervios ópticos de los animales adultos, tanto en los controles como en los que han crecido en oscuridad, no produciendose esta correlación en etapas más iniciales del desarrollo.

4.4.8. Relación entre el diámetro del axón y el de la fibra nerviosa

Esta relación puede valorarse mediante el estudio de la correlación lineal entre ambos parámetros y mediante el concepto de G-ratio, empleado por algunos autores para la valoración del estado de mielinización. Este concepto se entiende como el cociente entre diámetro de la fibra nerviosa y el diámetro del axón mielinizado.

El estudio estadístico de correlación ha aportado unos resultados, que se recogen en la Tabla XXVIII, y que revelan la existencia de una relación lineal entre el diámetro del axón y el de la fibra nerviosa.

Hemos podido observar cómo G-ratio varia con el desarrollo y con las condiciones ambientales en las que se cria el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

animal. Los datos estadísticos de medias y desviaciones típicas del G-ratio se representa en la Tabla XXIX.

Podemos apreciar en la Tabla XXX cómo, a los 120 días de vida, la mayor proporción de fibras posee un G-ratio entre 0,7 y 0,9 en los animales criados en condiciones controles mientras que, oscila entre 0,6 y 0,8, en los que crecieron en oscuridad con una mayor proporción de axones mielinizados con valores G-ratio inferiores a 0,6 en estos últimos (Gráficas 64 y 65). Asimismo, a los quince días de vida, en ambas condiciones de desarrollo, la mayor proporción de axones mielinizados del nervio óptico posee un valor G-ratio entre 0,7 y 0,9. Sin embargo, se aprecia una frecuencia mayor, tanto de valores superiores a 0,9, como inferiores a 0,1, en los animales que fueron criados en oscuridad (Gráficas 66 y 67).

Por otra parte, los valores del G-ratio de los axones mielinizados de los nervios ópticos de ratas de 9 días criadas en oscuridad, oscilan con mayor frecuencia entre 0,8 y 0,9 mientras que, en los controles, la mayor proporción corresponde a valores del G-ratio entre 0,9 y 1 (Gráficas 68 y 69).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Discusión

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital. 2003

5.1. Estudio de parámetros generales del nervio óptico de la rata

Las características del medio ambiente y las variaciones que afectan al ritmo circadiano de un animal, influyen sobre el desarrollo de su sistema nervioso provocando modificaciones en sus estructuras. Cuando se altera ese ritmo, modificando las fuentes luminosas del ambiente, forzando al animal a un desarrollo en oscuridad absoluta, se afectan diferentes segmentos de las vías ópticas como: el tracto óptico *(Ward y Trambley, 1982)*, el núcleo geniculado lateral *(Vital-Duran y cols., 1978)* y algunos elementos estructurales como los fotorreceptores *(Rosety, 1980; Coles, Pand y Orkland, 1985)*.

En el nervio óptico se han descrito alteraciones principalmente relacionadas con el proceso de mielinización de sus fibras nerviosas *(Tauber y cols., 1980)*, la variación de sus diámetros axonales *(Cuenca y cols., 1987)* y la remodelación de terminales axónicos *(Ehrlich y Mills, 1985)*.

Los resultados obtenidos en nuestro análisis de parámetros generales, valorados en el nervio óptico de animales sometidos a oscuridad total después del nacimiento como, longitud y área de la sección transversal, demuestran que no existen variaciones apreciables en comparación con los controles.

Hemos observado que la longitud de los nervios ópticos se incrementa, de manera acelerada, durante el primer mes de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

vida en ambos casos mostrando, los animales sometidos a oscuridad, mayor uniformidad para acabar, tanto los animales experimentales como los controles, con longitudes similares y pocas modificaciones a partir de los dos meses de vida.

Las áreas de las secciones transversales experimentan modificaciones, poco apreciables, durante los 12 primeros días alcanzando su mayor crecimiento entre esta fecha y los 25 días de vida; se modifican poco entre los 25 días y los 2 meses y se incrementan, nuevamente, entre los 60 y los 120 días. Estos resultados, referidos a las dos poblaciones de animales, no mostraron diferencias entre ellas.

Nuestros resultados se separan significativamente de los obtenidos por *Cuenca y cols., (1987)* durante los doce primeros días de vida ya que, nosotros, no hemos observado el gran incremento, en el calibre del àrea transversal del nervio, que describen estos autores, entre los 8 a 12 días de vida postnatal. Así mismo, nuestra experiencia muestra un aumento importante, en las áreas transversales desde, aproximadamente, los 12 a los 25 días de vida postnatal; lo que también contrasta con el escaso incremento de las mismas reflejado por dichos autores. En nuestra opinión, este crecimiento rápido del área transversal del nervio óptico coincide con el crecimiento en grosor de los axones y con las primeras etapas del proceso de mielinizaciòn.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.2. Elementos estructurales del nervio óptico

5.2.1. Estructuras conectivas

Los componentes del nervio óptico están rodeados por una estructura de, carácter conectivo, que emite tabiques en el interior del tejido nervioso y acompaña a los vasos sanguíneos. Esta estructura está constituida, durante las etapas iniciales del desarrollo, por un tejido mesenquimatoso suelto que bordea al nervio óptico y del que se van diferenciado las

capas meníngeas aracnoides, piamadre y y duramadre. Dicho tejido meníngeo, si bien se forma completamente durante el período embrionario en el ser humano, continua su desarrollo durante la primera semana postnatal en la rata. Este hecho, descrito por ***Kuwabara, (1975)***, ha sido constatado por nosotros puesto que, pudimos apreciar, un engrosamiento y una mayor definición de las capas meníngeas, durante los 7 primeros días de vida.

Las meninges que rodean al nervio óptico están muy vascularizadas y proporcionan, al tejido nervioso, la mayor parte de su irrigación sanguínea enviando, a su interior, ramificaciones que, posteriormente, se dividen en T y se distribuyen longitudinalmente en el interior del nervio. Nosotros pudimos apreciar como, esta invasión, se producía tal y como había descrito ***Kuwabara (1975)***, durante la primera semana de desarrollo postnatal pero que, este hecho ocurría también, durante la segundo semana de vida. Por otra parte, también observamos como, ya el día del nacimiento de la rata, existían vasos en el interior del nervio óptico, no pudiendo asegurar por tanto, que toda la vascularización de este estructura provenga de las meninges puesto que, parte de la misma, podría tener su origen en ramas quiasmáticas o retinianas.

El desarrollo adecuado de las meninges, parece ser esencial, según investigaciones de ***Sievers, Phelman y Berry (1986) y Sturrok (1987)***, para la diferenciación normal del tejido nervioso al que bordean. ***Sturrok*** encontró una relación, estadísticamente significativa, entre el índice mitótico de las células meníngeas y el de las células gliales, en el nervio óptico del embrión humano. Nosotros, al estudiar el grado de vascularización de las estructuras meníngeas, en un intento de valorar su relación con el desarrollo de los distintos elementos del nervio óptico, pudimos apreciar un incremento, ligero, en el número de vasos sanguíneos durante los días 12 a 25 de vida aunque no fue, en forma alguna, llamativo. Hay que tener en cuenta que es, durante este periodo, cuando se producen los procesos más notables del desarrollo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Por ello, nos parece muy probable que el grado de vascularización de las meninges, bien directa o indirectamente, tenga relación con el crecimiento y diferenciación adecuados del tejido nervioso.

Finalmente, nuestros hallazgos sugieren que la estructura y vascularización de las meninges, que rodean al nervio óptico de la rata, no presentan diferencias entre los animales criados en oscuridad y los que crecieron en condiciones controles.

5.2.2. Tipos celulares

El nervio óptico adulto presenta, en todas las especies animales estudiadas hasta el momento actual, los mismos tipos celulares. Distinguimos dos de naturaleza glial, astrocitos y oligodendrocitos. Otras células, de probable origen sanguíneo, como la microglia y, por último, los pericitos y células endoteliales que constituyen el componente estructural de los vasos.

Los hallazgos ultraestructurales, del presente estudio, confirman la presencia, en el nervio óptico adulto, de los dos tipos celulares gliales, los oligodendrocitos y los astrocitos.

De acuerdo con estas observaciones se han tipificado, como oligodendrocitos, células con pocas prolongaciones y citoplasma escaso, rico en orgánulos *(Peters, 1962; Cima, 1982 y Inoue, 1976)*. Entre estos orgánulos hemos observado la presencia de centriolos.

Los centriolos aparecen en el citoplasma de distintos tipos celulares y se han relacionado con la ciliogénesis primaria descrita por *Sorokin (1968)*. Durante este proceso un centriolo daría lugar a la formación de un cilio, el cual nacería de una vesícula citoplásmica que aparecería sobre el centriolo preexistente. Nosotros hemos observado, en las células gliales y, mas concretamente, en los oligodendrocitos jóvenes, la presencia de pares de centriolos en relación con invaginaciones membranosas. Este esquema, para la formación de cilios, mediante el proceso de ciliogénesis primaria fue

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

propuesto por *González Valverde (1979)*. En nuestro trabajo apreciamos, también, como estos centriolos aparecían fundamentalmente en células con un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi muy bien desarrollado. Todo ello nos induce a pensar que la función de los centriolos observados, es probablemente la formación de cilios.

El cometido que tienen estos cilios permanece desconocido, barajándose hipótesis como: actividad quimioreceptora *(Munger, 1958)*, circunstancias accidentales *(Zigl, 1962)* y remanentes evolutivos sin una misión definida *(Latta, 1961; González Valverde, 1979)*.

Hemos observado, en las células que identificamos como oligodendrocitos, la presencia de un núcleo de forma circular o elipsoide, cuya cromatina se dispone en acúmulos y que exhibe un nucléolo manifiesto *(Yamamoto, 1965; Inoue, 1976)*.

Este tipo celular despliega un grado amplio de densidad tanto citoplasmática como nuclear. Es este el motivo por el que se pueden identificar, como oligodendrocitos, tanto células grandes y pálidas como pequeñas y oscuras.

Mori y Leblond (1970) describieron, en el cuerpo calloso de la rata, tres tipos de oligodendrocitos identificándolos como claros, medios y oscuros. Estos tres tipos fueron relacionados con estados secuenciales de maduración celular. Este hecho confirmado por *Paterson (1973) y Valat (1983)*. Sin embargo, esta secuencia de claros, medios y oscuros, como etapas del desarrollo de una misma célula, defendida por los autores citados, no es aceptada por *Muñoz-García y Ludwig (1986)* quiénes observaron, mediante cultivos de tejidos, la aparición prácticamente simultanea de los tres tipos de oligodendrocitos.

Nosotros, hemos apreciado oligodendrocitos que pueden corresponder a los medios y oscuros según la identificación de *Mori y Leblond (1970)* , durante las dos primeras semanas del desarrollo postnatal. No nos atrevemos a asegurar que la secuencia de oligodendrocitos claros, medios y oscuros correspondan a un estado secuencial de maduración pero, tampoco, lo contrario. Por lo que preferimos la denominación de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

oligodendrocito joven o activo empleada por ***Vaughn (1969) y González Valverde (1980)*** para identificar el oligodendrocito sintetizador de mielina y oligodendrocito maduro al que no posee tanta actividad.

El otro tipo celular glial, identificado en el nervio óptico adulto, es el astrocito. Esta célula posee un núcleo oval o irregular, con carioplasma poco denso y cromatina dispuesta, principalmente, en la cara interna de la membrana nuclear. Es de destacar, en el citoplasma, el gran desarrollo de su citoesqueleto compuesto, fundamentalmente, por filamentos intermedios. Los filamentos presentan una distribución variable, siendo más manifiestos a nivel de las prolongaciones donde siguen un curso longitudinal a su eje mayor. En estos filamentos se han reconocido la presencia de Proteína Acida Fibrilar ***(Trimmer, 1982)***, Vimentina ***(Chiu Fung-Chow, 1981; Strochi, 1984)*** y Actina ***(Chiu Fung-Chow, 1981)***. El mayor constituyente parece ser la Proteína Acida Fibrilar, cuya cantidad se relaciona mas con la maduración que con la proliferación de los astrocitos ***(Weir, 1984)***.

Los filamentos intermedios han servido para identificar, ultraestructuralmente, astrocitos y oligodendrocitos y, en la actualidad, su detección con técnicas inmunocitoquímicas, permite estudiar el estado de maduración de los astrocitos.

Nos parece, de acuerdo con ***Trimmer (1982)***, que los filamentos intermedios dirigen la aparición de los procesos citoplasmáticos en los astrocitos y mantienen la geometría de la célula glial madura. El estudio de los filamentos intermedios y su relación con los microtúbulos, va a ser una ayuda importante en el diagnóstico de determinadas patologías como los gliomas o la enfermedad de Alzheimer ***(Allt, 1980)***.

Los oligodendrocitos y los astrocitos representan el componente celular glial básico del nervio óptico adulto. En etapas iniciales del desarrollo postnatal, no obstante, hemos observado un elemento, de rasgos inmaduros. Se trata de una célula que posee un núcleo muy grande, rodeado de un delgado anillo citoplásmico con abundantes ribosomas, agrupados en rosetas. El núcleo presenta densos agregados cromatínicos,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

situados inmediatamente debajo de la membrana nuclear y, algunos, en posición central. Este tipo celular guarda una correspondencia con la descripción de glioblasto hecha por *Blunt (1972), González Valverde (1980)* y con la de oligodendroblasto hecha por *Skoff (1980)*.

Nosotros no hemos podido apreciar que se produzcan diferencias en las características ultraestructurales de los elementos celulares gliales como consecuencia del desarrollo en oscuridad en el nervio óptico adulto.

5.2.3. Fibras Nerviosas

5.2.3.1. Caracteres morfológicos

Las fibras del nervio óptico formadas, en su mayor parte, por las prolongaciones de las células ganglionares de la retina, poseen un axoplasma claro, rodeado de membrana, en el que abundan las mitocondrias, los neurotúbulos y neurofilamentos que conforman su citoesqueleto.

Vaunghn y Peters (1967) describieron que, la proporción entre neurotúbulos y filamentos en las fibras del nervio óptico, varía con la edad del animal. Posteriormente, en un estudio cuantitativo, *Cuenca y cols., (1987)* apreciaron cómo, en etapas iniciales del desarrollo postnatal, el número de neurotúbulos era algo superior al de neurofilamentos pero que, posteriormente, el de neurofilamentos sobrepasaba al de neurotúbulos en condiciones normales.

Por otra parte, las condiciones experimentales y patológicas parecen alterar la proporción entre los componentes del citoesqueleto de los axones *(Dyck y cols., 1985; Alvarez y cols., 1982; Griffin y cols., 1983)*. Nosotros pudimos apreciar que se producía un incremento, en el número de filamentos y, una disminución, en el tamaño de las mitocondrias como secuencia del desarrollo del animal en las fibras del nervio óptico.

Aunque no realizamos un análisis cuantitativo de los neurotúbulos y neurofilamentos de las fibras de esta estructura, en los animales controles y en los criados en oscuri-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

dad, no apreciamos diferencias aparentes en el citoesqueleto de las fibras de ambas poblaciones sin embargo, sería un estudio a seguir para confirmar, si esta condición experimental, afecta estos orgánulos al igual que lo hacen las bajas temperaturas, la sección axonal o la administración de sustancias tóxicas u hormonales *(Griffin y cols., 1983; Marc y Rabie, 1985)*.

Hemos podido apreciar como, en los axones premielinizados, la zona de la membrana que se encuentra en contacto con otros axones y con prolongaciones celulares, presenta un aparente engrosamiento del axolema, semejante a las uniones estrechas. Sin embargo, este fenómeno ha sido considerado por *Black (1982)* como aposiciones de membranas y no como verdaderas zonas de unión.

Durante los diez primeros días de vida postnatal hemos podido apreciar, en el interior del axoplasma, la presencia de vacuolas, de diferente densidad, y de cuerpos multivesiculares. Estas estructuras poseen una forma redondeada u oval, en cuyo interior se observa material mas o menos lúcido. La morfología, de parte de estas vesículas, coincide con la descripción hecha por *Hildebrand y Waxman (1984)* de elementos similares, en las fibras premielinizadas del nervio óptico. Contribuyen, según estos autores, a la formación y mantenimiento de la membrana axonal, mediante la fusión de las vesículas con el axolema, por un proceso de exocitosis. Este hecho contribuiría al incremento de la membrana.

Algunos cuerpos multivesiculares poseen un contenido mas denso y se considera que constituyen material lisosomal, producido como consecuencia de la reabsorción de colaterales axonales, *(Ehrlich y Mills, 1985)* y de degeneración axonal *(Williams y cols., 1986)*.

En contra de los hallazgos de *Ehrlich y Mills (1985)*, que apreciaron un retraso en la aparición de los cuerpos multivesiculares, de origen probablemente degenerativo, en los axones de los nervios ópticos de polluelos sometidos a deprivación visual, con respecto a los criados sin dicha deprivación; nosotros no hallamos diferencias, entre las fi-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

bras de los nervios ópticos de las ratas que crecieron en oscuridad y los controles, en lo que respecta a la aparición de los cuerpos multivesiculares durante el desarrollo.

Esta disparidad, en los hallazgos, podríamos quizás atribuirla, a la distinta proporción entre fibras cruzadas, y no cruzadas y, a la diversidad entre las colaterales axonales que es de esperar entre las distintas especies. Esto conllevaría a una diferente reducción fisiológica en el número de fibras y a una diferencia en la supuesta retracción de colaterales.

Es de sobra conocido que, durante el desarrollo normal del sistema nervioso, se produce la muerte de muchas neuronas como consecuencia del establecimiento de las conexiones adecuadas de las mismas con sus centros dianas *(Cowan, 1973; Hamburger y Openheim, 1982; Oppenheim, 1981; Cook, 1973: Cunningham, 1982; Robinson, 1987)*. El nervio óptico, al tratarse de una prolongación de este sistema experimenta, igualmente, la muerte de las células ganglionares de la retina como ya se ha descrito en distintas especies. *(Robson, 1987; Crespo, 1985; Sengelaub y Finlay, 1981; Williams, 1986; Rackic, 1981; Rackic y Riley, 1983)*. Esta perdida parece producirse, preferentemente, en las proyecciones ipsilaterales.

El proceso mencionado se podría producir por una competición, entre las fibras procedentes de ambos ojos, bien por el espacio del núcleo geniculado lateral, bien por algún agente trófico, disponible sólo en cantidades limitadas y necesario para la supervivencia de los axones *(Crespo, 1985; Rackic y Riely, 1983; Robson, 1987)*.

La pérdida de axones en el nervio óptico se hace evidente, morfológicamente, por la aparición de fibras necróticas. Estas fibras van a presentar, en su axoplasma, vacuolas grandes, membranas rotas, mitocondrias dilatadas y densas electrónicamente. Algunas de estas fibras aparentan un grado severo de degradación mientras que otras sólo presentan zonas aisladas de necrosis *(Williams y cols., 1986)*.

Inocenti (1984), propuso la existencia de un tipo específico de célula glial a la que denominó Gitter cell, encar-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

gada de la eliminación de los axones supernumerarios en la corteza occipital del gato. A este tipo celular se le ha atribuido una serie de características tales como: localizarse en acúmulos en la sustancia blanca, ser transitoria y presentar vacuolas con deshechos degenerativos. Nosotros hemos podido observar la existencia de cuerpos multivesiculares, muy semejantes a los descritos, en el axoplasma de las fibras nerviosas en prolongaciones celulares del nervio óptico. Este hecho podría ser el sustrato morfológico de un proceso de incorporación de fibras por parte de las células presentes en su entorno inmediato. En apoyo de esta hipótesis, estarían nuestras observaciones sobre la presencia de fibras totalmente rodeadas de prolongaciones celulares, vistas en etapas muy tempranas del desarrollo postnatal tales como el día del nacimiento. Estas células coinciden, morfológicamente, con células indiferenciadas y con astrocitos.

La actuación de las células macrogliales como células fagocíticas, concretamente los astrocitos, ha sido descrita en el nervio óptico de embriones humanos por ***Sturrock (1975)*** y en la degeneración Walleriana en el nervio óptico del conejo por ***Wender (1979, 1981)***. En la degeneración Walleriana, ***Cook (1978)*** ha involucrado también a los oligodendrocitos como células fagocíticas capaces de eliminar los deshechos mielínicos pertenecientes a los axones degenerados a los que ellos mielinizan.

De nuestros hallazgos podríamos deducir que, al igual que ocurre durante la degeneración Walleriana, las células vecinas a los axones supernumerarios podrían englobar a los mismos para su eliminación. Y que tal vez, tal como propone ***Cook (1974)***, en los animales inmaduros, muchas células pueden cambiar su papel por el de fagocitos.

Diversas experiencias han demostrado que la enucleación de un ojo, en distintas etapas del desarrollo, conlleva en ocasiones a que no se produzca la reducción fisiológica del número de fibras en el nervio óptico del ojo restante, dependiendo del estadío del desarrollo en el que se realiza la intervención y de la especie animal de la que se trate. Dado

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

estos hallazgos cabría esperar que, tal vez el desarrollo en oscuridad de los animales variase de alguna forma, mediante la alteración de la experiencia visual, el proceso de muerte celular. Sin embargo, nuestros resultados se revelan en contra de esta suposición.

5.2.3.2. Aspectos cuantitativos

Encontramos que el número de axones en los nervios ópticos de ratas recién nacidas era de 251650 ± 10000, cifra que no se distancia, sustancialmente, de la encontrada por *Crespo (1985)* en la rata albina. Mientras que, en el animal adulto de 120 días encontramos 133700 ± 18463, para el animal criado en condiciones controles y 142181 ± 20191, para los que crecieron en oscuridad. Este valor varia algo respecto al obtenido por *Crespo (1985)* (105809 ± 7610), asemejándose más al obtenido por de *Juan Herrero y cols., (1978)* que calcularon 129729 fibras, para la rata adulta, estudiada con microscopia electrónica.

Estos datos indican, claramente, una reducción del número de axones con el desarrollo del animal, representando la población de fibras, de la rata adulta, algo menos de un 50% de las que encontramos en la rata recién nacida. A la vez, nos muestra que no existen diferencias sustanciales consecuentes al desarrollo en oscuridad.

Hemos observado como la reducción axonal se produce, fundamentalmente, durante los primeros cinco días del periodo postnatal, habiendose evidenciado una pérdida de un 27-30%, de las fibras calculadas el día del nacimiento.

Al observar los resultados obtenidos por *Crespo (1985)*, apreciamos que el mayor descenso del número de fibras se producía antes de los 7 días; notándose, entre los 0 y los 7 días, una pérdida de, aproximadamente, 111000 fibras lo que representa una disminución de un 39 %, con respecto a las que se contaron en el animal recién nacido. *Crespo* encontró, tambien, una pérdida de 57000 fibras más hasta los 28 días.

En el conejo albino adultos se apreció una pérdida de un 60 % respecto al animal recien nacido *(Robinson, 1987)*;

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en el macaco, un 54 % *(Rakicand, 1983)* y, en la rata albina, *(Crespo, 1985)* encontró una pérdida del 61 % mientras que, *Lam (1982)* halló un descenso del número de fibras de un 59%. Para *Pery (1983)*, en su estudio de ratas pigmentadas, el descenso fué del 54 %. Nuestros datos nos dan cifras de, aproximadamente, un 49%. Esta diferencia en el número de fibras calculadas podría ser consecuencia de la especie y raza del animal, del sistema del contaje y, tal vez, de la zona del nervio óptico elegida para su evaluación. Esta última consideración hay que tenerla en cuenta si consideramos la existencia de colaterales axonales en esta estructura. Así, por ejemplo, *Crespo (1985)*, que contabilizó una pérdida del número de axones de un 61%, realizó el contaje en la región inmediatamente posterior al globo ocular izquierdo, mientras que nosotros lo hicimos, en la región del nervio óptico derecho más cercana al quiasma, donde existe mayor posibilidad de contaje de colaterales axonales.

Aunque, el número de axones en el animal adulto aparente ser algo mayor en los animales criados en oscuridad con respecto a aquellos que crecieron en condiciones normales, el estudio estadístico comparativo, a lo largo del desarrollo, mostró que esta diferencia no era significativa.

El tipo de célula ganglionar de la retina de la que proceden *(Cajal, 1892; Kimmel, 1972; Williams y Chalupa, 1983)* o bien la etapa del desarrollo en la que penetran los axones en el nervio óptico *(Cima, 1982; Easter, 1984)*, condiciona el diámetro de las fibras de esta estructura. Lo que implica una variación importante en las dimensiones axonales.

Los valores de las dimensiones medias que obtienen la mayoría de los autores, en el periodo que va desde el nacimiento a los tres años de edad, oscilan entre las 0,11 a 0,6 micras; así mismo, nuestros datos revelan dimensiones de 0,1 y 1,5 micras para los diámetros totales y de 0,1 a 1,1 para los desprovistos de su cubierta mielínica, en un periodo comprendido entre el nacimiento y los 120 días de vida postnatal, en las dos poblaciones estudiadas.

Hokoc (1978) propone que la medida de los diámetros

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

axonales es un parámetro que puede ayudar a determinar las alteraciones funcionales que diversos factores podrían provocar. Por ello, estudiamos la frecuencia de las fibras de distintas dimensiones en los nervios ópticos de los animales controles y de los que fueron criados en oscuridad. Pudimos apreciar como los axones poseían mayores dimensiones en los nervios ópticos de animales criados en oscuridad a los 120, 9 y 5 días. Sin embargo, no pudimos apreciar esta misma relación a los 15 días de vida postnatal, momento en el que se aprecia un grosor, ligeramente mayor, de los axones en los animales controles. Estos datos se manifiestan claramente en contra de aquellos obtenidos por *Cuenca (1987)* en datos no publicados, en los que estos autores encuentran una disminución del calibre de los axones en los nervios ópticos de ratas Wistar sometidas a oscuridad durante 18 días. No tenemos referencia de en qué condiciones y durante qué etapa de desarrollo se realizó la experimentación, por lo que no poseemos información suficiente para discutir estos resultados.

No hemos hallado publicaciones, en la literatura, que hagan referencia a causas por las que puede afectarse el calibre axonal en condiciones experimentales. Suponemos que la alteración de la experiencia visual, que afecta a la cantidad de glucógeno en los fotorreceptores, demostrada en la gallina *(Rosety, 1980)* y los cambios en la actividad del sodio y el potasio en los fotorreceptores, glia y espacio extracelular, vistos en el zángano *(Coles y Orkand, 1985)*, modifican las condiciones fisiológicas de transmisión de la sensación luminosa a través de las células ganglionares, lo que llevaría a una variación en el crecimiento en grosor de los axones de estas células, bien especificamente en uno de los tipos de células ganglionares, o afectando a todos por igual.

Cuenca (1987) apreció que, en poblaciones de ratas criadas en condiciones controles, el diámetro axonal experimentaba pocas variaciones durante los primeros 8 días de vida, pero que, posteriormente, hasta los 20 días, experimentaba un importante incremento, estas dimensiones se estabilizaban

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

entre los 20 y los 36 días para volver a crecer posteriormente. Si superponemos los datos obtenidos por él y los hallados por nosotros, podríamos sugerir que el primer pico de crecimiento al que se refiere ***Cuenca (1987)*** y que se produce entre los 8 y los 20 días de desarrollo postnatal, en condiciones controles, ocurre en el animal criado en oscuridad en edades más tempranas. Este crecimiento, al partir de fibras de dimensiones inferiores por tratarse de animales más jóvenes, alcanzarían a los 15 días un diámetro inferior al de los animales criados en condiciones normales.

Posteriormente, se produciría el segundo pico de crecimiento al que se refiere ***Cuenca***, en el que los diámetros de los axones de los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad, superarían a los de los animales que crecieron en condiciones normales.

5.2.4. Mielina

La mielina es una estructura laminar, en espiral, que envuelve a los axones ***(Morin y Frineam, 1957; Mutarama, 1960; Peters, 1960)***. Clásicamente se ha considerado a esta membrana como una cubierta aislante del axolema internodal, capaz de facilitar la conducción de los potenciales de acción a lo largo del axón ***(Bray y cols., 1981)***.

Actualmente, se le han asignado también funciones de tipo enzimático por su peculiar composición proteica ***(Norton, 1980)***. Del mismo modo se le atribuye un papel dinámico en relación con el transporte y con el establecimiento de los gradientes iónicos ***(Murray y Steck, 1984)***.

Esta cubierta membranosa está formada según la opinión de la mayoría de los autores por prolongaciones del citoplasma de los oligodendrocitos. Sin embargo, en la literatura consultada, se exponen algunas evidencias de que otros tipos celulares son capaces de formar cubiertas mielínicas atípicas.

Wendel-Smith, (1966) describió la presencia de unas fibras envueltas por cubiertas mielínicas delgadas en la región prelaminar y en la lámina cribosa del gato. Dado que

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en esta región de la vía óptica no existe otro tipo celular que astrocitos y astroblastos, propone que este tipo de célula se asocia también con la formación de mielina. Además, se ha podido apreciar, en la retina de la gallina, la presencia de cubiertas neurales formadas por células de Müller *(Inoue, 1980)*. La descripción morfológica de este tipo de cubierta coincide con la de una estructura membranosa simple. Este estructura está formada por la fusión de las caras citoplasmáticas de la membrana de las células de Müller. Este hecho se produce debido a la pérdida de citoplasma celular, como ocurre con la formación de las líneas periódicas de la mielina típica. Sin embargo las caras mas externas de la membrana plasmática raramente se fusionan por lo que las líneas intraperiódicas no existen.

En nuestras observaciones en el nervio óptico de ratas criadas en oscuridad y controles no pudimos apreciar que otro tipo celular, mas que los oligodendrocitos fuese capaz de formar cubiertas mielínicas, tampoco apreciamos cubiertas mielínicas atípicas. Sin embargo, dados los hallazgos de ***Wendell-Smith (1966)*** y de ***Inoue (1980)***, podría pensarse que, en las zonas donde no existen oligodendrocitos sino células de tipo astrocítico, tales como en la lámina cribosa y la retina, otras células gliales pueden asumir la función de mielinizar las fibras.

5.2.5. Vasos sanguíneos

La vascularización arterial del nervio óptico de la rata corre a cargo de vasos que proceden de la arteria carótida, concretamente de ramas de la arteria oftálmica y posiblemente de la cerebral anterior *(Francois y Neetens, 1954; Miller, 1982)*.

Estas ramificaciones arteriales se localizan en la capa pial que se situa periférica al nervio. De ellas parten vasos colaterales que penetran en esta estructura se dividen sucesivamente en T, resolviendose en capilares *(de Juan Herrero, 1978; Kiernan, 1985)*.

Se desconoce si, como ocurre en el hombre, la arteria

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

central de la retina interviene en la vascularización del nervio óptico de la rata, así como también se ignora si intervienen ramas quiasmáticas o si existe un vaso específico del nervio óptico. el drenaje venoso del nervio se realiza prácticamente a través de la vena central de la retina que recibe sangre de una red venosa pial, y sigue un trayecto paralelo al de la arteria *(de Juan Herrero, 1978)*.

Resulta evidente que la vascularización del nervio óptico inicia su desarrollo durante la etapa embrionaria, ya que hemos podido apreciar el primer día de vida del animal la presencia en el nervio óptico de la rata de vasos sanguíneos intraneurales.

Desconocemos, sin embargo, si los vasos que se desarrollan durante el periodo embrionario pertenecen todos al sistema pial o si algunos proceden de ramas de arterias quiasmáticas o retinianas.

Nuestras apreciaciones, sobre las entradas de vasos meníngeos en el interior del nervio el mismo día del nacimiento, nos confirma el origen pial de muchos de ellos, pero no nos permite descartar otro origen de los mismos.

La penetración de vasos sanguíneos en el nervio a partir del sistema pial va a continuar al menos durante las dos primeras semanas de vida postnatal, según nuestras apreciaciones y no solo durante la primera semana como sugiere Kuwabara 81975). Nosotros pudimos apreciar vasos introduciendose en el nervio óptico a los 15 días de vida.

Una vez que las ramas colaterales de los vasos piales profundizan en el interior del fascículo se dicotomizan creciendo paralelas al eje longitudinal de esta estructura, distribuyendose en el plano transversal del nervio óptico de forma uniforme. Nosotros hemos podido apreciar que tal como sugirió *de Juan Herrero (1978)*, estos vasos se encuentran relacionados íntimamente con regueros de células gliales. Observamos, en relación a este aspecto que, con relativa frecuencia, existen células en mitosis en la proximidad de los vasos sanguíneos e indicativas, posiblemente, de la existencia de un proceso de multiplicación glial que se relaciona

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

con la presencia de dichos vasos. Esta apreciación apoyaría la hipótesis de *Skoff (1980)*, según la cual la diferente distribución de los vasos dentro del nervio óptico podría explicar la variable densidad celular que existe a lo largo del mismo.

Encontramos también que, en su inmersión en el interior del fascículo óptico, los vasos arrastraban consigo unas células que con microscopia óptica manifestaban poseer un núcleo alargado y oscuro y citoplasma escaso. Este tipo de elemento, presente en pequeño número, se localiza por fuera de la pared vascular. Dada su situación presuminos que este tipo celular deriva de las cubiertas meníngeas del nervio óptico.

Sturrock (1988) describe un tipo de célula que localiza inicialmente en las meninges del nervio óptico del embrión humano y que, en etapas posteriores del desarrollo prenatal encuentra, en el espacio perivascular de los vasos del interior del nervio óptico. Este tipo de célula se caracteriza por poseer grandes cuerpos densos autofluorescentes y vesículas rodeadas de membrana en su citoplasma. Este autor relaciona la presencia de estas células en el interior del nervio con el estado de vascularización del tejido nervioso.

La descripción morfológica de estas células coincide con la hecha por *Mato y Ookawara (1981)* sobre los pericitos granulares de la microcirculación cerebral.

Aunque no poseemos imágenes ultraestructurales de los elementos celulares que observamos con microscopia óptica, que acompañaban a los vasos sanguíneos en su introducción en el interior del nervio óptico, opinamos que por su localización estas células podrían corresponder con las descritas por *Sturrock (1988)* en las meninges del nervio óptico del embrión humano y que bien podrían ser pericitos granulares.

La función de los pericitos granulares en el Sistema Nervioso es en gran parte desconocida. *Farrel (1987)* le adjudica a este elemento celular un papel importante en la acción de la barrera hematoencefálica, este tipo celular actuaría como una segunda línea de defensa, fagocitando moléculas que

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pasen la capa endotelial. Dado su contenido en Actina y Miosina, también se han relacionado con la regulación del flujo sanguíneo *(Le Beux y Willemot, 1980)*.

Hemos obtenido imágenes de capilares demostrativas de que estos vasos están constituidos por células endoteliales unidas entre sí por especializaciones tipo occludens, formando un endotelio continuo, como es general en casi todo el tejido nervioso. Estas células endoteliales están rodeadas de una membrana basal fina continua sobre la que acaban prolongaciones de la glia astrocitaria formando los pies vasculares que describiera del *Rio Hortega*.

La barrera sanguínea se localiza, por tanto, como en casi todo el sistema nervioso central también en el nervio óptico de la rata y está formada por las uniones estrechas de las células endoteliales, la membrana basal y la cubierta astrocítica *(Lee, 1982)*.

Las células endoteliales de los capilares presentan un núcleo voluminoso, en su citoplasma se observan mitocondrias, ribosomas, retículo endoplásmico granular escaso, aparato de Golgi y filamentos, manifestando una actividad micropinocítica marcada *(Friende, 1967; de Juan Herrero, 1977)*.

Nuestras imágenes, con microscopia óptica, nos muestran que, inicialmente, los vasos del interior del nervio óptico presentan una pared delgada y no existen pies astrocíticos rodeandola, posteriormente esta pared aparenta más gruesa y rodeada de prolongaciones astrocíticas, estas apreciaciones coinciden con los datos de *Peters Palay y Wester (1976)*.

Recientes investigaciones relacionan la presencia de astrocitos con la formación de la barrera hematoencefálica *(Bouchad, 1989)* sugiriendo que, estas células, emiten uno o más signos que inhiben la formación de fenestraciones de las células endoteliales. Por lo que parece que inicialmente no existe barrera sanguínea y que esta se forma posteriormente durante el desarrollo.

No era nuestro objetivo, en este trabajo, ocuparnos de la evolución de los vasos sanguíneos estudiando el momento de la formación de la barrera hematoencefálica y si esta

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tiene relación o no con la presencia de astrocitos, pero consideramos que sería un estudio interesante a desarrollar, en épocas futuras.

En nuestro estudio no hemos apreciado que, el desarrollo en oscuridad del nervio óptico de la rata, modificase las características estructurales ni de distribución de los vasos sanguíneos.

5.2.5.1. Datos morfométricos

Con respecto al grado de desarrollo de la vascularización del nervio óptico pudimos apreciar que, tanto el número de vasos sanguíneos como el porcentaje de área transversal del nervio óptico ocupada por el área vascular, experimenta un incremento a partir del momento del nacimiento hasta aproximadamente los primeros 20 días de vida postnatal siendo, más acelerado, durante los 12 primeros días. Esto indica que la vascularización del nervio óptico alcanza sus cifras más altas durante las 3 primeras semanas de desarrollo postnatal, fundamentalmente durante las dos primeras. *Scott y Foot (1984)* no apreciaron la existencia de grandes variaciones en el número de vasos sanguíneos, durante las 2 y las 12 semanas de desarrollo de la rata, probablemente porque el incremento mas importante se produce antes de este periodo fundamentalmente durante los 12 primeros días. El número de vasos obtenido, por estos autores, coincide con los hallados por nosotros durante las mismas etapas del desarrollo. No hemos encontrado bibliografía relacionada con un posible efecto del desarrollo en oscuridad, sobre el grado de vascularización del nervio óptico. Nosotros pudimos apreciar que, si bien el número total de vasos se manifestó algo inferior en las secciones transversales de los nervios ópticos de las ratas criadas en oscuridad, las diferencias halladas no resultaron estadísticamente significativas.

Existen sugerencias de que el desarrollo del sistema nervioso guarda un paralelismo importante con el grado de vascularización del mismo ya que, durante el crecimiento, se produce un incremento de la demanda metabólica como conse-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

cuencia del aumento del calibre de los axones y del incremento en el número y dimensiones de las células gliales. Existe, igualmente, una relación entre el desarrollo de la vascularización y el comienzo y evolución de la mielinización *(Skoff, 1980)*, así mismo se ha demostrado que en el tejido desarrollado la oclusión de una arteria determinada ocasiona una atrofia marcada de la estructura a la que irriga *(Takamatsu, 1984)*. Hay, sin embargo, opiniones en desacuerdo con lo anterior *(Sturrock, 1982; Sturrock, 1987)*.

Nosotros observamos que, el porcentaje de área transversal del nervio óptico ocupada por el área vascular, guarda relación estadisticamente significativa con el número de células por unidad de superficie y el número de vasos sanguíneos en la sección transversal con el número de células totales de dicha sección. Ello nos inclina a pensar que el grado de vascularización se relaciona con el desarrollo celular tal como propusiera *Skoff (1980)* para el nervio óptico de la rata y *Sakla (1965)* para la cuerda espinal del ratón.

No podemos hacer la misma confirmación respecto a la vascularización y la proporción de fibras mielinizadas ya que no encontramos relaciòn significativa entre ambos paràmetros en del nervio òptico de la rata,como han manifiestado algunos autores en la mèdula espinal del ratòn. *(Sakla, 1965)*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.3. Gliogenesis

La biocinética del proceso mediante el cual se diferencia y madura la neuroglia, gliogénesis, permanece aún sin establecer en todas sus fases ya que, los datos que las actuales técnicas de inmunomarcado y cultivos celulares, aportan a los ya acumulados añaden nuevas incógnitas a los esquemas elaborados previamente.

Al plantearnos nuestra hipótesis de trabajo no hemos pretendido realizar una investigación exhaustiva sobre este apartado, objeto de estudio por otros autores, que nos planteamos como labor de futuros proyectos sino, más bien, a través de los datos obtenidos, establecer algún tipo de co-

rrelación con los esquemas existentes.

En los primeros días del desarrollo postnatal, hemos apreciado que la población glial del nervio óptico está representada por unos elementos inmaduros que se diferencian a astrocitos y oligodendrocitos maduros, en el animal adulto. La tipificación y el establecimiento del origen de estos elementos se revela confusa, al analizar los datos existentes en la literatura previa, en gran parte debido a la interpretación de los resultados obtenidos con las diversas técnicas empleadas.

Nuestras observaciones demuestran que durante los primeros cinco días de vida postnatal existen tres tipos celulares gliales en el nervio óptico de la rata; uno de ellos, presente en el momento del nacimiento, posee un núcleo grande con cromatina en acúmulos y nucléolo visible rodeado de escasa cantidad de citoplasma en el que se observan orgánulos escasamente desarrollados, este tipo celular podría, en nuestra opinión, corresponderse con los glioblastos grandes descritos por *González-Valverde (1980)* y con los glioblastos descritos por *Blunt (1972)*.

El segundo tipo celular se asemeja morfológicamente al descrito, por *Blunt (1972)*, como glioblasto y por *Skoff (1980)* como oligodendroblasto. Fue observado por nosotros en torno a los cuatro días de vida postnatal y es un elemento de características nucleares muy similares al descrito anteriormente, con citoplasma ligeramente más aumentado, mayor número de polirribosomas y la presencia de orgánulos de síntesis: retículo endoplásmico granular y aparato de Golgi.

Por último, se observó una célula cuyas características ultraestructurales coinciden con el astrocito inmaduro descrito por *González-Valverde (1980)* o con el astroblasto descrito por *Blunt (1972)* y por *Skoff (1976)*. Este elemento celular presenta un aspecto irregular y, en el núcleo, la cromatina se adosa al borde interno de la membrana nuclear formando un anillo; en el citoplasma los microtúbulos, el retículo endoplásmico granular y el aparato de Golgi manifiestan mayor desarrollo que en los tipos anteriores y menor

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

número de mitocondrias.

No podemos precisar si, el glioblasto grande *(González-Valverde, 1980)*, oligodendroblasto *(Skoff, 1980)* y glioblasto *(Blunt, 1972)*, representa una población homogénea o si se trata de dos elementos celulares diferentes, uno precursor y otro originado de éste con mayor diferenciación hacia la rama oligodendroglial.

Entre el sexto y el décimo días de vida postnatal, observamos elementos celulares cuyos perfiles ultraestructurales coinciden con los oligodendrocitos descritos por *Peters (1962), Yamamoto (1965), Cima y Grant (1982) e Inoue (1976)* y con los astrocitos descritos por *González-Valverde (1980), Inoue (1976) y Stensas (1977)*, entre otros autores.

Estos oligodendrocitos se caracterizan por poseer núcleos redondeados cuya cromatina, más densa que el nucleoplasma, que se dispone en acúmulos grandes y se adosa a la hoja interna de la membrana nuclear y por tener un citoplasma no muy abundante con ribosomas, retículo endoplásmico granular y mitocondrias.

Los astrocitos, por su parte, presentan la cromatina distribuida en anillo y nucleoplasma poco denso. En el citoplasma se observan ribosomas y polirribosomas libres apreciándose, en este momento del desarrollo, la presencia de abundantes gliofilamentos, sobre todo a nivel de las prolongaciones celulares.

A partir de los 10 días de vida postnatal la población celular muestra un grado, cada vez mayor, de diferenciación que les confiere progresivamente los rasgos que las caracterizan en el nervio óptico adulto tales como, sus dos tipos celulares principales: oligodendrocitos y astrocitos fibrosos.

Los primeros, caracterizados por poseer un núcleo redondeado o irregular con la cromatina dispuesta en acúmulos periféricos, adosados a la membrana y centrales y un citoplasma que presenta una densidad variable y en el que se distinguen retículo endoplásmico granular, aparato de Golgi y mitocondrias.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los tipos celulares, que hemos identificado como astrocitos maduros, se caracterizan por la disposición en anillo de su cromatina nuclear y citoplasma, de densidad similar a la de los axones, en el que se distribuyen mitocondrias, ribosomas, cisternas de retículo endoplásmico granular, sacos del aparato de Golgi y abundantes filamentos que hemos identificado como filamentos intermedios de la variedad de los gliofilamentos del astrocito maduro.

Como podemos observar, en el nervio óptico de la rata en desarrollo, se encuentran diferentes variedades de células gliales, en distintos estadíos de maduración, cuya identificación presenta mayor dificultad que en el animal adulto.

La diferenciación de los astrocitos tiene, como característica fundamental, la disminución del número de neurotúbulos y el aumento del número de gliofilamentos de acuerdo con lo descrito por otros autores *(González-Valverde, 1980; Allt, 1980 y Trimmer, 1982)*.

Los oligodendrocitos han sido diferenciados en tres tipos con distintas características morfológicas y funcionales: Claros, medios y oscuros desde el punto de vista morfológico *(Mori y Leblond, 1970)* y como jóvenes, activos y maduros por sus características funcionales *(Valat, 1983)*. Los estudios bioquímicos realizados han demostrado que existe una relación entre los cambios morfológicos de este tipo celular y la actividad que manifiestan para sintetizar los componentes de la mielina, siendo ésta mayor en los oligodedrocitos activos que en los jóvenes y maduros *(Tennekon, 1980)*.

Estos tres tipos de oligodendrocitos representan, para determinados autores, etapas evolutivas en el desarrollo de un mismo tipo celular mientras que otros, como *Muñoz y Ludwing (1986)*, mantienen opiniones diferentes al observar la presencia simultánea de los tres tipos de oligodendrocitos en cultivos organotípicos de tejidos. Según nuestros datos, los oligodendrocitos activos aparecen en el nervio óptico de la rata fundamentalmente durante las primeras etapas del desarrollo mientras que, los maduros, se observan en el animal adulto. Tal vez los tres tipos de oligodendrocitos represen-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ten distintas fases del desarrollo pero, las circunstancias y características del medio determinan, en cada momento, la dirección de su diferenciación pudiendo darse transformaciones de un tipo a otro. Esto podría explicar los hallazgos de *Muñoz-García y Ludwing (1986)* en cultivos organotípicos y no in situ.

5.3.1. Multiplicaciòn glial

La población de células gliales, del nervio óptico de la rata, se incrementa durante el desarrollo postnatal de la misma. Hemos observado que, en los animales criados en condiciones controles, el número de células que existe por unidad de superficie alcanza su cota más alta entre los 6 y los 12 días de vida postnatal. Posteriormente, este número disminuye, de forma importante, entre esta fecha y el mes de edad. La población de células, en la sección transversal del nervio, manifiesta un incremento en el número total de las mismas, fundamentalmente, entre los 6 y los 25 días de edad.

Nuestros datos numéricos coinciden con los obtenidos por *Skoff (1980)* a los 6 días de vida, en la misma porción del nervio óptico que la seleccionada por nosotros. Son igualmente superponibles nuestros datos a los hallados por *Miller y cols., (1985)* en el primero, séptimo y quinceavo días de vida postnatal, existiendo discordancia con el número de células calculadas por este autor a los 21 días de vida. Opinamos que estas diferencias pueden deberse, posiblemente, a la diversidad en la distribución de la población celular a lo largo del nervio, si se han analizado secciones diferentes del mismo *(Skoff, 1980)*.

Resulta, en todo caso, evidente que el periodo de mayor proliferación celular se produce durante las tres primeras semanas de desarrollo postnatal en la rata criada en condiciones normales tal como sugiriera *Hirose (1973) y Matheson (1970)*.

En nuestros resultados se observa que el número de células por unidad de superficie disminuye a partir de los 12 días de vida postnatal. Creemos que esto se produce, princi-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

palmente, como consecuencia del incremento en el área de la sección transversal del nervio óptico que ocurre entre los 12 y los 25 días tras el nacimiento, según nuestras observaciones.

En la población experimental, se ha apreciado que el número de células por unidad de superficie transversal presenta pocas modificaciones entre el momento del nacimiento y los diez días de vida postnatal. Este número crece hasta aproximadamente los 12 días, y desciende posteriormente hasta los 25 días de edad del animal. Por su parte, el número de células en la superficie transversal total del nervio óptico de la rata criada en oscuridad no acusa aumentos importantes hasta los 8-10 primeros días de vida postnatal, produciéndose un incremento marcado entre esta edad y los 20 días de vida.

Como podemos advertir en esta población, también el periodo de mayor proliferación celular ocurre durante las tres primeras semanas de desarrollo postnatal. Apreciamos, sin embargo, que en esta etapa el número de células en la sección transversal es inferior en el nervio óptico de los animales criados en oscuridad, igualándose posteriormente a partir de los 25 días de vida, con los animales controles.

Resulta, aparentemente, contradictorio que hayamos apreciado un número superior de mitosis en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad, circunstancia que en principio podría habernos hecho sospechar la existencia de una proliferación celular más acentuada en estos animales.

Opinamos que, tal vez, la coincidencia de un nùmero superior de figuras mitòticas con un nùmero inferior de cèlulas en los nervios òpticos de ratas, criadas en oscuridad, en relaciòn a las controles, podría ser consecuencia de un enlentecimiento del ritmo mitótico en los nervios ópticos de los animales experimentales, en comparación con la rapidez con que tiene lugar en condiciones normales.

No hemos averiguado, ya que no era objetivo de este trabajo, si el nùmero inferior de cèlulas gliales era consecuente a una alteraciòn en la produciòn de los dos tipos gliales ò, especificamente, de la de uno de ellos. Representa

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

este punto un aspecto interesante de estudio de futuros proyectos.

De forma generalizada se acepta la existencia de algún factor o factores desencadenantes y reguladores de la proliferación y diferenciación de las células gliales. Entre ellos se han incluido:

a) Una posible influencia neuronal *(Valat, 1978; Wender, 1979; Fulcrand, 1982; Bologa, 1986)*.

b) La secreción, por parte del tejido nervioso, de una serie de péptidos reguladores de este proceso. *(Lim, 1985; Guilliams, 1986)*.

En relación con el primer apartado se ha demostrado, en el nervio óptico, que la desconexión de los axones provoca, si se produce durante las etapas iniciales del desarrollo, una disminución de la proliferación celular *(Valat, 1978)* así como un retraso en la diferenciación de las células inmaduras hacia oligodendrocitos *(Wender, 1979; Fulcrand, 1982)*.

En la bibliografía consultada hemos encontrado, sin embargo, autores que consideran que las células neuronales no poseen funciones reguladoras sobre la población glial y que podría alcanzar sus características ultraestructurales e inmunocitoquímicas sin el concurso de aquéllas *(Omlim y Waldmeyer, 1986)*, aunque no descartan la posibilidad de que las neuronas sean necesarias para regular el equilibrio fisiológico entre las poblaciones gliales astroglía y oligodendroglia.

Entre las sustancias peptídicas sistematizadas como reguladoras del proceso de proliferación y maduración glial, destacan el factor de maduración glial y los factores de promoción glial. El factor de maduración glial, aislado por *Lim (1972)* en el cerebro de la rata, es una proteína que estimula la proliferación e impulsa la expresión fenotípica de los astrocitos provocando, presumiblemente, cambios en el citoesqueleto de los glioblastos durante su diferenciación celular, al fomentar un incremento de los componentes de los filamentos intermedios como vimentina y proteína ácida fibrilar *(Suzuki Tatsuo, 1986)*. Su presencia ha podido revelarse,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

en los astroblastos y células de gliomas, mediante técnicas inmunocitoquímicas *(Lim y Miller, 1984 y Lim, 1977, 1985 y 1987)*. Los factores de promoción glial (GPFs), por su parte, son péptidos del S.N.C. que aceleran el crecimiento de poblaciones celulares gliales específicas in vitro. Estos péptidos se han aislado en el sistema visual de peces y en el cerebro de mamíferos *(Giulian, 1985; 1986)* y su concentración se incrementa durante los procesos de gliogénesis *(Giulian, 1986)*.

Mediante filtración en gel y cromatografía de intercambio iónico, se han aislado varios de estos factores de promoción glial. De ellos unos estimulan la proliferación de los astrocitos, mientras que otros favorecen la diferenciación y crecimiento de los oligodendrocitos. Así, los factores de promoción glial GPF1 y GPF3 se detectaron en el cerebro de la rata tras el nacimiento, durante el proceso de crecimiento de los oligodendrocitos, mientras que los factores de promoción glial GPF2 y GPF4 se descubren, en el embrión, durante la proliferación inicial de la astroglia *(Giulian, 1986)*.

Las experiencias realizadas, en cultivos enriquecidos de células cerebrales, ha llevado a *Guillian y Young (1986)* a identificar a la microglia ameboide como fuente de péptidos estimulantes de la astroglia y a las neuronas en crecimiento como productores de los factores de proliferación de los oligodendrocitos. Esto explicaría que *Sturrock (1984)* haya observado microglía, en el nervio óptico del embrión humano, en periodos del desarrollo en los que se producen muy pocos desechos celulares e implicaría que la microglía posea otras funciones que la puramente fagocítica como ya propuso este mismo autor y de que esta función fagocítica pueda ser realizada por otros tipos celulares *(Sturrock, 1984; Wender, 1979; Cook, 1974)*. En nuestra opinión sería interesante averiguar si la oscuridad modifica, de alguna forma, la presencia de estos factores en el nervio óptico alterando el crecimiento de alguna de las poblaciones gliales, ya que podría ser una de las respuestas a la disminución del número de células gliales que hemos observado.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.3.2. Teorías gliogénicas

Como ya es sabido, la multiplicación, migración y diferenciación de las estirpes celulares, procedentes del epitelio neural, dan origen a las diversas poblaciones del sistema nervioso central. El proceso que desemboca en la formación de las células gliales o gliogénesis ha sido objeto de estudio de muchos investigadores, habiéndose propuesto variadas hipótesis para explicar su biodinámica y para tipificar la/s célula/s madre/s de las dos estirpes gliales que, junto con las neuronas, proceden del tubo neural y sobre las que existen aún puntos oscuros. Actualmente, las diferentes posturas, se decantan hacia dos tendencias principales. Una de ellas, que podríamos calificar de nomofilética, por coherencia con otros procesos semejantes, reconoce una línea celular común para ambas poblaciones gliales, oligodendroglía y astroglía, que existen en el adulto *(Cima y Grant, 1982; González-Valverde, 1980; Valat, 1983; Fulcrand, 1982)*. La otra que por la misma razón, denominamos polifilética, defiende un origen múltiple para astrocitos y oligodendrocitos propugnando la existencia de dos líneas celulares independientes *(Skoff, 1976; 1980; Faff, 1983; Muñoz-García y Lidwin, 1986)*.

Hasta hace poco tiempo, se consideró que estas líneas celulares madre procedían de las células ventriculares del pedículo sin embargo, recientemente, se ha sugerido que parte de la población glial adulta ha madurado a partir de células emigradas de otras regiones del Sistema Nervioso Central *(Small, 1987)* .

Nuestras observaciones nos inclinan a creer que las células gliales proceden de dos estirpes diferentes ya que, en el momento del nacimiento, se encontraron dos tipos morfológicos a los que llamaremos glioblasto, célula inmadura y astrocito. Días mas tarde el glioblasto ofrece las características morfológicas del oligodendroblasto descrito por *Skoff (1980)*. Según ello, el denominado glioblasto por *González-Valverde (1980), Valat y Privat (1983), Fulcrand (1982) y Cima y Grant (1982)*, podría ser el punto de origen del oli-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

godendroblasto y del oligodendrocito descrito por *Skoff (1980)*, así mismo, los astrocitos maduros derivarían de los astrocitos inmaduros de las etapas iniciales del desarrollo.

Las actuales técnicas de inmunomarcado han contribuido a la descripción de un elemento celular denominado precursor 02A *(Raff y cols., 1983; Raff y Miller, 1984; Miller, 1985; Ffrench-Constant y Raff, 1986; Miller, Ffrench-Constant y Raff, 1989)* que abre nuevas perspectivas a la solución definitiva de los interrogantes planteados sobre el origen de las poblaciones gliales. Al mismo tiempo se perfila, como un punto de partida de nuevas incógnitas, si intentamos compararlo con los que previamente se han descrito bajo bases puramente morfológicas: así ¿El elemento al que se ha denominado glioblasto se corresponde con el precursor 02A?, a su vez este, ¿Procede de las células neuroepiteliales del nervio óptico o emigra desde otras zonas del Sistema Nervioso Central?.

El precursor 02A posee morfología neuronal, se marca con el anticuerpo monoclonal A2B5 y el LB1 que marca los gangliósidos de superficie *(Levi, 1987)*. Esta célula, no reacciona inicialmente con el anticuerpo contra la proteína ácida fibrilar, marcador de los filamentos intermedios de los astrocitos, tampoco hace reacción con el anticuerpo monoclonal anti-galactocerebrosido ni con otros marcadores de oligodendrocitos como 04 y 01, sin embargo en estadíos algo posteriores y conservando aún su bipotencialidad comienzan a expresar 04.

Los marcadores 01 y 04 parecen reaccionar con glicolípidos correspondientes a galactocerebrósidos y sulfátidos respectivamente *(Levi, 1988)*.

Se considera que el precursor 02A es la célula originaria de los elementos gliales que intervienen en el proceso de mielinización, dando lugar a un tipo de astrocito, concretamente Astrocito tipo II, que es un componente estructural de los nudos de Ranvier, el cual extiende sus procesos gliales sobre estas estructuras, originando también el Oligodendrocito, célula formadora de la cubierta mielínica *(Miller,*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1989; Raff, 1984; Raff y Miller, 1984; Ffrench-Constant y Raff, 1986).

El Precursor 02A se observa, en el nervio óptico de la rata, alrededor del día 16 de vida embrionaria, en la región quiasmática mientras que, sobre el día 17, está mas disperso en el interior del nervio. Estos hallazgos unidos a que el día del nacimiento el 18 % del total de estos elementos celulares se localizan en el segmento mas cercano al globo ocular, el 31 % en el segmento medio y el 51 % en el segmento quiasmático ha hecho sugerir a *Samll y cols., (1987)* que, este elemento, no procede de las células neuroepiteliales del pedículo óptico, sino de otras zonas del cerebro.

En nuestra opinión, la migración de células gliales está soportada por los hallazgos de *Sturrock (1975)* en el nervio óptico del embrión humano de 18 semanas y en etapas previas a la mielinización según las cuales no se identificó otro tipo celular glial que los astrocitos, así como por las observaciones de *Cima y Grant (1982)* que demostraron, en el nervio óptico de la rana, la presencia de células de características ependimarias en la parte dorsal del quiasma óptico que se comportaban como células gliales.

5.4. Mielinizaciòn

Clásicamente se ha atribuido a la envuelta mielínica de las fibras nerviosas un papel primordial y vital en la facilitación de la conducción del impulso nervioso, a lo largo de las mismas. El proceso biológico mediante el que se forma esta cubierta, la mielinización o mielinogénesis, su comienzo y dinámica, dependen de la especie animal y de la zona del sistema nervioso que se seleccione para su estudio. Está regido así mismo, por parámetros que pueden interaccionar *(Kinney y cols., 1988)* o ser modificados por la acción de factores externos, entre los que se han descrito los nutricionales *(Sima, 1974; Sima y Sourander, 1974; Wiggings y cosl., 1985)*, lumínicos *(Tauber y cols., 1980; Ward y Tremblay, 1982)*, infecciosos y tóxicos *(Morell y Norton, 1980)*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

e internos como los hormonales *(Bass y Young, 1973; Pelton y cosl., 1977; Legagg, 1980; Almazan y cols., 1985; Warrings, 1987)*, resultando de ello la afectación de su biocinética.

Los objetivos de este estudio han centrado nuestro interés en las consecuencias que puedan derivar de la acción sobre la mielinización de agentes externos muy concretos, como las condiciones de luz y oscuridad en las que nace y se desarrolla un animal. Las experiencias de *Tauber y cols., (1980) y de Ward y Tremblay (1982)*, han demostrado que la variación de estas condiciones sobre un animal en desarrollo afecta al proceso de mielinización de las vías ópticas. *Tauber y cols., (1980)* observaron un incremento, de los componentes de la mielina en los axones del nervio óptico, cuando se practica artificialmente a un animal la apertura de un ojo. Por su parte, *Ward y Tremblay (1982)* apreciaron un retraso en el comienzo de la mielinización de las fibras del tracto óptico del ratón si éste se cria en oscuridad total, considerando este hecho como consecuencia de una afección primaria en el desarrollo de las fibras nerviosas.

Nuestras observaciones han mostrado que, en el nervio óptico de la rata criada en condiciones controles, el proceso de mielinización comienza sobre los 8 días de vida extrauterina, de acuerdo con los resultados de otros autores *(González-Valverde, 1979; Cuenca, 1987)*. Hemos podido apreciar que, a partir de los 9 días, el proceso de mielinización se acelera incrementándose el número de axones mielinizados que alcanzan alrededor de un 50 % con respecto a la población total de fibras sobre los 12 días de vida postnatal y hasta los 16-18 días momento en el que alcanzan un 70 %. Posteriormente el incremento de axones mielinizados continúa hasta los 20 días, aproximadamente 3 semanas tal como han sugerido *(Tennekon y cols., 1977; González-Valverde y cols., 1979; Hirose y Bass, 1973; Cuenca y cols., 1987)*.

Nuestros datos al respecto muestran que, sobre el mes de edad, la mielinización de las fibras aparenta ser prácticamente total, estos hallazgos están de acuerdo con las observaciones de *González-Valverde (1979)* según las cuales las

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

fibras mielinizadas constituyen el 97,2 % del total de las fibras del nervio óptico a los 35 días de vida.

A partir del mes de edad y hasta los 120 días se aprecia que las cubiertas de mielina aumentan de grosor y se observa que las más anchas rodean a las fibras de mayor diámetro, mientras que los axones más delgados suelen poseer anillos de mielina más finos.

Con el fin de seguir su evolución durante el desarrollo así como su relación con el diámetro de las fibras nerviosas hemos medido el grosor de la cubierta determinando su valor medio así como la frecuencia de las distintas dimensiones de las mismas.

Aunque los valores medios han sido utilizados por la mayoría de los autores, consideramos que este parámetro está sujeto a grandes variaciones por la amplia gama de tamaños que presentan los axones así como sus cubiertas. Según nuestras observaciones las envueltas mielínicas miden entre 0-0,05 micras a los 9 días y entre 0-0,5 a los cuatro meses.

Nuestros hallazgos revelan un incremento evidente del grosor de la cubierta mielínica con la edad. Aunque no estudiamos el índice de correlación entre el grosor de la cubierta mielínica de las fibras del nervio óptico de la rata y la edad del animal, creemos que tal como propone *González Valverde, 1979)* existe una concordancia entre la edad del animal y el grosor de las cubiertas mielínicas.

El grado de mielinización juega un papel importante en la determinación de la velocidad de conducción en las fibras nerviosas. Las variaciones en el grado de mielinización y las diferentes distancias internodales puede ser el factor determinante para la existencia de grupos de fibras con distintas velocidades de conducción.

En nervios periféricos se ha establecido que el grosor de la vaina mielínica en fibras nerviosas de sujetos adultos es proporcional al diámetro del axón y que la relación entre éstos y los de la fibra permanecen constantes *(Duncan, 1934)*, lo cual concuerda con nuestras observaciones durante todo el desarrollo según las cuales estos dos parámetros muestran una

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

alta correlación lineal en todas las edades estudiadas.

En el sistema nervioso central, determinados autores, han sugerido que tal vez el axón juegue un papel importante en el comienzo y control de la mielinización a través de cambios en su grosor *(Samorajski y Friede, 1986)*. Nuestras observaciones revelan que, aunque en el nervio óptico de la rata adulta de 120 días existe una correlación estadísticamente significativa, entre el grosor de las vainas mielínicas y el diámetro de las fibras nerviosas y entre el grosor de la cubierta de mielina y el diámetro total del axón, no ocurre lo mismo en animales más jóvenes, por lo que podemos considerar que esta última relación se establece sólo en el animal totalmente desarrollado; la razón entre el diámetro del axón y el de la fibra nerviosa se determina en la práctica mediante el valor G-Ratio que representa el cociente entre los diámetros de las fibras y los diámetros de los axones, y nos informa sobre el estado de mielinización de las fibras representando una forma de valorar la velocidad de conducción de las mismas. Se considera que el valor óptimo oscila entre 0,6-0,8 *(Williams y Chalupa, 1983)*, siendo 0,7 el valor del G-Ratio en el que la velocidad de conducción en las fibras mielinizadas es máximo según mostraron *Smith y Koles (1970)*.

Hemos podido apreciar, en los nervios ópticos de los animales controles, que el grosor de la cubierta mielínica se incrementa con el crecimiento del diámetro del axón manteniendo un g-ratio constante a lo largo del desarrollo. Este valor g-ratio, de los axones del nervio óptico de la rata, es similar al hallado por *Guy y cols., (1989)* para los axones del nervio óptico del cerdo de Guinea poseyendo, la mayoría de los axones mielinizados, un valor G-Ratio entre 0,7-0,9, alrededor de 0,8.

La evaluación que hemos realizado del proceso de mielinización de las fibras del nervio óptico, de animales criados en oscuridad demuestra un adelanto de la aparición de las primeras vainas mielínicas que ocurre un día antes que en los controles en los que esto tuvo lugar el día 8º. Así mismo, se revela que las diferencias entre el número de axones mie-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

linizados en ambas poblaciones no son estadísticamente significativas a pesar de que, aparentemente, este número es en las primeras semanas de desarrollo algo mayor en la experimental (un 75 % del total a los 18 días frente al 70 % en los animales controles).

Estos resultados llaman la atención debido a que se ha apreciado, durante los primeros 25 días postnatales, un número inferior de células gliales en los nervios ópticos de los animales experimentales con respecto a los controles. Sin embargo, las experiencias de ***Black y Waxman (1986)*** parecen demostrar que un adecuado desarrollo glial no es totalmente preciso para que se produzca un incremento del diámetro axonal ni la maduración del axolema.

Nuestras conclusiones están en aparente contradicción con los resultados de ***Tauber y cols., (1980)*** quiénes encontraron, utilizando métodos bioquímicos, un aumento de los componentes de la mielina cuando se provoca prematuramente la apertura ocular en el conejo. Estos hallazgos nos dan motivos para preveer una disminución de los componentes de la mielina en los axones de los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad absoluta. Sin embargo, esta contradicciòn puede no ser tal si consideramos que tal vez misma en las primeras cubiertas que se forman que en las primeras que maduran, ya que se ha demostrado que las zonas que antes mielinizan no coinciden con los lugares donde se produce con mayor rapidez su maduración ***(Kinney y cols., 1988)***.

Nuestros datos están, también, en abierta contradicción con los de ***Ward y Trambley con los de Moore y cols., (1976)***. Según estos autores, la oscuridad altera la maduración normal de las fibras nerviosas del tracto óptico en determinados animales, ocasionando un retraso en el inicio de la mielinización que se traduce en un menor porcentaje de axones mielinizados, en las vías ópticas de los animales criados en estas condiciones. En nuestros resultados, no se ha constatado una alteración de ese tipo en la maduración de las fibras, al menos entendida como disminución del diámetro axonal; de igual modo no hemos apreciado un retraso en el proceso de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

mielinización ya que, si bien no se han hallado diferencias, estadísticamente significativas, entre el número de axones mielinizados en ambas poblaciones, la proporción aparece mayor en los nervios ópticos de los animales criados en oscuridad.

Tal vez, la distinta localización topográfica de nuestros respectivos materiales de estudio o la elección del tipo de animal, sea la explicación más sencilla a la falta de acuerdo entre nuestros resultados.

Por último, hemos observado que el grosor de la cubierta mielínica es algo superior en la población experimental que en la control.

El análisis cuantitativo ha demostrado que el valor de la g-ratio ofrece diferencias entre ambas poblaciones encontrándose que los axones de los nervios ópticos de los animales experimentales presentan en su mayoría valores que oscilan entre 0,6 y 0,8 frente a 0,7-0,9 de los controles. Este parámetro expresa, claramente, la existencia de un grado mayor de mielinización en los axones de los nervios ópticos de la población aludida en primer término.

Tal vez los valores inferiores de la relaciòn G representen, tal como propone ***Friede y Beuche (1985)***, una distancia internodal mayor en los axones, lo que harìa preciso un grado mayor de mielinizaciòn en los mismos para que fuera posible una conducciòn adecuada.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Conclusiones

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1.- SOBRE LOS PARAMETROS GENERALES SE RESALTA

A.- La etapa de mayor incremento de longitud de los nervios ópticos tiene lugar entre los 0 y los 20 días de desarrollo postnatal en ambas poblaciones, no observándose diferencias significativas entre ellas.

B.- Las áreas de las secciones transversales de los nervios ópticos apenas se modifican entre los 0 y 12 días de desarrollo postnatal en ambas poblaciones, crecen de forma acelerada entre los 12 y 25 días y se estabilizan entre esa fecha y los 2 meses, volviendo a incrementarse entre los 60 y 120 días. No se han apreciado diferencias importantes en las dos poblaciones estudiadas.

2.- SOBRE LAS ESTRUCTURAS CONECTIVAS SE RESALTA

A.- Las cubiertas meningeas que rodean al nervio óptico están bien vascularizadas y de ellas parten vasos que penetran al interior del nervio durante, al menos, las dos primeras semanas de desarrollo postnatal. Se aprecia un engrosamiento de las mismas en la primera semana.

B.- El número de vasos sanguineos de las cubiertas meningeas no experimenta variaciones apreciables durante las primeras semanas de vida extrauterina pero se observa un ligero incremento del mismo entre los 12 y 25 días. Este número no muestra diferencias significativas entre ambas poblaciones.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.- SOBRE LOS ELEMENTOS CELULARES SE RESALTA

A.- Las células gliales del nervio óptico en el animal adulto no han mostrado diferencias ultraestructurales en las dos poblaciones estudiadas.

B.- La proliferación celular tiene lugar principalmente durante las tres primeras semanas de desarrollo postnatal; en los animales experimentales es baja en la primera semana y se incrementa, fundamentalmente, durante la segunda y la tercera.

C.- El número de células por unidad de superficie es inferior en los animales experimentales hasta los 25 días de desarrollo postnatal y se iguala a partir de esa fecha en ambas poblaciones, manteniendose estable.

4.- SOBRE LAS FIBRAS NERVIOSAS SE RESALTA

A.- Las fibras nerviosas no han mostrado diferencias ultraestructurales de una población a otra. Frecuentemente se han observado orgánulos citoplásmicos membranosos durante los 10 primeros días.

B.- El número de axones por unidad de superficie disminuye, de forma importante, en ambas poblaciones durante los 5 primeros días de vida apreciándose una reducción de, aproximadamente, el 50 % a los 9 días de desarrollo postnatal que pasa a un 8 % a los 4 meses. La reducción fisiológica de este número no se modifica en la población experimental.

C.- No existen diferencias significativas en el número de axones totales para la sección transversal en los nervios ópticos de ambas poblaciones estudiadas.

D.- La distribución de los diámetros axonales en relación con sus dimensiones es unimodal.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

E.- En los animales experimentales se han observado fibras de mayor tamaño que en los controles.

5.- SOBRE LA MIELINIZACION SE RESALTA

A.- La mielinización se inicia en torno al 8º día postnatal en los animales controles y un día antes en los experimentales aunque el recubrimiento de algunas fibras por parte de prolongaciones gliales parece comenzar bastante antes.

B.- La mielinización tiene lugar rápidamente entre los 11 y los 30 días de vida postnatal siendo su velocidad mayor en torno a los axones de los nervios ópticos de animales experimentales, sin embargo la diferencia existente entre ambas poblaciones en relación con este parámetro no es estadísticamente significativa.

C.- El grosor de la cubierta mielínica aumenta de forma evidente a partir de los 30 días y es mayor, en términos globales, en los nervios ópticos de los animales experimentales.

D.- La relación G-ratio varia con la edad del animal y las condiciones del desarrollo. Los valores de este parámetro que se consideran óptimos para la conducción saltatoria del impulso nervioso, se dan preferentemente en la población experimental.

E.- El porcentaje de axones mielinizados se mantiene ligéramente mayor en los nervios ópticos de los animales experimentales.

6.- SOBRE LA VASCULARIZACION SE RESALTA

A.- Los vasos sanguíneos del tejido meníngeo invaden el nervio óptico durante los primeros días de vida postnatal y corren paralelos al eje longitudinal del mismo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

B.- El desarrollo en oscuridad no modifica el patrón ultraestructural conocido de los vasos existentes en el Sistema Nervioso Central.

C.- El número de vasos sanguíneos se triplica entre el momento del nacimiento y los 25 días de vida, observandose un descenso apreciable en el animal de 120 días.

D.- Las áreas vasculares se modifican poco durante el desarro-llo, las mayores se han observado entre los 5 y 25 días de vida.

E.- Los parámetros estudiados en relación con los vasos sanguíneos, número total, áreas vasculares y porcentaje por unidad de superficie no muestran diferencias con el crecimiento en oscuridad.

F.- Existe una relación entre el número total de vasos sanguineos y el número total de células gliales en la sección transversal.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Bibliografía

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ABBOTT, N.J. (1981): Glial-Neurone interactions. T.I.N.S. **4** (XIV-XVI).

ADAMS, C.W.E., O.B. BAYLISS, F.F., HALLPIKE y D.R. TURNER (1971): Histochemistry of myelin - XII anionic staining of myelin basic proteins for histology, electrophuresis, and electron microscopy. J. Neurochem, **18**: 389-394.

AGRAWAL, H.C., R.M. BURTON, M.A. FISHMAN, R.F. MITCHELL y A.L. PRENSKY. (1972): Partial characterization of a new myelin protein component. J. Neurochem, **19**: 2083-2089.

AKERT, C., E.R. SANDRI, K. WIBEL, PEPER y H. MOOR (1976): The fine structure of the perineural endothelium. Cell tiss. Res., **165**: 281-295.

ALLT, G. (1980): Astrocites filaments and microtubules. T.I.N.S., **80**: 72-73.

ALMAZAN, G., P. HONEGGER y J.M. MATTHIEU (1985): Triodothyronine Stimulation of oligodendrogial differentiation and muelination. A developmental study. Develop. Neurosc., **7**: 45-54.

ANDERSON, D.R. (1969): Ultrastructure of human and Monkey lamina cribosa and optic nerve head. Arch. Ophthal., **82**: 800-814.

ANDERSON, D.R. (1970): Ultrastructure of the optic nerve head. Arch. Ophthal., **83**: 63-73.

ANDERSON, D.J. (1989): New roles for PDGF and CNTF in controlling the timming of glial cell differentiation in the optic nerve. Tins **12**: 3.

AREY, L.B. (1954): Developmental anatomy. **6 th.** Edit. W.B. Sdunders Philadelphia.

BALAZSI, D.G., J. ROOTMAN, S.M. DRANCE, M. SCHULZER y G.R. DUOGLAS (1984): The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. Am. J. Ophthalmol., **97**: 760-766.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BALINSKY, B.I. (1975): An introduction to Embriology. **4 th.** Edit. Saunders Co.

BANIK, N.J. y A.N. DAVISON (1974): Lipid and basic protein interaction in myelin. J. Biochen., **143**: 39-45.

BENJAMINS, J., R. IWATA y J. HAZLETT (1978): Kinetics of entry of proteins into mujelin membrane. J. Neurochem, **31**: 1077-1085.

BERLET, H.H. y B. VOLK (1980): Age-related microheterogeneity of myelin basic protein isuled from human Brain. Aging, **13**:81-90

BERTHOLD, C.H. (1968). Ultrastructure of the node-paranode region of nature feline ventral lumbar spinal root fibers. Acta Soc. Med. Upsal., **73**: 37-73.

BIELING, W. (1937): Die stellen besonders stanker vitaljärbbsr-keit am Mamseembryo, ihre Bedeuntung für die Formbildung hebst Untersuchungen über vitale farbbung von degenerationen. Wilheim Roux Arch. Entwichlungmech. Organ., **137**: 1.

BLACK, J.A. y S.G. WAXMAN (1988): The perinodal Astrocyte. Glia **1**: 169-183.

BAR, T. y J.R. WOLF (1972): The formation of capilary basement membranes during internal vascularization of the rats cerebral cortex. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., **133**: 231.248.

BASS, N.M., M.G. NETSKY y E. YOUNG (1970): Effect of neonatal malnutrition on developing cerebrum. II. Microchemical and histologic study of myelin formation in the rat. Arch. Neurol., **23**: 303-313.

BASS, N.M. y E. YOUNG (1973): Effects of hypothroidism on the differentiation of neurons and glial in developing rat cerebrum. J. Neurol. Sci., **18**: 155-173.

BELMONTE, N. (1968): Estudios anatómicos sobre la vas-cularización al nervio óptico. Arch. Soc. Oftal. Hisp. Am., **28**: 801.

BENJAMINS, J., M. GRAY y P. MORELL (1976): Metabolic relation sheps between subfactiones centres of proteins. J. Neurochem, **27**: 571-575.

BENJAMINS, J.A. y P. MORELL (1978): Proteins of myelin and their metabolism. Neurochem. Res., **3**: 137-174.

BERLINER, M.L. (1931): Citologic studies on the retina. I. Normal coexistenci of oligodendroglia and myelinated nerve fibers. Arch. Ofhal., **6**: 740-751.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BERRY, M. (1986): Neurogenesis ang gliogenesis in the human brain. Fd. Chem. Toxic, **24(n-2)**: 79-89.

BISHOP, P.O., D. JEREMY y J.W. LANCE (1953): The optic nerve. Properties of a central tract. J. Physiol., Lond., **121**: 415-432.

BISHOP, G.H. y M.H. CLARE (1955): Organization and distribution of fibers in the optic tract of the cat. J. Comp. Neurol., **103**: 269-304.

BISHOP, G.H. y M.H. CLARE (1955): Organization abd distribution of fibers in the optic tract of the cat. Exp. Neurol., **24**: 386-399.

BITNER, C., S. BENJELLOUN-TOUMI y P. DUPOVEY (1987). Palisading pattern of subpial astroglial processes in the adult rodent brain_ relationship between the glial palisading pattern and the axonal and astroglial organization. Develop. Brain Res., **37**: 167-178.

BIZZOZERO, O.A., E.F. SOTO y J.M. PASQUINA (1984). Mechanisms of transport and assembly of myelin proteins. Acta Physiol Pharmacol Latinoam, **34**: 111-122.

BLACK, J.A., R.E. FOSTER y S.G. WASMAN (1982). Rat optic nerve: freeze-fracture studies during development of muelinated axons. Brain Res., **250**: 1-20.

BLACK, J.A. (1983). Freeze-fractureultractructure of developing and adult non-myelinated ganglion cell axolemma in the retinal nerve fiber leyer. J. Neurol., **12**: 201-212.

BLACK, J.A. y S.G. WAXMAN (1985). Specialization of astrocytic membrane at glia limitans in rat optic nerve: Freeze-Fracture observations. Neurosc. Leters, **44**: 371-378.

BLACK, J.A. y S.G. WAXMAN (1986). Mollecular structure of the axolema of developing axons following altered gliogenesis in the rat optic nerve. Develop. Biol., **115**: 301-312.

BLAKEMORE, W.F. (1972). Microglial reactions following thermal necrosis of the rat cortex. An election microscope study. Acta Neuropathol., **21**: 11-22.

BLUNT, M.J., C.P. WENDEL-SMITH y F. BALDWIN (1965). Glia-nerve fiber relationships in mammalian optic nerve. J. Anat., (London), **99**: 1-11.

BLUNT, M.J., F. BALDWIN y C.P. WNDELL-SMITH (1972). Gliogenesis and myelination in Kitten optic nerve. Z. Zellforsch, **124**: 293-310.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BODIAN (1964). An electron microscopic study of the monkey spinel cord. I. Fine structure of neural motor column. II. Effects of retrograde chromatolysis. III. Citogical effects of mild and vrulent poliovirus infection. Bull. J. Hopkius Hosp., **114**: 13-119.

BOLOGA, K., Y. AIZENMAN, F. CHIAPPELI y J. DE VELLIS (1986). Regulation of Myelin basic protein in Oligodendrocytes by a soluble Neuronal factor. J. Neurosc. Res., **15**: 521-528.

BOUCHAUD, C., M. LeBERT, y P. DUPOUEY (1989). Are close contacts between astrocytes and endothelial cells a prerequisite condition of a blood-brain barrier? The rat subfornical organ as an example. Biol. Cell. **67**: 159-165.

BOYCOTT, B.B. y H. WASSLE (1974). The morphological types of gauglion cells of the domestic cat's retina. J. Physiol. (Lond.), **240**: 397-419.

BRAUN, P.E. y S.W. BROSTOFF (1977). Proteins of myelin. Myelin. P. Morrel. Plenum Press. **4**: 201-231.

BRAUN, P., P. PEREYRA y S. GREENFIELD (1980). Myelin organization and development; a biochemicel perspective. Myelin chemistry and biology hashim, 6 Ed. Almliss, **4**: 1-17.

BRAY, G.M., M. RASMINSKY y A.J. AGUAJO (1981). Interactions between axons and their sheath cells. Annu. Rev. Neurosci, **4**: 127-162.

BRINDLEY, G.S. y D.I. HAMASAKI (1966). Histological evidence against the view that the cat's optic nerve contains centrifugal fibers. J. Physiol., **184**: 444-449.

BRINDLEY, G.S. (1979). Fibers caerign impulses towards the retina. Physiology of the retina and Visual Pathwey. Edward Arnold. Ltd. (London).

BRISMAR, T. (1980): Potential clamp analysis of membrane currents in rat myelinated nerve fibers. J. Physiol. Lond., **298**: 171-184.

BROOKE, R.N.L., J.D.C. DOWNER y T.P.S. POWELL (1965): Centrifugal fibers to the retina in the monkey and cat. Nature, **207**: 1365-1367.

BROSTOFF, S.W. y E.H. EYLAR (1972): The proposed amino acid sequence of the P1 protein of rabbit sciatic nerve myelin. Arch. Biochem Biophys., **153**: 590-598.

BROSTOFF, S.W., Y.A. KARKHANIS, D.J. CARLO, W. REUTER y E.H. EYLAR (1975): Insolation and partial characterization of the majer proteins of rabbit sciatic nerve myelin. Brain Res., **86**: 449-458.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

BROSTOFF, S.W., H. SACKS y C. DI PAOLA (1975): The P2 protein of bovine root myelin: partial chemicel characterization. J. Neurochem., **24**: 289-294.

BROUWER, G., W.P.C. ZEEMAN y D.W. MOLOCK HOUWER (1923): Experimentell-anatomische untersuchungen über die projektion der retina anf die primären opticcuszentien schweiz. Arch. Neur. Psychiat., **13**: 118-137.

BUNGE, M.B., R.P. BUNGE y H. RIS (1961): Ultrastructural study of temyelination in an experimentel lesion in adult cat spinel cord. J. Biophys Biochem. Cytol., **10**: 67-94.

BUNGE, R.M., y P.M. GLASS (1965): Some observations on myelin-glial relationships and on the etiology of the cerebrospinal fluid exchange lesion. Ann. N.Y. Acad. Sc., **122**: 15-28.

BUNGE, M.B., R.P. BUNGE y G.D. PAPPAS (1962): Electron microscopic demostration of connections between glia and myelin sheaths in the deveoloping mammalian central nervous system. J. Cell. Biol., **12**: 448-453.

BUNGE, R. y P.M. GLASS (1965): Some observations on myelin-glial relation ships and on the etiology of the cerebruspinal fluid exchange lesion. Ann. New York Acad. Scienc., **122**: 15-28.

BUNT, S.N. y R.D. LUND (1981): Development of a trasient retino-retinal pathway in hooded albino rats. Brain Res, **211**: 399-404.

BUNT, S.M. y T.J. HORDER (1983): Evidence for an ordely arrangement of optic axons within the optic nerves of the major nonmammalian vertebrate classes. J. Comp. Neurol., **213**: 94-114.

CAJAL, S.R. (1892): The Structure of the retina. (Trans. S.A. thorpe and M. GLICKSTEIN, 1972). Springfiel: Chatles C. Thomas.

CAJAL, S.R. (1892): Die retina der Wirbeltiere, Verlindung vint de un verf, zusammerigeslellt, ubersetzt umb mit. "Einteitung versehen von R. Greeff", 168 (Bergmann, Wiesbaden).

CALEY, A.W. y A.S. MAXWELL (1968): An electron microscopic study of the neuroglia during postnatal development of the rat cerebrum. J. Comp. Neurol., **133**: 45-69.

CANCILLA, P.A., R.N. BAKER, P.S. POLLOCK y S.P. FOMMES (1972): The reaction of the central nervous system to exogenous protein. Lab. Invest., **26**: 376-383.

CARNEGI, P.R. y P.R. DUNKLEY (1975): Basic proteins of central and peripheural nervous system myelin. Adv. Neurochem., **1**: 95-135.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

CARNEGIE, P.R. y W.J. MOORE (1980): Myelin basic protein. "Proteins of the nervous System". 2ª Edit.

CARONI P. y M. E. SCHWAB (1989): Condistribution of neurite growth inhibitors and oligodendrocytes in rat CNS: Appearance follows nerve fiber growth and precedes myelination. Develop. Biol., **136**: 287-295.

CULLEN, M.J. y H. F. WBSTER (1989): Inhibition of protein synthesis during CNS myelination produces focal acumulations of membrane vesicles in oligodendrocytes. J. Neurocytol., **18**:763-774.

CHALUPA, L.M. y R.W. WILLIAMS (1984): Prenatal development and reorganization in the visual system of the cat. J. Stone, B. Dreher y D.H. Rapaport (Eds). "Development of visual pathways in Mammaly". New York.

CHANG, H.T. (1952): Functional organization of central visual pathways. Res. Publ. Axxoc. Res. Nerv. Munt. Dis., **30**: 430-453.

CHANG, H.T. (1956): Fiber groups in the primary optic pathway of the cat. J. Neurophysiol., **19**: 224-231.

CHIU, S.Y., J.M. RITCHIE, R.B. ROGART y D. STAGG (1979): A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve. J. Physiol., Lond., **292**: 149-166.

CHIU, S.Y. y J.M. RITCHIE (1981): Evidence for the presence of potassium channels in the internodal region of acutely demyelinated mammalian signle nerve fibers. J. Physiol., Lond., **313**: 415-437.

CHIU, S.Y., F. CH. WILLIA, T. NORTON y K.L. FIELDS (1981): The Cytoskeleton of primary astrocites in culture contains actin, glial fibrillary acid protein, and the fibroblast-type filament protein, vimentin. J.Neurochem., **37**: 147-155.

CHIU, S.Y. y J.M. RITCHIE (1982): Evidence for the presence of potassium channels in the internode of fros myelinated nerve fibers. J. Physiol., Lond., **322**: 485-501.

CHIU, S.Y. y J.M. RITCHIE (1984): On the physiological role of internodal potassium channels and the security of conduction in myelinated nerve fibers. Proc. R. Soc., Lond., **B.220**: 415-422.

CIMA, C. y PHILIP GRANT (1982): Development of the optic nerve in Xenopus laecis. I. Early development and organization. J. Embryol. Esp. Morph., **72**: 225-249.

CLAUS, M. y A. BISCHOFF (1975): Oligoderedioglial Cell development in yimpy mice and controls. An electron-microscopic study in the optic nerve. J. Neurol. Scienc., **26**: 517-528.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

CLOS, J. y J. LEGRAND (1970): Influence de la deficience thyroidienne et de la sous alimentation sur la croissance et la myelinisation des fibres nerveuses de la muelle cervicale et du nerf sciatique chez le jeune rat blanc. Etude au microscope electronique. Brain Res, **22**: 285-297.

COHEN, A.I. (1967): Ultrastructural aspects of the human optic nerve. Inv. Ophthal., **6**: 294.

COHEN, P. (1982): The role of protein phosphorylation in neural and hormonal control of cellular activity. Nature, **296**: 613-620.

COLES, J.A. y R.K. ORKANEL (1985): Changes in sodimne activity during light stimulation in photoreceptors, glia and extracellular space in drone retina. J. Phisiol., **362**: 415-435.

CONE, W. y J.A. MACMILLAN (1932): The optic nerve an papilla. "Cytology an cellular Pathology of the nervous Systeme". Vol. II, (Edited by Penfield), New York, Hoeber.

COOK, R.D. (1974): Observations on glial cells within myelin sheats in degenerating optic nerves. J. Neurocytol., **9**: 737-751.

COOK, R.D. y H.M. WISNIEWSKI (1973): The role of oligodendroglia and astroglia in Wallerian degeneration of the optic nerve. Brain Res., **61**: 191-206.

COOK, R., B. GHATTI y H. WISNIEWSKI (1947): The pattern of Wallerian degeneration in the optic nerve of newborn Kittens. An ultrastructural study. Brain Res., **75**: 261-275.

COOPER, M.L. y J.D. PETTIGREW (1979 a): The reinothalamic pathways in Siamese cats. J. Comp. Neurol., **187**: 313-348.

COWAN, W.M. (1973): Neuronal death as a regulative mechanism in the control of cell number of the nervous system. Development and Agin in the nervous System.p.p. 19-41. Academic Press. (New York).

CREEL, D.J. y C.L. SHERIDAN (1966): Monocular acquisition and interocular transfer in albino rats with unilateral striate ablations. Phychonom Sc., **6**: 89-90.

CREEL, D.J. (1971 a): Visual system anomaly associated with albinism in the cat. Nature, **231**: 465-466.

CREEL, D.J. (1971 b): Ipsi and contralateral visualles evoked responses in the cat: strains compared. J. Comp. Physiol., **77**: 161-165.

CREEL, D.J. y R.A. GIOLLI (1972): Retinogeniculostriate projections in guinea pigs: albino and pigmented strains compared.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Exp. Neur., 36: 411-425.

CREEL, D.J. y R.A. GIOLLI (1974): Organization of primary optic projections in heterochromic rats. Soc. Neurosc. Abstr., 4:145.

CREEL, D.J. y R.D. GIOLLI (1976) Retinogeniculate projections in albino and oculary hipopigmented rats. J. Comp. Neurol., 166(4): 445-456.

CREEL, D.J., F.E. O'DONELL y C.J. WITKIP (1978): Visual system anomalies in human ocular albinos. Science, 201: 931-933.

CRESPO, D., D.M. DENNIS, OOLEARY y W. MAXWEL COWAN (1985): Changes in the number of optic nerve fibers during late prenatal and posnatal development in the albino rat. Dev. Brain Res., 19: 129-134.

CUENCA, N, E. FERNANDEZ, J. DE JUAN, J. CARRERES y C. IÑIGUEZ (1987): Postnatal development of microtubules and neurofilaments in the rat optic nerve: A quantitative study. J. Comp.Neurol. 263: 613-617.

CUNNINGHAM, T.J. y R.D. LUND (1971): Laminar pattern in dorsal division of the lateral geniculate nucleus of the rat. Brain Res, 34: 394-398.

CUNNINGHAM, T.J. (1982): Naturally ocuring neuron death and its regulation by developing neural pathaways. Rev. Cytol., 74: 163-185.

DAVIES, P.F. y JUCZERA (1981): Endocytic vesicles and suriace invaginations in cultured vascular endothelium: A morphometric comparision. J. Histochem Cytochem., 29: 1437-1441.

DAVISON, A.N. y M.L. CUZNER (1977): Inimunochemistry and biochemistry of myelin. British Medical Bulletin. 33: 60-66.

DAWSON, G., S.M. KERNES, R.J. MILLER y B. WARNER (1978): Evidence for noninvolvement of cerebroside sulfate in opiate receptor. J. Biol. Chem., 253: 7999-8007.

DENIS, S.G. (1980): Peptido opiate receptors and cerebroside sulfate: a hypothesis. Prog. Neuro-psychopharmacol., 4: 111-122.

DEMPSEY y LUSE (1958): Fine structure of the neuropil in relation to neuroglial cells. "Biology of Neuroglia". W.F. Windel. Ed. CC. Thomas Springfield III: 99-108.

DIMPFEL, W., J.H. NEALE y E- HABERMANN (1975): I. Labeled tetanus toxin as a neuronal marker in tissue cultures derived from embryonic C.N.S. Exp. Pathol. Pharmakol, 290: 329-333.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

DOBBING, J. (1968): Vulnerable periods in developing brain in applied neurochemistry. pp. 287-316. Eds. Philadelphia, F.A. Davis Co.

DOWLING, J.E. y W.M. COWAN (1966): An electron microscope study of normal and degenerating centrifugal fiber terminals in the pigeon retina. Z. Zellforsch., **71**: 14-28.

DUBOIS-DALCQ, M., T. BEHAR, L. HUDSON y R.A. LAZZARINI (1986): Emergence of three myelin proteins in oligodendrocytes cultured without neurons. J. cell Biol. **102**: 384-392.

DUNCAN, D. (1934): A relationship between axone diameter and myelination as determined by measurement of myelinated spinal root fibers. J. Comp. Neurol., **60**: 437-471.

DRAGER, V.C. y F.J. OLSEN (1980): Origens of crossed and uncrossed retinal projections in pigmented and albino mice. J. Comp.Neurol., **191**: 383-412.

DREYER, F., K. PEPER, K. AKERT, C. SANDRI y H. MOOR (1973): Ultrastructure of the "active zone" in the frog neuromuscular junction. Brain Research., **62**: 373-380.

DUKE-ELDER, SIR S., y C. COOK (1963): System of Opthalmology. Vol. III. part. I. Embriology London. Henry Kimpton.

EASTER, S.S., A.C. RUSOFF y P.E. KISH (1981): The growth and organization of the optic nerve and tract in juvenile and adult goldfish. J. Neuros., **1**: 793-811.

EHRLICH, D. (1985): The effects of binocular and monocular occlusion on the number of optic nerve axons containing degenerative organelles. Neurosc.lett., **54**: 351-356.

EHRLICH, D. y D. MILLS (1985): Evidence for self-absorption of terminals by developing axons of retinal ganglion cells in the chick. Develop. Brain Res. **17**: 285-289.

ENG, L.F. (1979): Reply to the comments of Bignami and Dahl. J. Histochem Cytochem, **27**: 694-696.

ENROTH-CUGELL, C. y J.G. ROBSON (1966): The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. J. Physiol. (Lond) **187**: 517-552.

FARQUAMAR y HARTMANN (1957): Neuroglial structure and relationships as vealed by electron microscopy. J. Neuropathol Exp. Neurol., **16**: 18-39.

FARREL, C.R., P.A. STEWART, C.L. FARREL y R.F. DEL MAESTRO (1987): Pericytes in human cerebral microvasculature. Anat.Record., **218**: 466-469.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FIGLEWICZ, D.A., R.H. QUARLES, D. JOHNSON, G.R. BARBARASH y N.H. STRENBERGER (1981): Biochemical demostration of the myelin-associated glycorpotein in the peripheral nervous system. J. Neurochem., **37**: 749-758.

FORRESTER, H. y D. PETERS (1967): Nerve fibers in optic nerve of rat. Nature, **214**: 245-247.

FOSTER, R.E., B.W. CONNORS y S.G. WAXMAN (1982): Rat optic nerve: Electrophysiological, pharmacological and anatomical studies during development. Develop. Brain Res. **3**: 371-386.

FRANÇOIS, J. y A. NEETENS (1954): Vascularization of the optic pathway: I. Lamina cribosa and optic nerve. Brit. J. Ophthalmol., **38**: 472-488.

FRANÇCOIS, J. y A. NEETENS (1969): Physioanatomy of the axial vascularization of the optic nerve. Doc. Ophthalmol., **26**: 38.

FRENCH-CONSTANT y C.R. MARTIN (1986): Proliferating bipotential glial progenitor cells in adult rat optic nerve. Nature, **319**: 499-502.

FRENCH-CONSTANT, R.J. MILLER, J. F. BURNE y C.R. MARTIN. (1988): Evidence that migratory oligodendrocyte-type-II astrocyte (02A) progenitor cells are kept out of the rata retina bya barrier at the eye-end of the optic nerve. J.Neurocytol., **17**: 13-25.

FRIEDE, R.L. y T. SAMORAJSKI (1968): Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. A quantitative electron microscopic, histochemical and radioautographic study. J. Neuropathol. Exp. Neur., **27**: 546-570.

FRIEDE, R.L. (1986): Relation between Myelin Sheath thickness, internode geometry and sheath resistance. Exp. Neurol., **92**: 234-247.

FRIEDE R.L., J. BRZOSKA y U. HARTMANN (1985): Changes in myelin sheath thickness and internode geometry in the rabbit phrenic nerve during growth. J. Anat., **143**: 103-113.

FRIEND, D.S. y M.G. FARQUHAR (1967): Functions of coated vesicles during protein absorption in the rat vas deferens. J. Cell Biol., **36**: 357-376.

FUJIMOTO, E., A. MIKI y H. MIZOGUTI (1987): Histochemical studies of the differentiation of microglial cells in the cerebral hemispheres of chick embryos and chicks. Histochemistry, 209-216.

FUKUDA, Y., T. SUGIMOTO y T. SHIROKAWA (1982): Strain differences in quantitative analysis of the rat optic nerve. Exp. Neurol., **75**: 525-532.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FUKUKITA, K. (1978): Studies on the organization ov rabbit's optic nerve fibers. Part. 2: Ultrastructure of Ranvier's node and its features as compared with the unmyelinated fiber. Folia Ophtalmol. J. Pn., **29/9**: 1452-1459.

FULCRAND, J., J. VALAT y A. PRIVAT (1982): Gliose de myelinistion et glioses reactionnalles au cours du developpment du nerf optique chez le rat. Nutr. Develop., **22(B)**: 171-178.

FULTON, D.B., D.M. ALBERT y J.L. CRAFT (1978): Human albinism. Light and electron microscopy study. Arch. Ophthalmol., **96**: 305-310.

FUNCH, P.G. y D.S. FABER (1984): Measurement of myelin sheath resistances: Implications for axonal conduction and pathophysiology. Science, **225**: 538-540.

GABELLA, G. (1971): Caveolae intracellulares and sarcoplasmia reticulum in smooth muscle. J. Cell Sci., **8**: 601-609.

GABELLA, G. (1973): Cellular structures and electrophysiological behavior. Fine structure of smooth muscle. Philos Trans. R. Soc. London (Biol.), **265**: 7-16.

GABELLA, G. (1976 a): The structure of smooth muscles of the eye and the intestine. "Physiology of smooth muscle".pp. 265-277. E. Bulbring and f. Shube. Eds., Raven Press. New York.

GABELLA, G. (1976 b): Quantitative morphological study of smooth muscle cells of the guinea pig teanic coli. Cell tis. Res., **170**: 161-186.

GABELLA, G. (1978): In-picketings of the cell membrene (caveolae) in the rat myocardium. J. Ultrastruct. Res., **65**: 135-147.

GABELLA, G. (1979): Smooth muscle cell junctions and structural aspects of contraction. Br. Medic. Bull., **35**: 213-218.

GABELLA, G. y BLUNDELL (1978): Effects of stratch and contraction on caveolae of smooth muscle cells. Guinea pig taenic coli. Cell tiss. Res., **190**: 255-271.

GALILEO, D.S., E. GRAY, G.C. OWENS, J. MAJORS y J.R. SANES (1990): Neurons and glia arise from a common progenitor in chicken optic tectum: demonstration with two retroviruses and cell typespecific antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci., **87**: 458-462.

GAZE, R.M. y Y. PETERS (1961): The development, structure and composition of the optic nerve of Wenopus Laevis. J. Exp. Physiol., **46**: 299-309.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

GILARY, H.L. y R.W. GILLARY (1979): Ultrastructural features of the retina and Optic nerve of Strombus luhuanus, a Marine Gastropod. J. Morphol., **159(1)**: 89-116.

GIOLLI, R.A. y D.J. CREEL (1973): The primary optic projections in pigmented and albino guinea pigs: An experimentel degeneration study. Brain Res., **455**: 25-39.

GIOLLI, R.A. y D.J. CREEL (1974): Inheritance and variability of the or anization of the retinogeniculate projections in pigmented and albino rats. Brain Res., **78**: 335-339.

GIOLLI, R.A. y M.D. GUTHTIE (1969): The primary optic projections in the rabbit. An experimental degeneration study. J. Comp. Neurol., **136**: 99-126.

GIULIAN, D., R.L. DULEN, T.J. BAKER y Y. TOMOZAWA (1986): Brain Peptides and glial growth. I. Glia-promoting factors as regulators of gliogenesis in the developing and in cured Central nervous system. J. cell Biol., **102**: 803-811.

GIULIAN, D. y D.G. YOUNG (1986): Brain peptides and glial growth. II. Identification of cell that secrete glia-promoting factors. J. cell Biol., **102**: 812-820.

GLUCKSMANN, A. (1965): Cell death in normal development. Arch. Biol., **76**: 419-437.

GONZALEZ-VALVERDE, P., J.M. RIVERA, C. AGUIRRE, M.C. PIZARRO y M.C. DE LA HOZ (1979): Estudio cuantitativo de la mielinización del nervio óptico de la rata durante el desarrollo post-natal-.Anal. Anat., **28 (75)**: 565-576.

GONZALEZ-VALVERDE, P., C. AGUIRRE, M.C. PIZARRO y J.I. PERAL (1979): Presencia de cilios simples durante la gliogénesis del nervio óptico de la rata. Anal.Anat. **27**: 557-564.

GONZALEZ-VALVERDE P., J.M. RIVERA, C. AGUIRRE, M.C. PIZARRO y M.C. CAVADA (1979): Estudio cuantitativo de los diferentes tipos celulares durante el desarrollo del nervio óptico de la rata. Anal.Anat. **28(74)**: 389-394.

GONZALEZ-VALVERDE P., C. AGUIRRE, M.C. PIZARRO, J.I. PERAL y G. BAUTISTA HARRIS (1980): Estudio de la gliogénesis en el nervio óptico de la rata. Anal.Anat. **29(76)**: 41-51.

GREENE, E.C. (1963): Circulatory sistem. Anatomy of the Rat. pp. 177-336. Hafner Publishing Company, New York.

GREENFIELDS, S., S. BROSTOFF, E.H. EYLAR y P. MORELL (1973): Protein composition of myelin of the peripheral nervous system. J. Neurochem., **20**: 1207-1216.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

GUELDNER, F.H. y FUGHAM C.A. (1979): Plasticety in synaptic appositions of optic nerve afferents underdiflerent lighting conditions. Neurosci. Lett., **14, 2-3**: 235-240.

GUILIAN A., V. IWANI y H. STUKENBROCK (1985): The response of optic tract glia during regeneration of the goldfish visual sistem. I. Biosyntetic activiti within different glial population after transection of retinal ganglion cell axons. Brain Research., **339**: 87-96.

GUILLERY, R.W. (1969): An abnormal retinogeniculate projection in siamese cats. Brain Res., **14**: 79-741.

GUILLERY, R.W. (1971): An abnormal retinogeniculate projection in the albino ferret. (Mustela furo). Brain Res., **33**: 482-485.

GUILLERY, R.W. y J. KAAS. (1971): A study of normal and congenitally abnormal retinogeniculate projections in cats. J. Comp. Neurol., **143**: 73-100.

GUILLERY, R.W. y J.H. KAAS (1973): Genetic abnormality of the visual pathways in a white tiger. Science, **180**: 1287-1289.

GUILLERY, R.W., G.L. SCOTT, B.M. CATTANACH y M.S. DEOL (1973): Genetic mechanisms determining the central visual patways of mice. Science, **179**: 1014-1016.

GUILLERY, R.W., A.N. OLORO y C.J. WITKOP, Jr. (1975): Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. Brain Res., **96**: 373-377.

GUILLERY, R.W. (1982): The arrangement of axons according to fiber diameter in the optic tract of the cat. J.Neurosc. **2(6)**: 714-721.

GUILLERY, R.W., E.H. POLLEY y F. TORREALBA (1982): The arrangement of axons according to fiber diameter in the optic tract of the cat. J.Neurosc. **2(6)**: 714-721.

GUILLERY, R.W. y C. WALSH (1987): Changing glial organization. Relates to changin fiber order in the developing optic nerve of ferrets. J. Comp. Neurol., **265**: 203-217.

GUY J.E., A. ELLIS., K. KELLY y M. HOPE (1989): Spectro of gratio, myelin sheath thickness, and axon and fiber diameter in the ginea pig optic nerve. J. Compar. Neurol., **287**: 446-454.

HALL, S.M. y P.L. WILLIANS (1971): The distribution of election-dense tracers in peupheral nerve fibers. J. Cell. Sci., **8**: 541-555.

HAMBURGER, V. y R.W. OPPENHEIM (1982): Naturally occuring neuronal death in vertebrates. Neurosci. Comet., **1**: 39-55.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

HANSSON, G.C., C. HEILBRONN, K.A. KARLSSON y B.F. SAMUELSSON (1979): The lipid compositon of the electric organ of the ray. Torpedo marmorata, with specific reference to sulfatides and Na^+ /K^+ ATPase. J. Lipid Res., **20**: 509-518.

HANSON, G.R. y L.M. PARTLOW (1980): A. Comparison of two factors affecting the proliferation of nonneuronal (glial) cells in vitro. Brain Res., **192**: 371-381.

HENDELMAN, W.J., M. DESAVIGNY y K.C. MARSHALL (1985): Growth and myelination of explant cultures in defined medium. Vitro Cell. Develp. Biol. **21(2)**, 120-125.

HERTZ, L. (1981): Functional interactions between astrocytes and neurons. Glia Neuronal Cell Biol. Edit. S. Fedoroff, 45-58.

HERRERO, J. (1977): Modelo para evaluar la actividad micropinocitica. 1) Su aplicación a los capilares del nervio óptico de la rata. Morfol. Nor. Patol. **1(3)**, 33-40.

HERRERO, J., A. CORTEJOSO, A. MOREDA y F. ARMERO (1978): Estudio morfológico de la vascularización del nervio óptico de la rata. Morf. Nor. Patol. **2**: 187-200.

HILDEBRAND, C., S RHEMAL y S.G. WAXMAN (1985): Axo-glial relationsin the retina-optic nerve junctin of the adult rat: electron microscopic observations. J.Neurocytol., **14**: 597-617.

HILDEBRAND, C., y S.G. WAXMAN (1983): Regional mode-like membrane specializations in non-myelinated axons of rat retinal nerve fibers layer. Brain Research., **258**: 23-32.

HILDEBRAND, C. y S.G. WAXMAN (1984): Postnatal differentiation of rat optic nerve fibers: Electron microscopic observations on the development of nodes of Renvier and axoglial relations. J. Comp. Neurol., **224**: 25-37.

HIRANO, A. (1983): Reaction of the periaxonal space to some pathologial processes. Pros. Neuropathol., **5**: 99-112.

HIROSE, G. y H.B. HORMAN (1973): Maturation of Oligodendroglia and Mielinogenesis in rat optic nerve: A quantitative Histochemical study. J. Comp. Neurol., **152**: 201-210.

HOKOC, J.N. y E. OSWALDO-CRUZ (1978): Quantitative analysis of the Opossum's optic nerve: An electron microscope study. J. Compar. Neurol. **178(6)**: 773-782.

HORACKOVA, M., W. NONNER y R. STAMPHLI (1968): Action potentials and voltage clamp currents of single rat Renvier nodes. Proc. Int. Union Physiol Sci., **7**: 198-200.

HORDER, T.J. y K.D.C. MARTIN (1978): Morphogenetics as an alternative to chemospecificity in the formation of nerve connec-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tions. pp. 215-358. A.S. Curtis Edit. Cell-Cell Recognition. Cambridge. Univ. Press.

HORSBURGH. G.M. y D.J. SEFTON (1986): The early development of the optic nerve and Chiasm in Embryonic rat. J. Comp. Neurol., **243**: 547-560.

HUGHES, A y H. WASSLE (1976): The cat optic nerve: fiber total count and diameter spectrum. J. Comp. Neurol., **169**: 171-184.

HUGHES, A. (1977): The pigmented rat optic nerve. Fibre count and fibre diameter spectrum. J. Comp. Neurol., **176**: 263-268.

IAMAMOTO, K. y C.P. LEBLOND (1978): Radioantographic investigation of gliogenesis in the corpus callosum of young rats. I sequential chenges in oligodendrocytes. J. Comp. Neurol., **180**: 313-334.

ILLING, R. y H. WASSLE (1981): The retinal projection to the thalamus in the cat: A quantitative investigation and a comparison with the retinotectal pathway. J. Comp. Neurol., **202**: 265-285.

INNOCENTI, G.M., L. LIORE, y R. CAMINITI (1977): Exuberant projection into the corpus callosum from the visual cortex of newborn cats. Neurosci. Lett., **4**: 237-242.

INNOCENTI, G.M., S. CLARKES y H. KOPPEL (1983): Transitory Macrophages in the White Matter of the developing Visual cortex I. Light and electron microscopic characteristics and distribution. Dev. Braim Res., **11**: 39-53.

INNOCENTI, G.M. S. CLARKE y H. KOPPEL (1983): Transitory Macrophages in the White Matter of the developing Visual cortex II. Development and Relations with axonal pathways. Dev. Brain Res., **11**: 55-56.

INOUE, Y. (1976): The gliarchitectonics of the Rhesus Monkey optic nerve (Electron Microscopic study). Folia Anat. Jap. **53(1)**: 45-76.

INOUE, Y., Y. NISHIMURA., S. YOSHIMIRO., S. NAKAGAWA y K SHIMAI (1976): The gliarchitectonics of the chicken optic nerve.golgi study and electron microscopy. Okaj. Folic Anat.Jap., **(52)5**: 249-272.

INOUE, Y., Y. SUGIHARA, Y. NISHIMURA y K. SHIMAI (1980): Atypical neural sheaths formed by Müllh cells in Chicken retina. Okaj. Folia Anat. Jap., **57(2-3)**:79-88.

ISHAQUE, A., T. HORMANU y E.H. EYLAR (1982): The complete amino acid sequence of the rabbit P2 protein. J. Biol. Chem., **257**: 592-595.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

IVY, G.O. y H.P. KILLACKEY (1978): Trasient populations of glial cells in developing rat telencephalon revealed by horseradish peroxidase. Brain Research., **158**: 213-218.

JANZER, R.C. y M.C. RAFF (1987): Astrocytes induce blood brain barrier properties in endothelial cell. Nature **325**: 253-257.

JEYNES, B. (1985): Reactions of granular pericytes in a rabbit cerebrovascular ischemia model. Strece, **16**: 121-125.

KADHIM, H.J., D.C.H. JEAN-FRANCOIS GADISSEUX y P. EURARD (1988): Topographical and citological evolution of the glial phase during prenatal development of the human brain: Histochemical and electron microscopic study. J. Neurophatol. Exp. Neurol. **47(2)**: 166-188.

KALINA, A.V. (1974): Classification of frog retina neurons by their quantitative characteristics. Vision Res., **14**: 1305-1316.

KAN, F. y L. McALISTER (1985): Co-culture study of rat neuron-glial interaccion evidence of neuronal influence on myelination. Neurosci. Lett., **59**: 111-116.

KELLY, J.P. y C.D. GILBERT (1975): The proyections of defferent morphological types of gauglion cells in the cat retina. J. Comp. Neurol., **163**: 65-80.

KERSHMAN, J. (1939): Genesis of microglia in the human brain. Arch. Neurol. Psychiat., **41**: 24-50.

KIERNAN, J.A. (1985): Axonal and vascular changes following injury to the rat's optic nerve. J. Anat., **141**: 139-154.

KILLACKEY, M.B. (1984): Glia and the elimination of transient cortical projections. Trends Neurosci. **7(1)**: 225-226.

KIMELBERG, H.K. y M.D. NORENBERG (1989): Astrocytes. Scien. Amer. April. 44-52.

KIMMEL, C.B. (1972). Mauthner axons in living fish larvae. Deul. Biol., **27**: 272-275.

KING, J.S. (1968): A light and electron microscopic study of perineuronal glial cells and processes in the rabbit neocortex. Anat. Rec., **161**: 111-124.

KINNEY, H.C., B.A. BRODY, S. KLOMAN y F.H. GILLES (1988): Sequence of central nervous system myeliniation in human infancy. J. Neuropathol. Exp. Neurol. **47(3)**: 217-234.

KIRBI, M.D., L. CLIFF-FORSBERG, P.D. WILSON y S.C. RAPISARDI (1982): Quantitative analysis of the optic nerve of the North American opossum (Didelphis Virginia): An electron Microscopic Study. J. Compar. Neurol., **211**: 318-327.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

KITAMURA, K., M. SUZUKI, S. SUZUKI y K. UYEMURA (1980): The complete amino acid sequence of the P2 Protein in vobine peripheral nerve myelin. FEBS Lett., **115**: 27-30.

KLEMM, H. (1970): Das perineurium als diffusionsbarriere gegenuber peroxydase vei epi-und endoneuraler applikation. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., **108**: 431-445.

KONAT, G. (1981): Intracellular translocation of newly synthetized myelin proteins in the rat brain stem slices. Expl. Neurol., **73**: 254-266.

KRUGER y MAXWELL (1966): Electron microscopy of oligodendrocytes in normal rat cerebrum. Am. J. Anat., **118**: 411-436.

KRYSPIN, E (1943): Beiträge zur morphologie des glia in Nisslbilde. Z. Anat. Entwick., **112**: 389-416.

KUWABARA, T. (1975): Development of the optic nerve of the rat. Invest. Ophthalmol. **14(10)**: 732-745.

LAEMLE, C.K. y A.R. LABRIOLA (1982): Retinocollicular projections in the neonatal rat: An anatomical basis for plasticity. Dev. Brain Res., **3**: 317-322.

LAND, P.W. y R.D. LUND (1979): Development of the rat's uncrossed retinotectal pathway and its relation to plasticity studies. Science. **205**: 698-700.

LANGAN, T. y J.J. VOLPE (1987): Oligodendrogial differentiation in glial primary cultures: Requirement for Mavalonate. J. Neurochem., Vol48, **6**: 1894-1808.

LASHLEY, K.S. (1934): The mechanism of vision. VII The projections of the retina upon the primary optic centers in the rat. J. Comp. Neurol., **59**: 341-373.

LEE, J.C. (1982): Anatomy of the blood brain barrier under normal and pathological conditions. "Histology and Histopathology of the Nervous System", Vol 1, Edit. W. Haymaker and R.D. Adams.

LEGRAND, J. (1980): Effect of thyroid hormone on brain development, with particular emphasis on glial cells and myelination. Dev. Neurosci., **9**: 279-292.

LENNIE, P. (1989): Parallel visual pathways: A review. Vision Res., **20**: 561-594.

LEVI, G., F. ALOISI y G.P. WILKIN (1987): Differentiation of cerebellar bipotential glial precursors into oligodendrocytes in primary culture: Developmental profile of surface antigens and mitotic activity. J. Neurosci. Res., **18**: 407-417.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

LEVINE, R.L. y R.Y.S. LO (1982): The miswired goldfish brain: Long-Term persistence and transience of retinal projections following tectal lobe removal. Brain Res., **242**: 11-18.

LIEBER, L.S., R. ZAND y W.D.P. PHILLIPS (1975): Solution Behavior, circular dichroism and 220 MHzPMR studies of the bovine myelin basic protein. Biochim. et Biophy., **405**: 27-39.

LIM, R. y J.F. MILLER (1984): An improved procedure for the Isolation of glia Maturation factor. J. Cell. Physiol., **119**: 255-259.

LIM, R., J.F. MILLER, D.J. HICKLIN y A.A. ANDRESEN (1985): Purification of Bovine glia maturation factor and Characterization with monodonal antibody. Biochemis., **24**: 8070-8074.

LIM, R., D.J. HICKLIN, T.C. RYKEN y R.F. MILLER (1987): Endogenous immunoreactive glia maturation factor-like molecule in astrocytes and glioma cells. Develop. Brain Res., **33**: 49-57.

LING, E.A. (1976): Study in the changes of the proportion and numbers of the various glial cell types in the spinal cord of neonatal and young adult rat. Ac. Anat., **96**: 188-195.

LING, E.A., C.P. LEBROND (1973): Investigation of glial cells in semithin sections. II variation with age in the numbers of the various glial cell types in rat cortex and corpus callosum. J. Comp. Neurol., **149**: 73-82.

LING, E.A. (1978): Some aspects of am oeboid microglia in the corpus callosum and neighbouring regions of neonatal rats. J. Anat., **121**: 29-45.

LING WONG, S.L., P.Y. PAULINE y T.Y. DAVID (1979): Comparative ultrastructural study of the optic nerves and visual cortices of young (2,5 months) and old (17 months) mice. Ac. Anat., **105**: 426-430.

LING T., J. MITROFANIS y J. STONE (1989): Origen of retinal astrocytes in the rat: Evidence of migration from the optic nerve. J. Compar. Neurol., **286**: 345-352.

LISSL, L. y J.R. WOLTER (1956): Zur Innervation der blutgefäbe des menschlichen Sehnerven. Klin. Monctbl. Augenheilk, **129**: 739-762.

LONDON, Y., R.A. DEMEL, W.G.M. GERUTS VON KESSEL, F.G.A. VOSSENBERG y L.L.M. VAN DEENEN (1973): The protection of a myelin basic protein aganist the action of proteolytic enzymes after interaction of the protein with lipids of the air-water interfase. Bio. Biophy. Ac., **311**: 520-530.

LUND, R.D. (1965): Uncrossed visual pathways in hooded and albino rats. Science, **149**: 1506-1509.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

LUND, R.D., J.S. LUND y R.P. WISE (1974): The organization of the retinal projection of the dorsal lateral geniculate nucleus in the pigmented and albino rats. J. Comp. Neurol., **158**: 383-404.

LUND, R.D., V.H. PERRY y C.F. LAGENAUR (1986): Cell surface changes in the developing optic nerve of Mice. J. Comp. Neurol., **247**: 439-446.

LUSE, S.A. (1956): Formation of myelin in the central nervous system of mice and rats and studied with the electron microscope. J. Biophys. Biochem. Cytol., **2**: 777-784.

MALMFORS, T. (1963): Electron microscopic description of the glial cells in the nervous opticus in mice. J. Ultr. Res., **8**: 193-203.

MALLAT, m. y B. CHAMAK (1989): Lineage relationship between oligodendrocytes and brain macrophages. Neurosci. Lett., **99**: 12-17.

MARTENSON, R.E. (1980): Myelin basic protein. What does it do? Biochem. Brain, **7**: 49-79.

MASSA, P.T. (1982): Plasmalemmal vesicles (Caveolae) of fibrous astrocytes of the cat optic nerve. Am. J. Anat., **165**: 69-81.

MATERSON, R.E., M.J. LAW y G.E. DIEBLER (1983): Identification of multiple in vivo phosphorylation sites in rabbit myelin basis protein. J. Biol. Chem., **258**: 930-937.

MATO, M. y S. OOKAWARA (1981): Influences of age and vasopresson on the uptake capacity of fluorescent granular preithelial cells (FGP) of small cerebral vessels of the rat. Am. J. Anat., **162**: 45-53.

MATSUYAMA, M. (1967): Existence of centrifugal nerve fiber in the retina. Jahresbericht Kurahiki Zentral Hospital, **36**: 1-14.

MATTHEWS, M.A. y D. DUNCAN (1971): A quantitative study of morphological changes accompanying the initiation and progress on myelin production in the dorsal juniculus of the rat sipinal cord. J.Comp. Neurol., **142**: 1-22.

MATURANA, H.R. (1969): The fine anatomy of the optic nerve of anurang. An electron microscopic study. J. Biphys Biochem. Citol., **7**: 107-120.

MAXWELL, D.S., y L. KRUGER (1965): The fine structure of astrocytes in the cerebral cortex and their response to focal injury produced by recoy ionising particles. J. Cell. Biol., **25**: 141-157.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

MCINTYRE, R.J., R.H. QUARLES, H. DE F. WEBSTER y R. OBRADY (1978): Isolation and characterization of myelin related membranes. J. Neurochem., **30**: 991-1002.

MILLER, N.R. (1982 a): Optic atrophy. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology., **7**: 329-342.

MILLER, R.G., S. DAVID, R. PATEL. E.R. DBNEY y M.C. RAFF. (1983):
A. Quantitative inmunohistochemical study of Macroglial Cell development in the rat optic nerve: In vivo evidence for two distinat astrocyte lineages. Develop. Biol., **111**: 35-41.

MILLER, R.H., y M.C. RAFF (1984): Fibrous and protoplasmic astrocytes are biochemically and developmentally distinct. J. Neurosci. **4**: 585-592.

MILLER, R.H., F. CONSTANT y M.C. RAFF (1989): The macroglial Cells of the rat optic nerve. ann rev. neurosci. **12**: 517-534.

MIRSKI, R., L.M.B. WENDOM, P. BLAKK, C. STOLKIN y D. BRAY (1978): Tetanus toxin_ A cell surface marker for neurons in culture. Brain Res., **148**: 251-259.

MIRSKY, R., J. WINTER, E.R. ABNEY, R.M. PRUSS, J. GAURILOVIC y M.C. RAFF (1980): Myelin-specific proteins and glycolipids in rat Schwan cells and oligodendrocytes in culture. J. Cell Biol., **84**: 483-494.

MONAKOV, C.U. (1889): Experimentelle und pathologischana to mische untersuchungen uber die Optischen Centres und bahnen (Neve Folge). Arch. Psydriat. Nervenkr., **20**: 714-787.

MONTERO, V.M., J.F. BRUGGE y R.E. BEITEL (1968): Relation of the visual field to the lateral geniculate body of the albino rat. J. Neurophy., **31**: 221-236.

MOORE, C.L., R. KALIL y W. RICHARDS (1976): Development of myelination in Optic tract of the cat. J. Comp. Neurol., **165**: 125-136.

MOREST, D.K. (1970): The pattern of neurogenesis in the retina of the rat. Z. Anat. Entwickl-Gesch., **131**: 45-67.

MORI, S., y C.P. LEBLOND (1969): Identification of microglia in light and electron microscopy. J. Comp. Neurol., **135**:57-80.

MORI, S., y C.P. LEBLOND (1969): Electron microscopic features and proliferation of antrocytes in the corpus callosum of the rat. J. Comp. Neurol., **137**: 197-226.

MORI, S. y C.P. LEBLOND (1970): Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and a preliminar study of their proliferative activity in the corpus callosum of

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

younf rats. J. Comp. Neurol., **139**: 1-30.

MUGNANI, K.K. y F. WALBERG (1964). Ultrastructure of neuroglia. Erg. Anat. Ent. Wickl., **37**: 194-236.

MUNGNANI, K.K., O.B. SCHNAPP y V.L. FRIEDRICH Jr. (1977): Distribution of Schwann cell cytoplasm and plasmalemmal vesicles (Caveolae) in peripheral myelin sheaths. An electron microscopic study with thin sections and freeze-fracturing. J. Neurocytol., **67**: 647-668.

MUÑOZ GARCIA, D. y S.K. LUDWIN (1986): Gliogenesis in organotypic tissue culture of the spinal cord of the embryonic mouse. I. Inmunocytochemical and ultrastructural studies. J. Neurocytol., **15**: 273-290.

MUÑOZ GARIA, D. y S.K. LUDWIN (1986). Gliogenesis in organotypic tissue culture of the spinal cord of the embryonic mouse II Autoradiographic studies. J. Neurocytol., **15**: 291-302.

MURAKAMI, M. y Y. SHIMODA (1977). Identification of amacrine and ganglion cells in the carp retina. J. Physiol., **264**: 801-818.

MURRAY, N. y A.J. STECK (1984): Impulse conduction Regulates Myelin Basic Protein Phosphorylation in rat optic nerve. J. Neurochem., **43**: 243-248.

MURTHY, N.S., D.D. WOOD y M.A. MOSCARELLO (1984): X-Ray scattering studies of a model complex of lipid and basic protein of myelin. Biochem. Biophys., **769**: 493-498.

NAPOLITANO, L.M. y T.J. SCALLEN (1969): Observations on the fine structure of peripheral nerve myelin. Anat. Res., **163**: 1-6.

NARANG, H.K. (1977): Right-left asymmetry of myelin development in epiretinal portion of rabbit optic nerve. Nature, **266**: 855-856.

NAVASCUES, J., L. RODRIGUEZ-GALLARDO, G. MARTIN PARTIDO y I.S. AL- VAREZ (1985): Proliferation of glial precursors during the early development of the chick optic nerve. Anat. Embryol., **172**: 365-373.

NAVASCUES, J., G. MARTIN PARTIDO, I.S. ALVAREZ, L. RODRIGUEZ-GALLARDO y V. GARCIA MARTINEZ (1987): Glioblast migration in the optic stalk of the chick embryo. Anat. Embryol., **176**: 79-85.

NISHIMURA, Y., Y. INOUE y K. SHIMAI (1975): Glioarchitectonics of the optic nerve of Macaca mulatta. Ac. Anat Nippon, **50**: 108-121.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

NOBLE, M., y K. MURRAY (1984): Purified astrocytes promote the in vitro division of a bipotential progenitor cell. EMBO j. **3**: 2243-2247.

NORTON, W.T. (1976): Formation, structure and biochemistry of myelin. Basic Neurochemistry, 74-99. G.J. Seigel., R.S. Albers, R. Katzman y B.W. Agranoff, Edit. Little, Brown and Co. (Boston).

NORTON, W.T. (1980): Myelin enzymes: indicators of non-insulating functions. Search for the Cause of Multiple sderosis and other chronic diseases of the Central Nervous system Boese A., Edit., 64-75. Verleg Chemie, Weinheim.

OGDEN, T.E. y R.F. MILLER (1966): Studies of the optic nerve of the Rhesus monkey: Nerve fibers spectrum and physiological properties. Vision Res., **25**: 485-506.

OKIS, T. (1968): An experimentel study on the fiber connection of rabbit optic nerve. Ac. Anat. Nippon., **43**: 255-281.

O'LEARY, D., D.M. STANFIELD, y W.M. COWAN (1981): Evidence that the early postnatal restriction of the cells of origin of the callosal projection is due to the elimination of axonal collaterals rather than to the diath of neurons. Develop. Brain Res., **1**: 607-617.

OLSSON y REESE (1971): Permeability of vase nervosum and perineurium in mouse sciatia nerve studied by fluorescence and electron microscopy. J. Neurophathol. Exp. Neurol., **30**: 105-119.

OMLIN, F.X. (1982): Inumnocytochemical localization of basic Protein in Major dense line regions of central and peripheral myelin. J. Cell Biol., **95**: 242.248.

OMLIN, F.X. y J. WALDNEYER (1989): Differentiation of neuron-like cells in cultured rat optic nerves: A neuron or common neuron-glia progenitor. Develop. Biol. **133**: 247-253.

OPPENHEIM, R.W. (1981): Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective Historical review and progress report. W.M. Cowan Ed. Studies in developmental neurobiology: Essays in Hlonor of Viktor Hamburger, Oxford University Press. New York, 74-133.

ORTS LLORCA (1977): Anatomia Humana (Tomo II). 5ª Edición.

PALAY, S.L. (1958): An electron microscopical study of neuroglia. Biology of Neuroglia, F. Windle Edit., Spring-field (III): C.C. Thomas: 24-38.

PATERSON, J., A. PRIVAT, E. LING y C. LEBLOND (1973): Investigation of glial cells in semithin sections. III. Transformation

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

of subependymel cells into glial cells, as showm by radioantography after 3H-thymidine inyection into the lateral ventricle of the brain of young rats. J. Comp. Neurol., **149**: 83-102.

PATERSON, J.A. (1981): Postnatal develpment of oligodendrocytes. Vidrio E.a. Fedoroff S. Edit. Progress in clinical and biological research: Glial and Neuronal cell biology. Vol. 59A. Ar. Liss. New York.

PEICHL, L. y H. WASSLE (1979): Size, scatter and coverage of ganglion cell receptive field centres in the cat retina. J. Physiol. London, **291**: 117-141.

PELTON, E., R. GRINDELAND E. YOUNG y N. BASS (1979). Effects of immunologically induced grouth hormone deficiency on myelinogenesis in developing rat cerebrum. Neurol., **27**: 282-288.

PERACCHIA, C. (1976): Low resistance junctions in crayfish: I. Two arrays of globules in junctional membranes. J. Cell. Biol., **57**: 54-65.

PERACCHIA, C. (1976): Low resistance junctions in crayfish: II. Structural details and further evidence for intercellular channels by freezefracture and negative staining. J. Cell Biol., **57**: 66-76.

PETERS, A. (1960 a): The structure of myelin sheaths in the central nervous system of Xenopus laecis. J. Biphys. Biochem. Cytol., **7**: 121-126.

PETERS, A. (1960 b): The formation and structure of myelin sheaths in the central Nervous system. J. Biophys. Biochem. Cytol., **8**: 431-446.

PETES, A. (1962): Plasma membrane contacts in the central nervous systeme. J. Anat. London, **97**: 237-248.

PETERS, A. (1964 a): Further observations on the structure of myelin sheaths in the central nervous system. J. Cell. Biol., **20**: 281-296.

PETERS, A. (1964 b): Observations on th conexions between myelin sheaths and glial cells in the optic nerves of young fats. J. Anat., **98**: 125-134.

PETERS, A. y S.L. PALAY (1966): The morphology of lamina A and A1 of the dorsal nucleus of the lateral geniculate body of the cat. J. Anat., **100**: 451-486.

PETERS, A. y J.E. VAUNGH (1967): Microtubules and filaments in the axons and astrocytes of early postnatal rat optic nerves. J. Cell Biol., **32**: 1113-1119.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

PETERS, D. y J.E. VAUGHN (1970): Morphology and development of the myelin sheath. Myelination (A.N. Davison y A. Peters Edit. Springfield III., Charles C. Thomas, 3-79).

PETERS, A., S. PALAY y H.F. WEBSTER (1970): The fine structure of the nervous system: the cells an their processes. Marper and Row. Publisheis., New York.

PETERS, A., S. PALAY y H.F. WEBSTER (1976): The fine structure of the nervous system: the neurons and supporting cells. 295-305. W.B. Saunders Company U.S.A.,

PETERSON, R.G., y D.C. PEASE (1972): Myelin embebded in polymerized glutaraldehyde-urea. J. Yltrastruct. Res., **41**: 115-132.

PHILLIPS, D.E. y S. KKRUEGER (1990): Effects of postnatal ethanol exposure on glial cell development in rat optic nerve. Expe. Neurol. **107**: 97-105.

POLITIS, M.J., N. STERNBERGER, K. EDERLE y P.S. SPENCER (1982): Studies on the control of myelinogenesis. IV. Neuronal induction of Sxhwann cell myelin-specific protein synthesis during nerve fiber regeneration. J. Neurosci., **2**: 1252-1266.

POLYAK, S.L. (1957): The vertebrate visual system.2 th. Edit. Chicago University of Chicago Press.

PRADA, F., J.A. ARMENGO. y J.M. GENIS-GALVEZ (1982): Aspectos morfológicos de la diferenciación glial en el nervio óptico del embrión de pollo. Morf. Nor. Patol. **613**: 305-309.

PRESCOTT, L. y M.W. BRIGHTMAN (1976): The sarcolemma of Aplysia smooth muscle in freeze-fracture preparations. Tis. Cell., **8**: 241-258.

PRIVAT, A. y LEBLOND C.P. (1972): The subependymal layer andneighboring region in the brain of the young rat. J. Comp. Neurol., **146**: 277-302.

PRIVAT, A. (1975): Postnatal gliogenesis in the mammalian brain. Rev. Cytol., **40**: 281-323.

PRIVAT, A., J. VALAT y J. FULCRAND (1981): Proliferation of neuroglial cell lines in the degenerating optic nerve of young rats. A radioautography study. J. Neuropathol. Exp. Neurol., **40**: 46-60.

PURVES, D. y A. NJA (1976): Trophic maintenance of synaptic connection in the chicken. II. The retino-tectal synanses. Proc. Roy. Soc., **192**: 353-370.

QUARLES, R.M., G.R. BARBARASH, D.D. FIGLEWICZ y L.J. McINTYREL (1983): Purification and partial characterization of the myelin associated glycoprotein form adult rat brain. Briochem.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Biophys. Ac., 757: 140-143.

RAFF, M.C., E.R. ABNEY, J. COHEN, S. LIND y M. NOBLE (1983 a): Two types of astrocytes in cultures of developing rat white growth characteristics. J. Neurosci., 3: 1289-1300.

RAFF, M.C. y R.H. MILLER (1984): Glial cell development in the rat optic nerve. Trends in Neurosciences. 7(12): 469-472.

RAFF, M.C., B.P. WILLIANS y R.H. MILLER (1984): The in vitro differentiation of a bipotential glial progenitor cell. The Embry. Journal, 3(8): 1857-1864.

RAFF, M.C. E.R. ABNEY y J. FOK.SEANS (1985): Reconstitution of a developmental clock in vitro a critical role for astrocytes in the timming of oligodendrocytes differentiation. Cell. 42: 61-69.

RAFF, M.C. y L.E. LILLIEN (1988): Differentiation of a bipotential glial progenitor cell: What controls the timing and the choice of developmental pathway?. J. Cell. Sci. 10: 77-83.

RAFF, M.C. (1989): Glial Cell diversification in the rat optic nerve. Science, 243: 1450-1455.

RAGER, G. (1976): Morphogenesis and physiogenesis of the retinotectal connections in the chicken. I. The retinal galglion cells and their axons. Proc. R. Soc. Lond., 192: 331-352.

RAKIC, P. (1971): Guiadance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. Brain. Res., 33: 471-476.

RAKIC, P. (1976): Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. Nature, 261: 467-471.

RAKIC, P. (1977): Prenatal development of the visual system in Rhesus monkey. Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol), 278: 245-260.

RAKIC, P. (1981): Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before Birth. Science, 214: 928-931.

RAKIC, P. y K.P. RILEY (1983): Overproduction and elimination of retinal axons in the fetal Rhesus monkey. Science, 219: 1441-1444.

RAKIC, P. y K.P. RILEY (1983): Regulation of axon number in primate optic nerve by prenatal binocular competition. Nature, 305: 135-137.

RAUCH, y E.R. EINSTEIN (1974): Ehrenpreis S. y Ropini J. (and Renews) of Neurosnance. 283-343. Raven Press. New York.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

RAVIOLA, G. (1977): The structural basis of the blood-ocular barriers. Exp. Eye Res., **25/suppl.**:27-63.

RAPAPORT, S.I. (1977): Osmotic opening of blood-brain and blood ocular barriers. Exp. Eye Res., **25/suppl.**:499-509.

RAPAPORT, D.H., P.D. WILSON y M.H. ROWE (1981): The distribution of ganglion cells in the retina of the North American opossum(Didelphis Virginiane): Retinal origins and central projections. J. Comp. Neurol., **199**: 465-480.

REALE, E., L. LUCINAO y M. SPITZNAS (1975): Freeze-Fracture faces of the peripeurial sheath of the rabbit sciatic nerve. J. Neurocytol., **4**: 261-270.

REESE, B.E. (1987): The distribution of axons according to diameter in the optic nerve and optic tract of the rat. Neurosci., **22(3)**: 1015-1024.

REMAHL, S. y C. HILDEBRAN (1982): Changing relation between onset of myelination and axon diameter range in developing feline white matter. J. Neurol. Sci., **54**: 33-45.

REVEL, J.P. y D.W. HAMILTON (1969): The double nature of the intermediate dense line in the peripheral nerve myelin. Anat. Rec., **163**: 7-16.

RHOADES, R.W., L. HSU y G. PARFETT (1979): An electron microscopic analysis of the optic nerve in the golden haster. J. Comp. Neurol., **186**: 491-504.

RIEDERER, B. (1984): The effect of age on the Microheterogeneous pattern of human myelin basic protein. Gerontol., **30**: 234-239.

DEL RIO HORTEGA, P. (1919): El tercer elemento de los centros nerviosos. I. La microglía en estado normal. II. Intervención de la microglía en los procesos patológicos. III. Naturaleza probable de la microglía. Boletín de la Sociedad de Biología Española, **9**: 61-120.

ROBIN, S.R., G.M. HORSBURGH, B. DREHER y M.J. McCALL (1987): Changes in the numbers of retinal ganglion cells and optic nerve axons in the developing albino rabbit. Develop. Brain. Res., **35**: 161-174.

ROBSON, J.A., C.A. MASON y R.W. GUILLERY (1978): Terminal Arbors of Axons that have formed abnormal connections. Science, **201**: 635-637.

ROSENBLUTH, J. y S.L. WISSIG (1964): The distribution of exogenous ferritin in toad spinal ganglia and the mechanism of its uptake by neurons. J. Cell Biol., **23**: 307-318.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ROSENBLUTH, J. (1976): Intramembraneous particle distribution at node of Ranvier and adjacent axolemma in myelinated axons of the frog brain. J. Neurocytol., **5**: 731-745.

ROSETY, M. (1980): Influence of light on development of glycogene bodies in visual cells of the avian retina. An experimentel study. Morf. Nor. Patol. **A, 4**: 323-328.

ROSS, M.A. (1969): The general visceral eferrent corresponent of the ei glith cranial nerve. J. Comp. Neurol., **135**: 453-467.

ROSS, M.A. (1973): Autonomia components of the VIII the nerve. Adv. Otorhinolatyngol, **20**: 316-336.

ROUSSEL, G. y J.L. NUSSBAUM (1981): Comparative localization of Wolfram Wl and myelin basic proteins in the rat brain during ontogenesis. Histochem. J., **13**: 1029-1047.

RUTTANAPIROTE, K., L.R. ROBINSON y D.G. RAYNS (1984): Observations on the development of myelin in chick retina. School Dunedin N.Z., **62(3)**: 118-119.

RYAN, D.M. y S.A. SHAFING (1980): A freeze-fracture study of lastissimus dorsi muscle of the chick. Anat. Rec., **198**: 147-161.

SABRI, M.Y., A.H. BONE y A.N. DAVISON (1974): Turnover of Myelin and Other Structural proteins in the devellping rat brain. Biochem. J., **142**: 499-507.

SAKLA, F.B. (1965): Post-natal growth of Neuroglia cells and blood vessels of the Cervical spinal cord of the Albino Mouse. J. Comp. Neural., **124**: 189-202.

SALZER, J.L., R.P. BUNGE y GLASER (1980 b): Studies of Schwann cell proliferation III. Evidence for the suface localization of the neurite mitogen. J. Cell Biol., **84**: 767-778.

SAM, D., R.H. MILLER, R.PATEL y M.C. RAFF (1984): Effects of neonatal transection on glial cell development in the rat optic nerve: Evidence that the oligodendrocyte-type 2 astrocyte cell lineage depends on axons for its survival. J. Neurocytol., **13**: 961-974.

SANDERSON, K.J. (1975): Retinogeniculate projections in the rabbits of the albino allelomorphic series. J. Comp. Neurol., **159**: 15-28.

SANDRI, C., K. AKERT, R.B. LIVINGSTON y H. MOOR (1972): Particle aggregations at specialized sites in freeze-etched postsinaptic membranes. Brain Res., **130**: 393-404.

SANDRI, C., J.M. VAN BUREN y K. AKERT (1977): Mesenchrymal structures in the nervous system. In: Membrane Morphology of

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

the Vertebrate Narvous. System: A study with freeze-eteh tecnique. Progr. Brain Res. 46,325-361.

SANKER, G., G.S. RAO, y R.A. PIERINGER (1984): Investigations on myelinogenesis in vitro regulation of si-nucleotidase activity by thyroid hormone in cultures of dissociated cells from embryonic mouse brain. J. Neurosci. Res., 2: 263-270.

SATO, C., J.N. LAROCCA, N. BALSAMO, J.M. PASQUINI y E.F. SOTO (1985): Neonatal malnutrition in the rat effects the delivery of sulfatides from microsomes and their entry into myelin. Neurochem. Res. 10(2): 179-189.

SAUER, F.C. (1935): Mitosis in the neural tube. J. Comp. Neural., 62: 277-405.

SAUER, F.C. (1936): The interkinetic migration of embrionic epithelial neclei. J. Morphol., 60: 1-11.

SCHNAPP, B.J. y T.S. REESE (1982): Cytoplasmatic structure in rapid-frozen axons. J. Cel. Biol., 94(3): 669-679.

SCHUTZ, R.L. (1964): Macroglial identification in electron micrographs. J. Comp. Neurol., 122: 281-295.

SCOTT, T.M. y E.J. FOOT (1984): The postnatal develpment of blood vessels in the optic nerve of normotensive and hypertensive rats. J. Anat., 138(4): 635-642.

SENGELAUB, D.R. y B.L. FINLAY (1981): Early removal of one eye reduces normally ocurring cell death in the remainins eye. Science, 213: 573-574.

SHATZ, C. (1977): A Comparison of visual pathways in Boston and midwestern siamese cats. J. Comp. Neurol., 171: 205-228.

SHATZ, C.J. (1983): The prenatal development of the cat's retino geniculate pathway. J. Neurosci., 3: 482-499.

SHATZ, C.J. y P.A. KIRKWOOD (1984): Prenatal development of functional connections in the cat's retinogeniculate pathway. J. Neurosci., 4: 1378-1397.

SIEVERS, J., F.W. PEHEEMANN, H.G. BAUMGARTEN y M. BERRY (1985): Selective destruction of meningeal cells by 6-hydroxydopamine: a tool to study meningeal-neuroepithelial interaction in brain development. Dev. Biol., 110: 127-135.

SIEVERS, J., F.W. PEHLEMANN y BERRI M. (1986): Influences of meningeal cells on brain development. Naturwissen-Schaften, 73: 188-194.

SILVER, J. y A.F.W. HUGHES (1973): The role of cell death during morphogenesis in the mammalian eye. J. Morphol., 140: 159-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

170.

SILVER, J. y J. SAPIRO (1981): Axonal Guidance during development of the Optic Nerve: The Role of pigmented epithelia and other Estrinsic factors. J. Comp. Neurol., **202**: 521-538.

SILVER, J. (1984): Studies on the factors that govern directionality of axonal Growth in the embryonic optic nerve and at the chiasm of Mice. J. Comp. Neurol., **223**: 238-351.

SILVER, J., S.E. LORENZ, D. WAHLSTEN y J. COUGHLIN (1982): Axonal guiandance during the development of the great cerebral conmissures. Descriptive and experimental studies in vivo on the role of performed glia pathways. J. Comp. Neurol. **210**: 10-29.

SIMA, A., Y OLSSON y P. SOURANDER (1971): Experimental observations in peripheral nerves in undernourished rat. Ac. Pathol. Microbiol. Scand, **79**: 310-322.

SIMA, A. (1974): Relation between the number of myelin la mellae and axon circunference in fibres of ventral and dorsal roots and optic nerve in normal, undernourished and rehabilitated rats. A ultrastructural morphometric study. Ac. Physiol. Scand. Supple., **410**: 5-38.

SIMINOFF, R., H.O. SCHWASSMANN y L. KRUGER (1966): An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. J. Comp. Neurol, **127**: 435-444.

SIMIONESCU, N., M. SIMIONESCU y G.E. PALADE (1975): Permeability of muscle capillaries tolsmall hemopeptides. Evidence for the existence of patent transendothelial channels. J. Cell. Biol., **64**: 586-607.

SKOFF, R.P. (1974): The fine structure of pulse labeled (3H-Thymidine) cells in degenerating rat optic nerve. J. Comp. Neurol., **161**: 595-612.

SKOFF, R.P. (1976 a): Electron microscopic antorradiographic studies of gliogenesis in rat optic nerve. I. Cell proliferation. J. comp. Neurol., **169**: 291-312.

SKOFF, R.P. (1976 b): Electron microscopic antorradiogrphic studies of gliogenesis in rat optic nerve. II. Time of origin. J. Comp. Neurol., **169**: 313-334.

SKOFF, R.P., D. TOLAND y E. NAST.(1978): The pattern of myelination and the distribution of neuroglial cells a long the developing optic system of the rat and rabbit. T. Comp. Neurol., 191.

SKOFF, R.P. (1980). Neuroglia: A revaluation of their origin and development. Path. Re. Pract., **168**: 279-300.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

SMART y LEBLOND (1961): Evidence for division and transformations of neuroglia cells in the mouse brain, as derived from radioautography after injection of thymide H3. J. Comp. Neurol., **116**: 349-367.

SMITH, R.S. (1980): The short term accumulation of axonally transported organelles in the region of localized lesions of single myelinated axons. J. Neurocyt., **9**: 39-65.

SOMJEN, G.G. (1975): Electrophysiology of neuroglia. Ann. Rev. Physiol., **37**: 163-190.

SOTELO, C. y S.L. PALAY (1971): Altered axons and axon terminals in the lateral vestibular nucleus of the rat: possible example of axonal remodelling. Lab. Invest., **25**: 635-671.

SPERRY, R.W. (1943): Effect of 180º rotation of the retinal field on visuomotor coordination. J. Exp. Xool., **92**: 263-279.

SPRINGER, A.D. y A.S. MEDNICK (1986): Retinotopic and chronotopic organization of goldfish retinal ganglion cell axons throughout the optic nerve. J. Comp. Neurol., **247**: 221-232.

SPRINGER, A.D. y A.S. MEDNICK (1986): Simple and complex retinal ganglion cell axonal rearrangement at the optic chiasm. J. Comp. Neurol., **247**: 233-245.

SPRINGER, A.D., A. ALAN y R. WILSON (1989): Light microscopic study of degenerating cobalt-filled optic axons in the goldfish: role of microglia and radial glia in debris removal. J. Comp. Neurol., **282**: 119-132.

SPRINKLE, T.J., M.E. ZARUBA y G.M. MAKHANN (1978): Activity of 2'3' - cyclic nucleotide phospho dieslevase in regions of rat brain during development. J. Neurochem., **30**: 309-314.

STENSAAS, L.J. y W.J. REICHERT (1971): Round and ameboid microglial cells in the neonatal rabbit brain.Z. Mikrosk. Anat., **199**: 147-163.

STENSAAS, L.J. y GIBSON B.C. (1972): Ependymal and subependymal cells of the candato-palled junction in the lateral ventricule of the neonatal rabbit. Z. Mikrosk. Anat., **132**: 297-322.

STENSAAS, L.J. (1975): Pericytes and perivascular microglial cells in the basal forebrain of the neonatal rabbit. Cell. Tiss.Res., **158**: 514-541.

STENSAAS, L.J. (1977): The ultrastructure of astrocytes oligodendrocytes, and microglia in the optic nerve of urodele amphibians (A. punetatum, t. pyrrhogasta, t. viridescens). J. Neurocytol., **6**: 269-286.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

STERNBERGER, N.H., R.H. QUARLES, Y. ITOYAMA y H. de F. WEBSTER (1979): Myelin-associated glycoprotein demonstrated inmonocytochemically in myelin and myelin-forming cells of developing rats. Proc. Natl. Acad. Sci., **76**: 1510-1514.

STOCKENBERG, W. (1936): Die Orle besonderer Vitalfärbbarkeit des Hühnerembryos und ihre Bedeuntung für die Fornibildung. Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Organ., **135**: 408-412.

STOFFEL, W., H. HILLEN y H. GIERSIEFEN. (1977): Structure and inolecular aurangement of proteolipid protein of central nervous system muelin. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), **81**: 5012-5016.

STONE, J. y K.P. HOFFMAN (1972): Very slow-conducting ganglion cells in the cats retina: A major new functional type? Exp. Brain. Res., **13**: 498-503.

STRONGIN, A.G. y R.W. GUILLERY (1981): The distribution of melanin in the developing optic cup and stalk and its relation to cellular degeneration. J. Neurosci., **11**: 1193-1204.

STRYKER, M.P., D.R. BENTLEY, V.C. DRAGER, R.W. GUILLERY, P.D. LAWRENCE, R. MURPHEY, J. PALKA, P. RAKIC, D.F. READY y S.M. SHERMAN (1977): Abnormal neural development. Function and formation of neural System G.S. Stent. Edit.285-308. Dahlem Konferenzen, Berlin.

STURROCK, R.R. (1975): A light and electron microscopic study of proliferation and maturation of fibrous astrocytes in the optic nerve of the human embryo. J. Anat., **419**: 223-234.

STURROCK, R.R. (1981): Microglia in the prenatal mouse neostiatum and spinal cord. J. Anat., **133**: 499-512.

STURROCK, R.R. (1987): Development of the meninges of the human embryonic optic nerve. J. Hirnforsch., **16**: 603-613.

STURROCK, R.R. (1987): Vascularization of the human embryonic optic nerve. J. Hirnforsch., **6**: 615-624.

STURROCK, R.R. (1987): A quantitative histological study of cell division and changes in cell nember in the meningeal sheat of embryonic human optic nerve. J. Anat. **155**: 133-140.

STURROCK, R.R. (1988): An electron microscopic study of macrophages in the meninges of human embryonic optic nerve. J. Anat., **157**: 145-151.

SUAREZ, I. y M.C. RAFF (1989): Subpial and perivascular astrocytes associated with nodes of ranvier in the rat optic nerve. J. Neurocytol., **18**: 577-582.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

SUZUKI, M., K. KITAMURA, Y. SAKAMOTO y K. UYEMURA (1982): The complete aminoacid of human P2 protein. J. Neurochem., **39**: 1759-1762.

TANSLEY, K. (1956): Comparison of the lamina cribosa in mammalian species with good and with indifferent vision. Brit. J. Ophthal., **40**: 178-182.

TASAKI, K., Y. TSUKAHARA y M. WATANABE (1978): Efferent system in the retina of the frog. Rana Catesbiana. Sens. Processes, **2**: 396-407.

TAUBER, H., T.V. WAEHNELDT y V. NEUHOFF (1980): Muelination in Rabbit optic nerves is acceleraded by artificial eye opening. Neurosci. Lett., **16**: 235-238.

TENNEDOON, G., S.R. COHEN, A.L. PRICE y G.M. MAKHANN (1977): Myelinogenesis in optic nerve. J. Cell. Biol., **72**: 604-616.

TENNYSON, J.M. (1965): Electron microscopic study of the developing neuroblast of the dorsal root ganglion of the rabbit embryo. J. Comp. Neurol., **123**: 267-318.

TOWNES-ANDERSON, E., y G. RAVIOLA (1978): Degeneration and regeneration of autonomic nerve endings in the anterior part of rhesus monkey ciliary muscle. J. Neurocy., **7**: 583-600.

TRAPP, B.A. y R.H. QUARLES (1982): Presence of the myelin associated glycoprotein correlates with alterations in the periodicity of peripheral myelin. J. Cell. Biol., **92**: 877-882.

TRAPP, B.A., R.H. QUARLES y M. DUBOIS-DALCQ (1982): Ultrastructural localization of P2 Protein in developing rat schwann cells. Trnas. An. Soc. Neurochem., **40**: 47-84.

TRAPP, B.A., R. QUALES y K. SUZUKE (1984): Inmunochemical studies of quaking mice support a role for the myelin associated glycorpotein in forming and maintaiming the periaxonal space and periaxonal citoplasmic collar of myelinatning schwann cells. J. Cell Biol., **99**: 594-606.

TRAPP, B.A., M. DUBOIS-DALCQ y R.H. QUARLES (1984): Ultrastructural localization of P2 Protein in Activety Myelinating rat schwann cells. 944-947. Journal of Neurochemnestry. Reven Press. New York.

TRIMMER, P., P.J. REIER, T.H. OH y L.F. ENG. (1982): Un ultrastructurel and Immunocytochemical study of astrocytic differentiation in vitro. Changes in the composition and distribution of the cellular cytoskeleton. J. Neuroimmunol., **2**: 235-260.

TRUUX, R.C. y M.B. CARPENTER (1969): Human Neuroanatomy. 6 th. Edit. Willians and Willans Baltimore.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TSUKITA, S. y H. TSHIKAWA (1980): The movement of membranous organelles in axons. Electron microscopic identification of anterogradely and retrogradely transpated organelles. J. Cell. Biol., **84**: 513-530.

ULS-HAFER, R.J. y A. CLAVERT (1979): Cell death and optic fiber penetration in the optic stalk of the chick. J. Morphol., **162**: 67-76.

UYEMURA, K., T. KATA-YAMANAKA y K. KITAMURA (1977): Distribution and optical activity of the basic protein in bovine perpheral nerve myelin. J. Neurochem., **29**: 61-68.

UYEMURA, K., K. KITAMURA, M. SUZUKI y K. HORIE (1981): Structural studies on bovine and himan P2 protein. Abstracts of the eighth Meeting of the International society for Neurochem, Nottingham 262.

VALAT, J., J. FULCRAND, A. PRIVAT y MARTY (1978): Radio autographic study of cell proliferation secundary to wallerian degeneration in the postnatal rat optic nerve. Ac. Neuropath., **42**: 205-209.

VALAT, J., A. PRIVAT y J. FULCRAND (1983): Multiplication and defferentiation of glial cells in the optic nerve of the postnatal rat. Anat. Embriol., **167**: 335-346.

VAN DER ZYPEN, E. y F. FANKHAUSER (1982): Ultrastruktur des Canalis hyaloideus (Cloquet) und seine Ruckbildung wahrend der fetaben wachstumsperiode. Klinis. Monatsblatter Augen heilkunde. **180**: 329-332.

VALENTINO, K.L. y E.G. JONES (1981): Morfological and inmunocytochemical identification of macrophages in the developing corpus callosum. Anat. Embryol., **163**: 157-172.

VAUGHN, J.E. y A. PETERS (1967): Electron microscopic of the early postnatal development of fibrous astrocytes. Amer. J. Anat., **121**: 131-152.

VAUGEN, J.E. y A. PETERS (1968): A third neuroglial cell type. An electron microscopic study. J. Comp. Neurol., **133**: 269-288.

VAUGHN, J.E. y A. PETERS (1971): The morphology and development of neuroglial cells. Cellular Aspects of Neurol growth and differentiation. D.C. 103-134. Pease Edit. Berkeley. University of California.

VENTURA, J. y M. MATHIEU (1960): Silver impregnation of whole retinas. A.M.A. Arch. Ophtalmol., **64**: 528-540.

VENTURA, J. y M. MATHIEU (1959): Exogenous fibers of the retina. Trans. Com. Ophthalmol. Soc., **22**: 184.-210..

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

VITAL DURAN, D.F., L.J. GARE y C. BLAKEMORE (1978): Molecular and binocular depriudition in the monkey: Morphological effects and reversibility. Brain. Res., **158**: 45-64.

VOYVODIC, J.T. (1989): Target size regulates celibre and myelinitation of sympathetic axons. Nature, **342**: 430-432.

WAEHNELAT, T.V. y C. LININGTON (1980): Organization and assembly ofthemyelin membrane. Neurol. Mutations Affecting Myelination. 389-412. INSERM Symposium nº14, N. Baumann. North-Holland Biomedical Press, Elsevier.

WAKAKURA, M. (1979): Morphological study of retrograde degeneration following optic nerve transection in adult cats. Ac. Soc. Ophthalmol. Japn., **83**: 2255-2270.

WAKAKURA, M. y S. ISHIKAWA (1982): Ultrastructural study on centrifugal fibers in the feline retina. Jap. J. Ophthalmol., **26**: 282-291.

WANG, C.C. (1927): On the postnatal growth in the area of the optic nerve in albino and in gray Norway rats. J. Comp. Neurol., **43**: 201-220.

WARD, R. y L. TREMBLAY (1982): Postnatal maturation of the insilateral optic tract in pigmented and albino mice. J. Hirnforsch., **23**: 311-313.

WASSLE, H. y R.B. ILLING (1980): The retinal projection to the superior solliculus in the cat: A quantitative study with H.R.P. J. Comp. Neurol., **190**: 333-356.

WASSLE, H., B.B. BOYCOTT y R.B. ILLIUS (1981): Morfology and mosaic of on -and off- beta cells in the cat retina and some functional considerations. Proc. R. Soc. Lond. Biol., **212**:177-195.

WAXMAN, S.G. y R.E. FOSTER (1980): Ionic channel distribution and heterogeneity of the axon membrane in myelinated fibers. Brain. Res. Rev., **2**: 205-234.

WAXMAN, S.G., J.A. BLACK y R.E. FOSTER (1982): Freeze-fracture heterogeneity of the axolemma of premyelinated fibers in the C.N.S. Neurol., **52(4)**: 418-412.

WASMAN, S. y J.A. BLACK (1984): Freeze-fracture ultrastructure of the perinodal astrocyte and associated glial jurictions. Brain. Res., **308**: 77-87.

WAXMAN, S.G. y J.A. BLACK (1985): Membrane structure of vesiculotubular complexes in developing axons in rat optic nerve: freeze-fracture evidence for sequetial membrane assembly. Proc. R. Soc. Lond., **225**: 357-363.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

WILSON R. y P.J. BROPHY (1989): Role for the oligodendrocyte cytskeleton in myelination. J. Neurosci. Res., **22**: 439-448.

WISE, M.J., D.L. HSIEH, S. LEVIT y S.W. BROSTOFF (1980): Bovine P2 protein sequence at the NH_2 terminal of the protein. J. Neurochem., **35**: 388-393.

WENDELL-SMITH, C.P., M.J. BLUNT y F. BALDWIN (1966): The ultrastructural characterization of macroglial cell types. J. Comp. Neurol., **127**: 219-240.

WENDER, M. (1979): Neuroglia of the developing optic nerve in the course of Wallerian degeneration.J. Hirnforsch. **21(4)**: 417-428.

WENDER, M., M. KOZIR, M. SINIATALA-KAMASA, O. MULDREK y J. PANKRAK (1979): Neuroglia of the optic nerve in the course of myelination. J. Hirnforsch., **20**: 191.200.

WENDER, M. (1981): Neuroglia in central wallerian degeneration (Ultrastructural and histoenzymatic studies). J. Hirnforsch.,

22: 205-216.

WHITAKER, J.N. (1981): The protein antigens of peripheral nerve myelin. Ann. Neurol., **9**: 56-64.

WILEY-LIVINGSTON, C.A. y M.S. ELLISMAN (1980): Development of axonal membrane specializations defines nodes of Ranvier and precedes Schawann cell smyelin elaboration. Develop. Biol., **79**: 334-355.

WIGGINS, R.C., G.N. FULLER, L. BRIZZEE, D.C. BISSEL y T. SAMORAJSKI (1984): Myelination of the rat optic nerve during posnatal undernourishment and recovery: A Morphometric analysis. Brain. Research., **308**: 263-272.

WILHELM, S., H. GIERSIEFEN (1984): Structure and molecular arrangement of proteolipid protein of central nervous system myelin. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), **81**: 5012-5016.

WILLIAMS, R.W. y CHALUPA (1983): An analysis of axon caliber within the optic nerve of the cat: Evidence of size grouping and regionel organization. J. Neurosci., **2(8)**: 1554-1564.

WILLIANS, R.W. y P. RAKIA (1985): Dispersion of growing axons withein the optic nerve of the embrionic monkey. Proc. Natl. Acad. Sic. U.S.A., **82**: 3906-3910.

WILLIANS, R.W., M. J. BASTIANI, B. LIA y L.M. CHALUPA (1986): Grouwth cones, dying axons, and developmental fluctuations in the fiber population of the cat's optic nerve. J. Comp. Neurol., **246**: 32-69.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

WISSIG, S.L. y M.C. WILLIANS (1978): Permeability of muscle capillaries to microperoxidase. J. Cell. Biol., **76**: 342-359.

WOLTER, J.R. y L. LISS (1956): Zentrifugale (antidrome). Nervenfasen im meschlichen sehnerven. Albrecht V. Graefes. Arch. Ophthal., **158**: 1.-15.

WOLTER, J.R. (1957): Uber Endigrungen gentrifugaler nervenfasern and den Blutgefaben der menschilichen Netzhaut. Albrecht V. Graefes. Arch. Ophthalmol., **158**: 524-530.

WOLTTER, J.R. (1957): The human optic papilla. A demostration of new anatomia an pathologic findings. An. J. Ophthalmol., **44**: 48-65.

WOLTER, J.R. (1960): Regenerative potentialities of the centrifugal fibers of the human optic nerve. A.M.A. Arch. Ophthalmol., **64**: 697-702.

WOLTER, J.R. (1966): Centrifugal nerve at the optic disk (tem days agter complete occlusion of the retinal artery). Excerpta. Med. Int. Copngre. Serv., **146**: 117-120.

WOLTER, J.R. y L.T. MOORMAN (1966): Early effects of photocoagulation on the nerve fiber leyer of the human retina. Arch. Ophthalmol., **76**: 385-389.

WOLTER, J.R. y O.E. LUND (1968): Reaction of centrifugal nerves in the human retina two weeks after photocoagulation. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., **66**: 173-178.

WOLTER, J.R. (1979): Electron microscopic demostration of centrifugal nerve fibers in the human optic nerve. Graefes Archv. Ophthalmologic, **210**: 31-41.

YAMADORI, T. (1977): An experimentel anatomical study on the optic nerve fibers in the rat by using a new selective silver impregnation technique: termination of the main optic tract. Okajimas Folia Anat. Jap., **54**: 229-246.

YAMADORI, T. (1981): An experimentel anatomical study on the topographic termination of the optic nerve fibers in the rat. J. Hirnfurs Chung., **22(3)**: 313-326.

YAMAMOTO, T. (1965): Electron microscopic esamination of human optic nerves. Ac. Soc. Ophth., (Japan), **69**: 1527-1532.

ZELLER, N.K., T.N. BEHAR, M.E. DUBOIS-DALQ y R.D. LAZZANNI (1985): The timely expression of myelin basic protein gene in cultured rat brain oligodendrocytes is independent of continous neurond influences. J. Neurosci., **5(11)**: 2955-2962.

ZEMAN, W. y J.R.M. INNES (1963): The central nervous system and its topographic relation to the body. Craigie's Neuroanatomy of

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

the rat. 11-49. Academic Press New York.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Universidad de las Palmas
de
Gran Canaria

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Nº Documento 336.835
Nº Copia 336.851

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Estudio ultraestructural y Análisis Morfométrico del nervio óptico de la rata expuesta a la acción de factores externos (oscuridad) durante el desarrollo

TOMO II

BIBLIOTECA GENERAL
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Memoria para optar al Grado de Doctor.

Blanca Mompeó Corredera.

Las Palmas de G.C., 199

Tablas y gráficas

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA I

LONGITUDES DE LOS NERVIOS OPTICOS DE LA RATA EN MILIMETROS

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	2.7 ± 0.32	2.7 ± 0.32
1	3.4 ± 0.25	2.9 ± 0.25
4	4.0 ± 0.04	3.7 ± 0.27
5	4.0 ± 0.08	4.0 ± 0.07
6	4.2 ± 0.18	4.4 ± 0.13
7	4.9 ± 0.07	4.0 ± 0.07
8	4.6 ± 0.26	4.2 ± 0.04
9	5.1 ± 0.09	5.5 ± 0.09
10	5.1 ± 0.15	5.1 ± 0.31
12	5.5 ± 0.31	5.0 ± 0.20
15	6.0 ± 0.09	5.9 ± 0.16
20	7.5 ± 0.20	7.5 ± 0.44
25	8.0 ± 0.10	8.0 ± 0.08
30	8.3 ± 0.13	9.3 ± 0.62
60	10.5 ± 0.86	11.0 ± 0.40
120	11.3 ± 0.49	10.8 ± 0.38

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Longitud/Edad
Controles

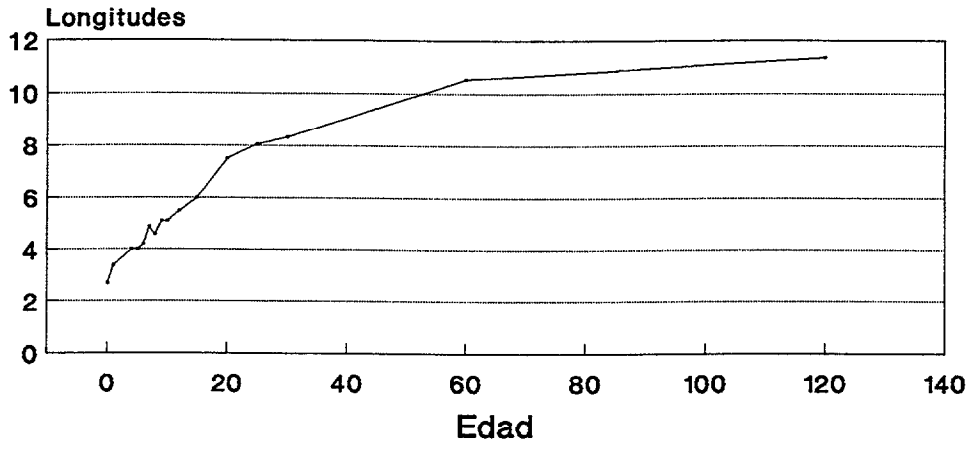


grafico n-1

Controles

mm

Longitud/Edad
Oscuridad

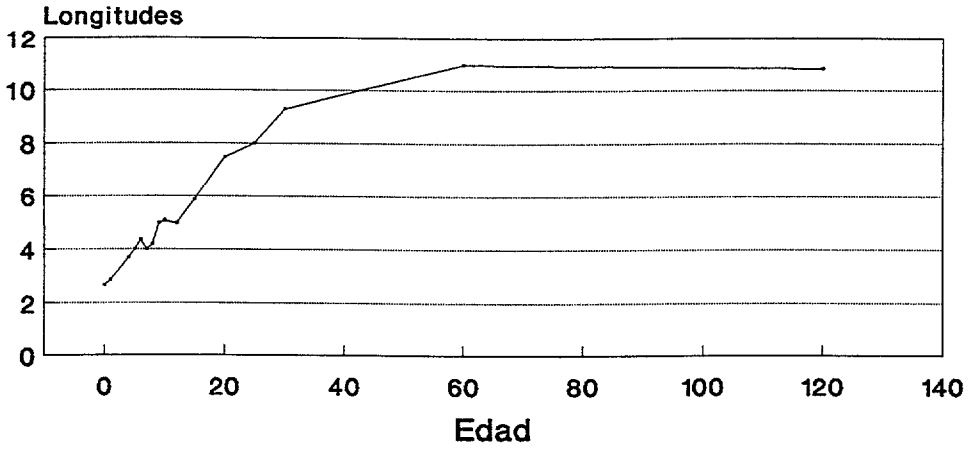


grafico n-2

Oscuridad

mm

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Longitudes / Edad
Controles / Oscuridad

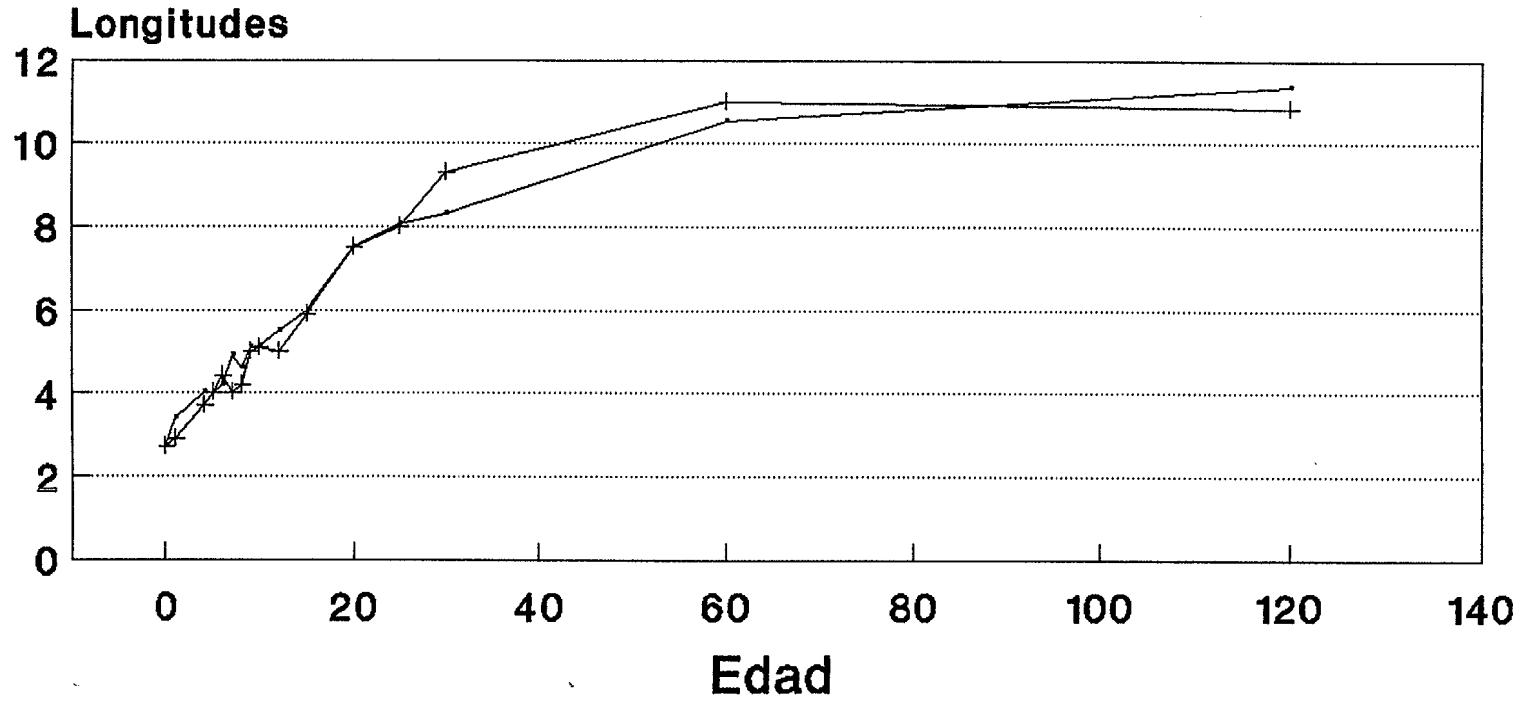


gráfico n-3

Controles Oscuridad

mm

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA II

AREAS DE LAS SECCIONES TRANSVERSALES DE LOS NERVIOSO PTICOS DE LA RATA EN mm^2.

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	0.03±0.002	0.03±0.002
1	0.02±0.002	0.03±0.005
4	0.03±0.005	0.03±0.002
5	0.02±0.002	0.03±0.004
6	0.03±0.011	0.03±0.003
7	0.03±0.005	0.03±0.004
8	0.04±0.006	0.04±0.009
9	0.04±0.004	0.04±0.008
10	0.04±0.004	0.03±0.006
12	0.05±0.006	0.04±0.009
15	0.07±0.005	0.07±0.009
20	0.10±0.08	0.10±0.014
25	0.13±0.01	0.13±0.012
30	0.13±0.01	0.13±0.01
60	0.13±0.019	0.14±0.013
120	0.21±0.029	0.19±0.035

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Areas /Edad
Controles

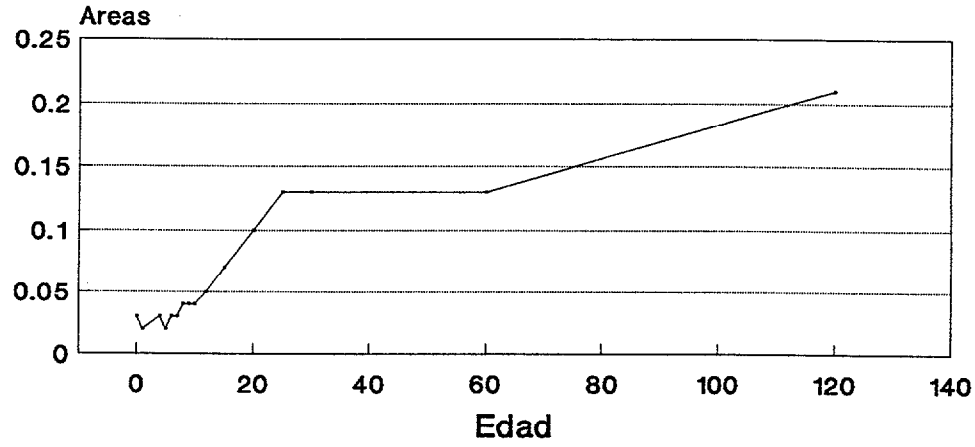


Grafico n-4

Controles

mm2

Areas/Edad
Oscuridad

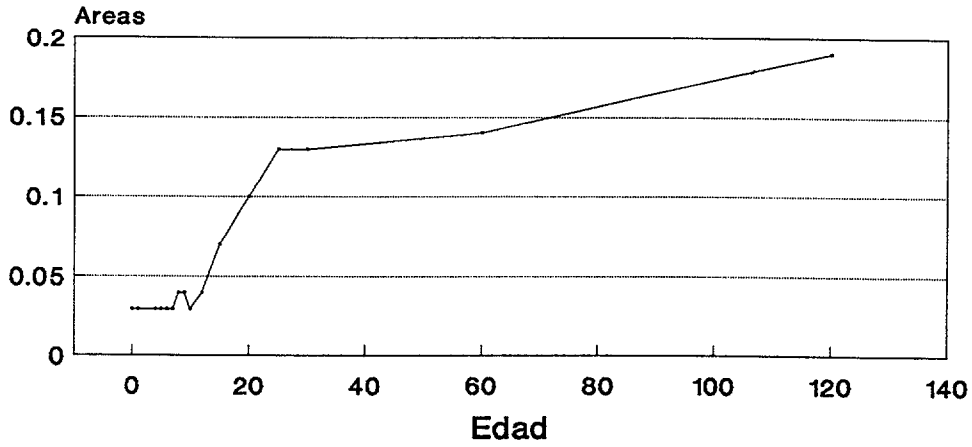


grafico n-5

Oscuridad

mm2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Areas / Edad
Controles / Oscuridad

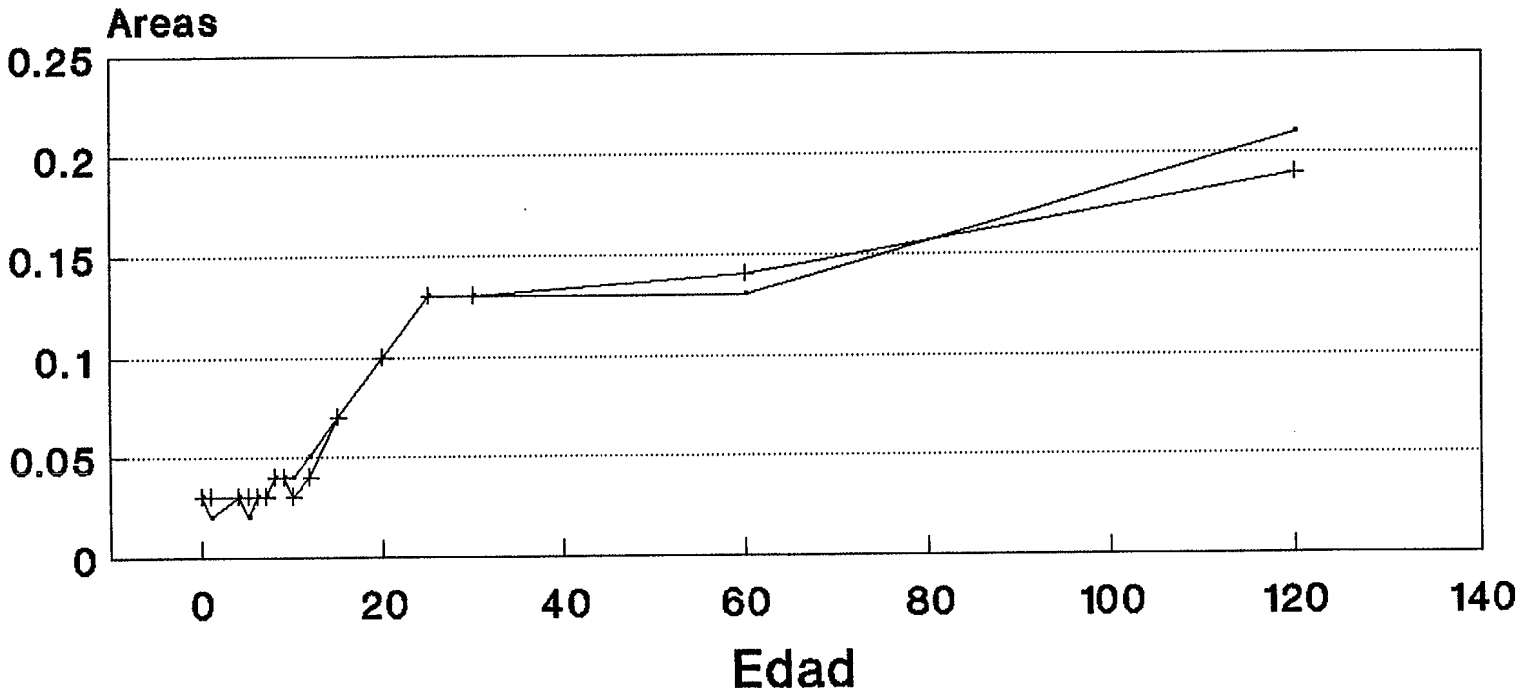


Grafico n-6

Controles Oscuridad

mm2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA III

NUMERO DE VASOS SANGUÍNEOS EN LAS CUBIERTAS MENINGEAS

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	14.2±1.09	14.2±1.09
1	11.5±1.9	12.7±2.06
4	10.7±2.06	15.6±2.7
5	14 ±4.2	13.3±2.8
6	15.2±3.8	13.8±1.3
7	16.5±3.8	15.6±3.2
8	11.8±3.2	14 ±1.7
9	15.2±1.6	13 ±3.5
10	14.2±2.7	14.8±0.83
12	18.5±3.1	17.2±1.7
15	16.6±4	21 ±2.4
20	24 ±0	15.1±1.8
25	19.6±1.52	14.5±3.4
30	12 ±0	15.5±1.7
60	11 ±1.4	12 ±2
120	12.3±2.6	13 ±3.9

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Vasos Meningeos/edad
Controles

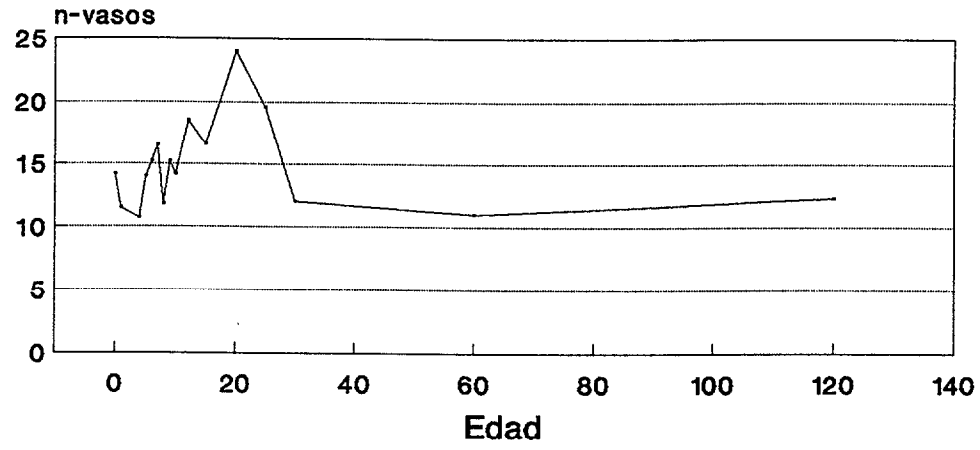


Grafico n-7

Controles

n-

N-Vasos Meningeos/Edad
Oscuridad

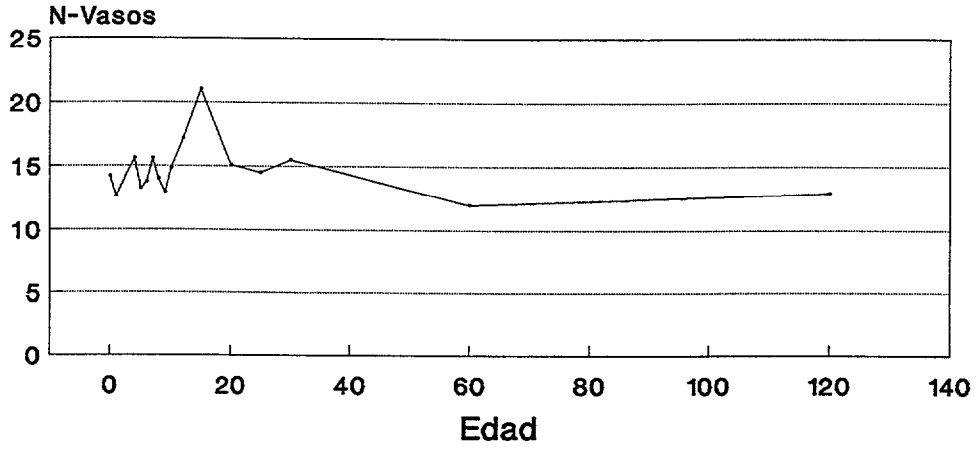


gráfico n-8

Oscuridad

n-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Vasos Meningeos/Edad
Controles/Oscuridad

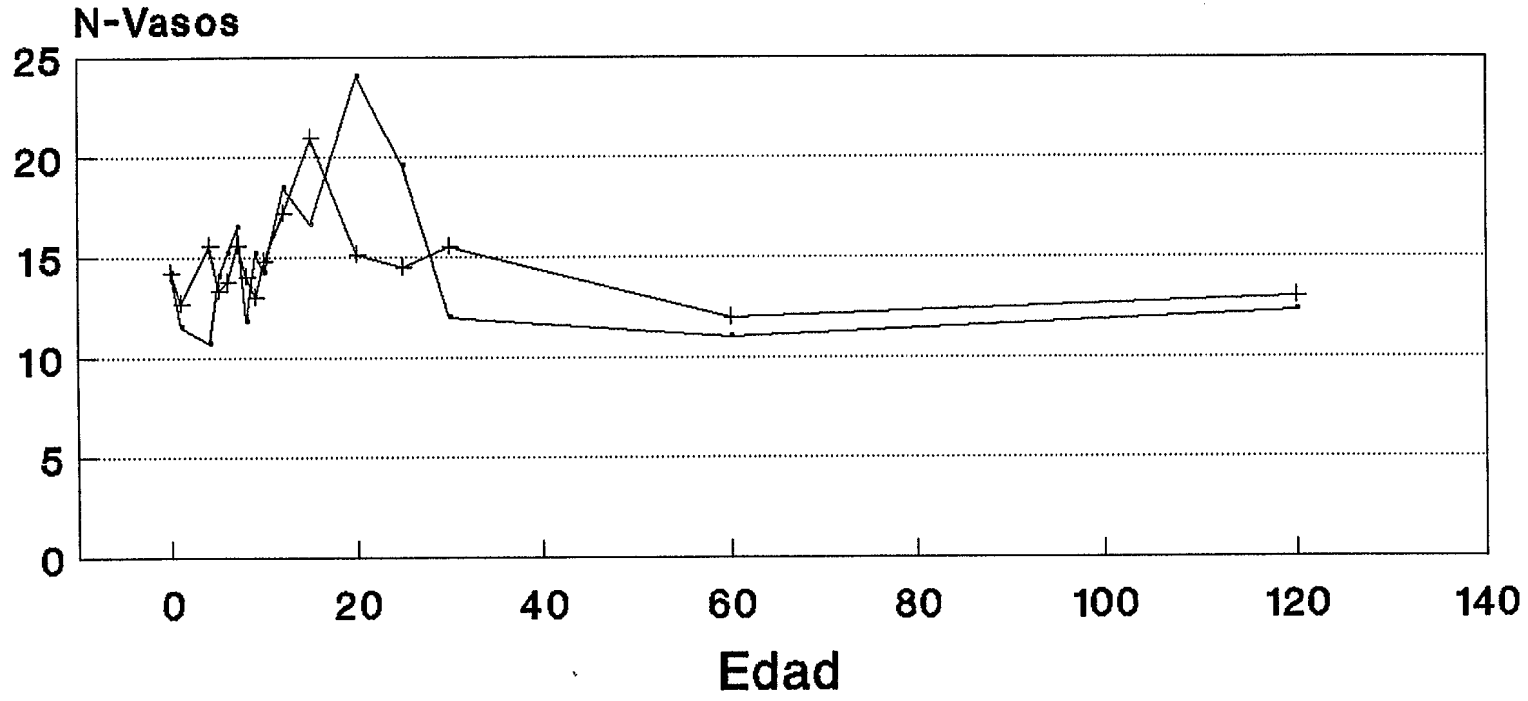


gráfico n-9

Controles Oscuridad

n-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA IV

NUMERO AXONES/UNIDAD SUPERFICIE

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	5033±500	5033±5005
3	422±200	3052±300
6	3291±120	2771±277
7	2842±267	2167±500
9	2550±210	2416±320
15	707±278	19±58
120	449±52	382±40

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones U.Sup./Edad
Controles

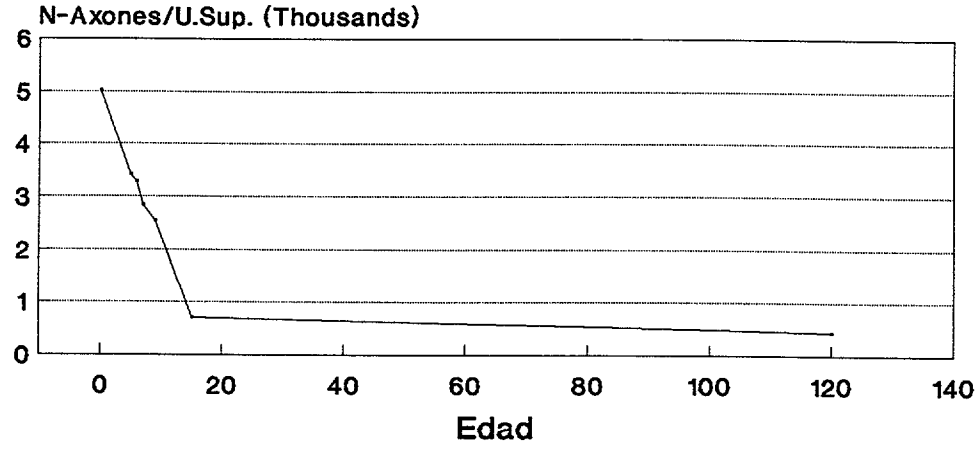


Gráfico n-10

—— Controles

N-

N-Axones U.Sup./Edad
Oscuridad

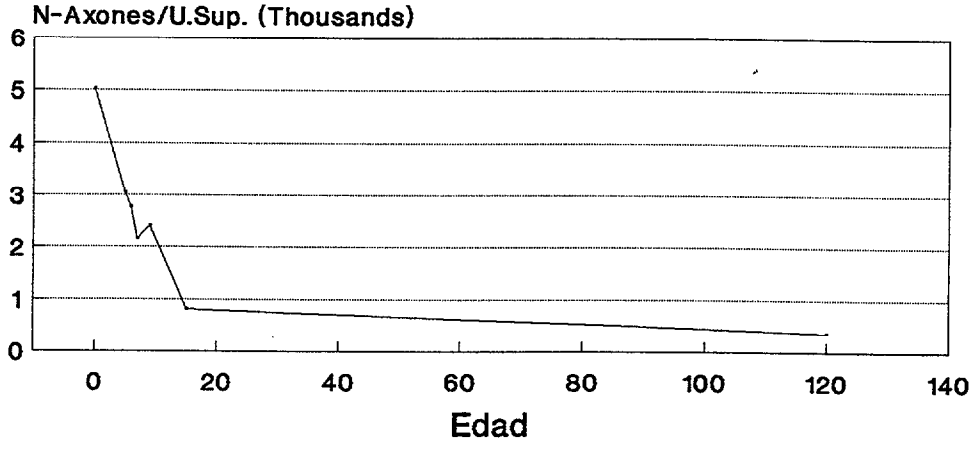


Gráfico n-11

—— Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones U.Sup./Edad
Controles/Oscuridad

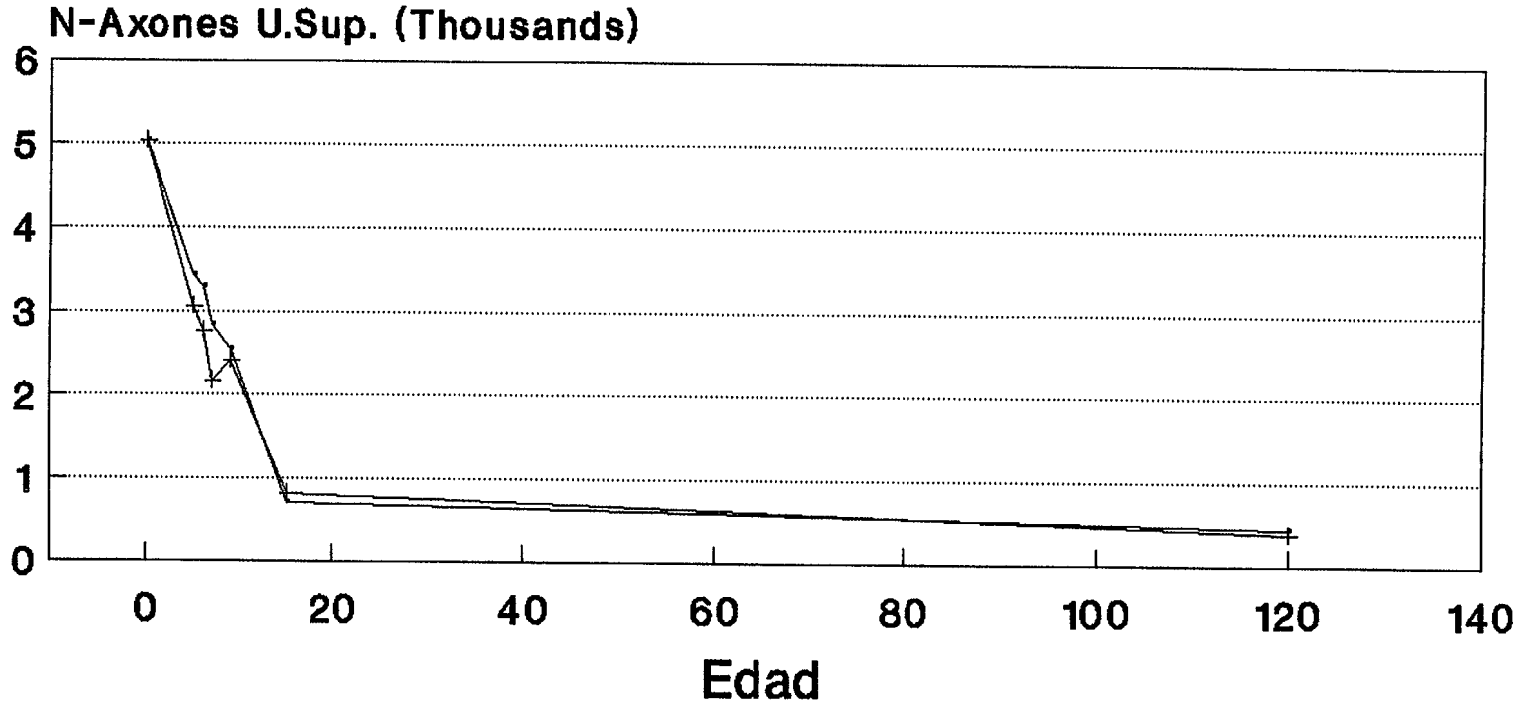


Gráfico n-12

Controles Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA V

NUMERO DE AXONES EN LA SECCION TRANSVERSAL

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	251650±10000	251650±10000
5	174066±10000	152750±18200
6	164550±60331	38650±10855
7	142100±15683	110950±11780
9	169999±15000	161066±22213
15	153183±58911	71100±10100
120	133700±18463	142181±20191

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones/Edad
Controles

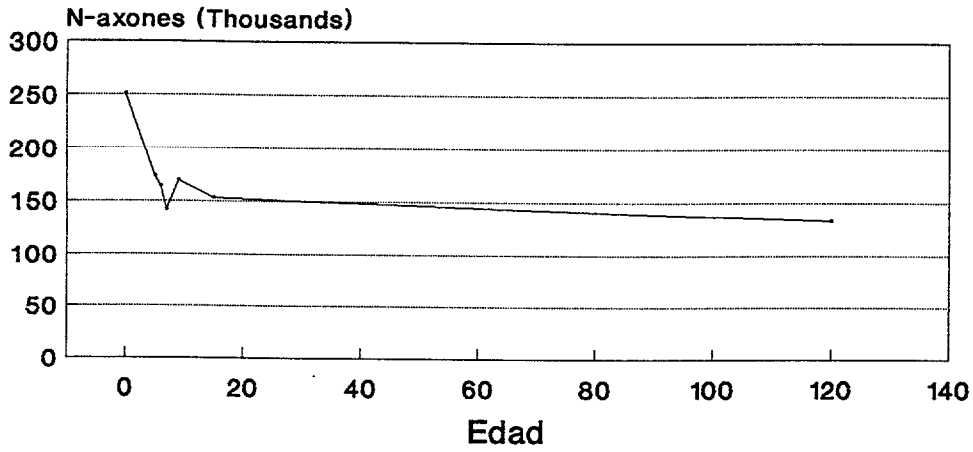


Gráfico n-13

—— Controles

N-

N-Axones/Edad
Oscuridad

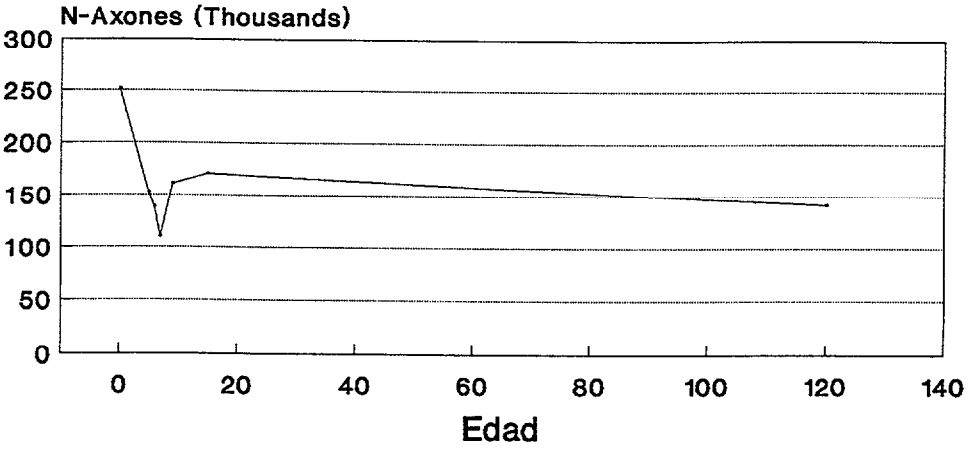


Gráfico n-14

—— Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones/Edad
Controles/Oscuridad

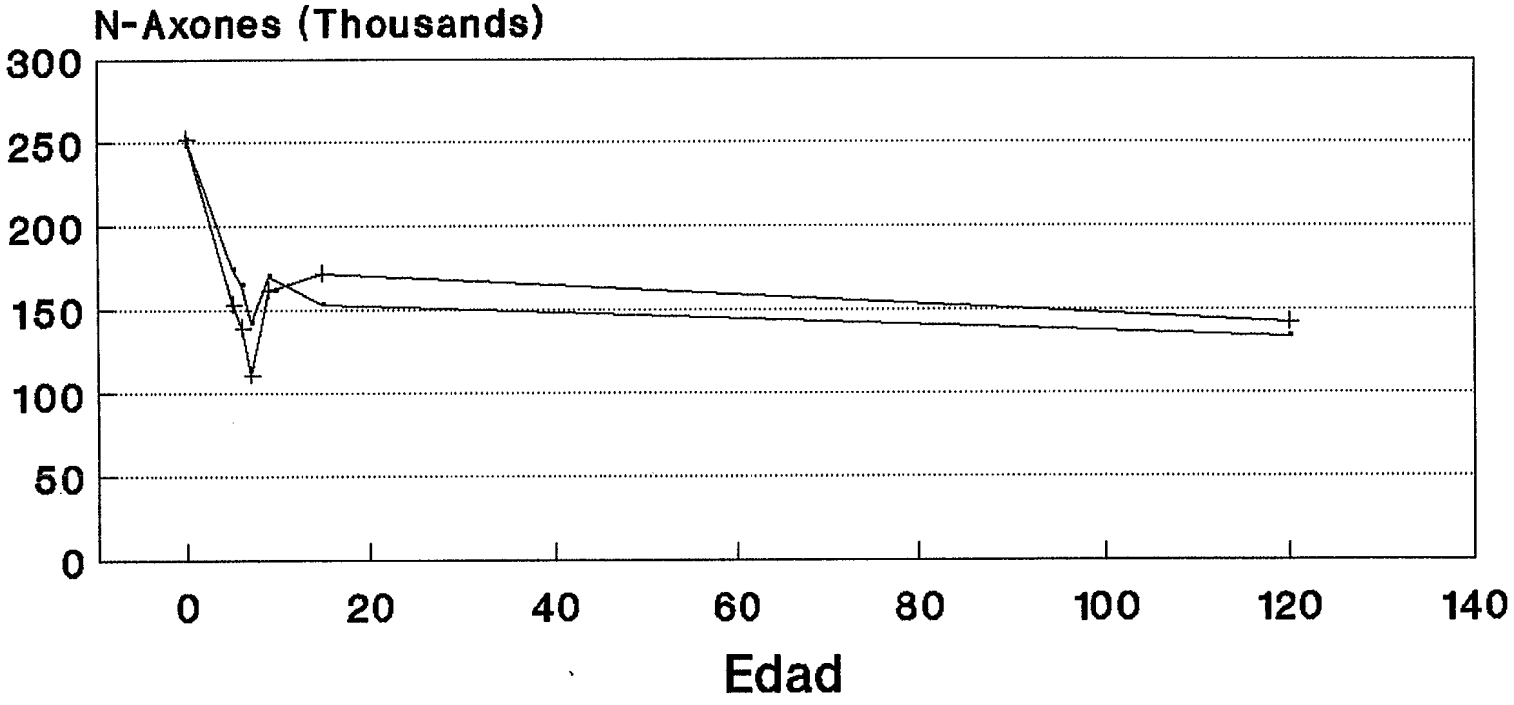


Gráfico n-15

Controles Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA VI

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS EN ANIMALES DE 120 DIAS

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,3-0,7	39,2%	6,8%
0,7-1,1	40,8%	52,6%
1,1-1,5	12,0%	24,1%
1,5-1,9	2,8%	12,4%
1,9-2,3	2,8%	1,6%
2,3-2,7	1,2%	1,6%
2,7-3,1	0,8%	0,4%
3,1-3,5	0,4%	0,4%

TABLA VII

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS, EXCLUIDA LA MIELINA, EN ANIMALES DE 120 DIAS.

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,2-0,5	24,4%	8,0%
0,5-0,8	47,2%	58,2%
0,8-1,1	20,0%	25,7%
1,1-1,4	2,8%	4,8%
1,4-1,7	3,2%	0,8%
1,7-2	1,6%	2,4%
2 -2,3	0,4%	0,0%
2,3-2,6	0,0%	0,0%
2,6-2,9	0,4%	0,0%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales (mielina)
Controles

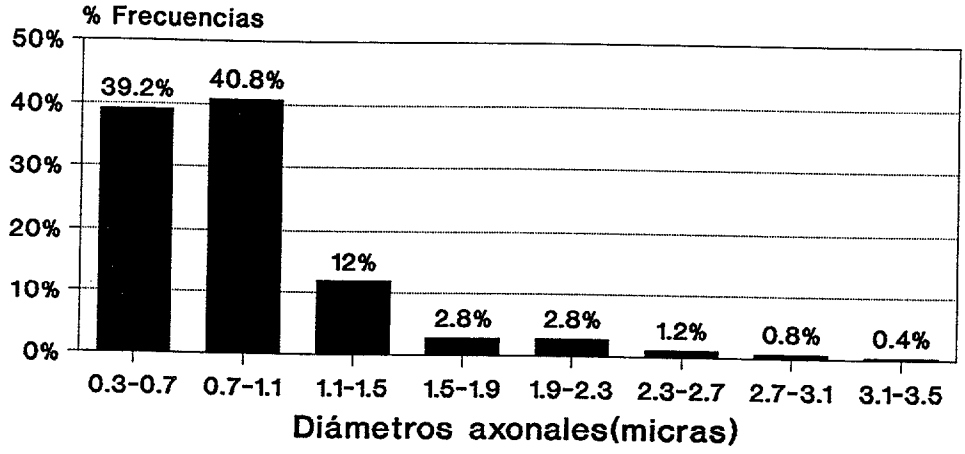


Gráfico n-16

Controles

Ciento veinte días

Diámatros axonales(con mielina)
Oscuridad

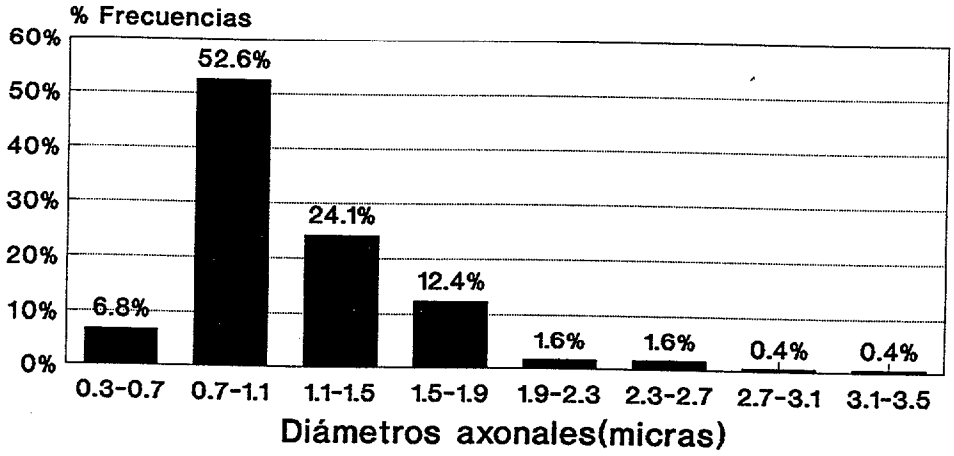


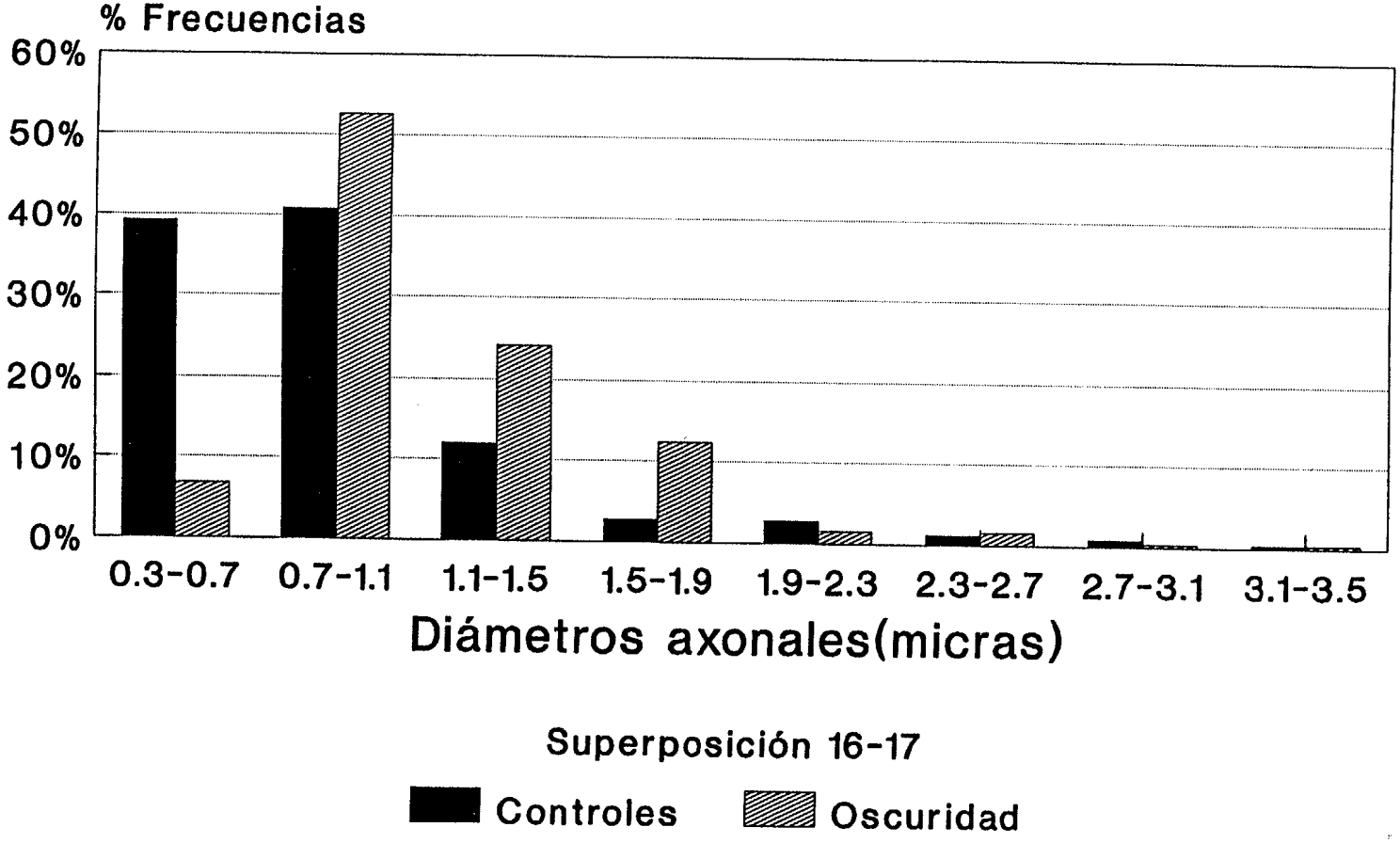
Gráfico n-17

Oscuridad

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales (mielina)

Controles/Oscuridad



Ciento veinte días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales (no mielina)
Controles

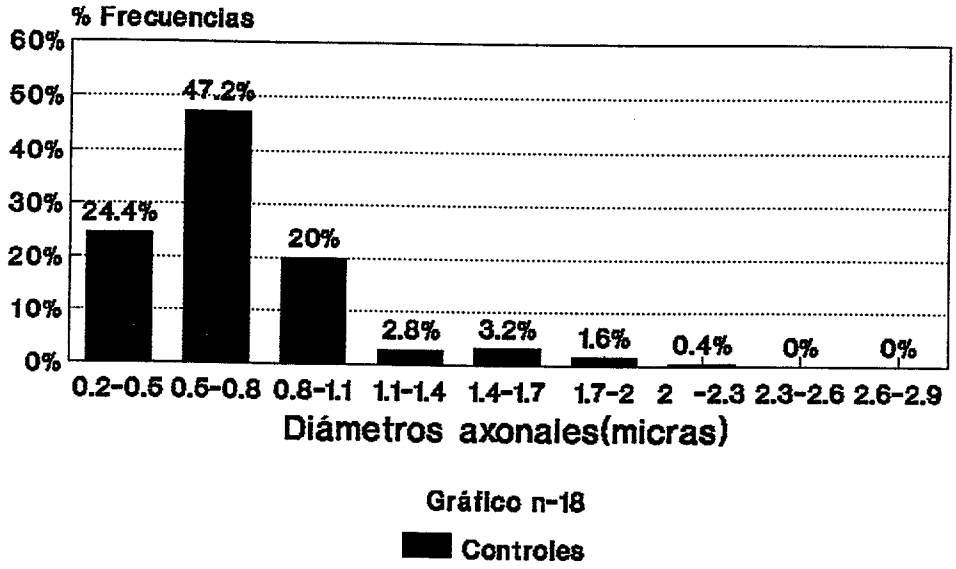


Gráfico n-18

Controles

Ciento veinte días

Diámetros axonales(no mielina)
Oscuridad

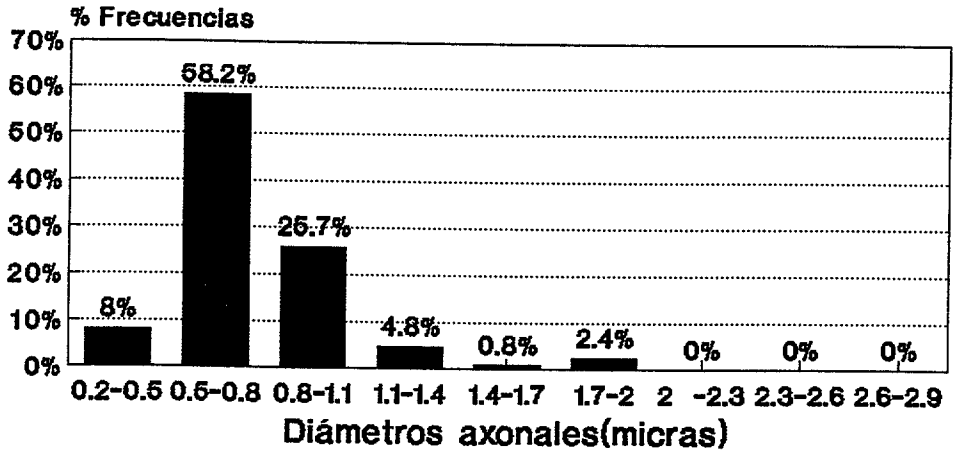


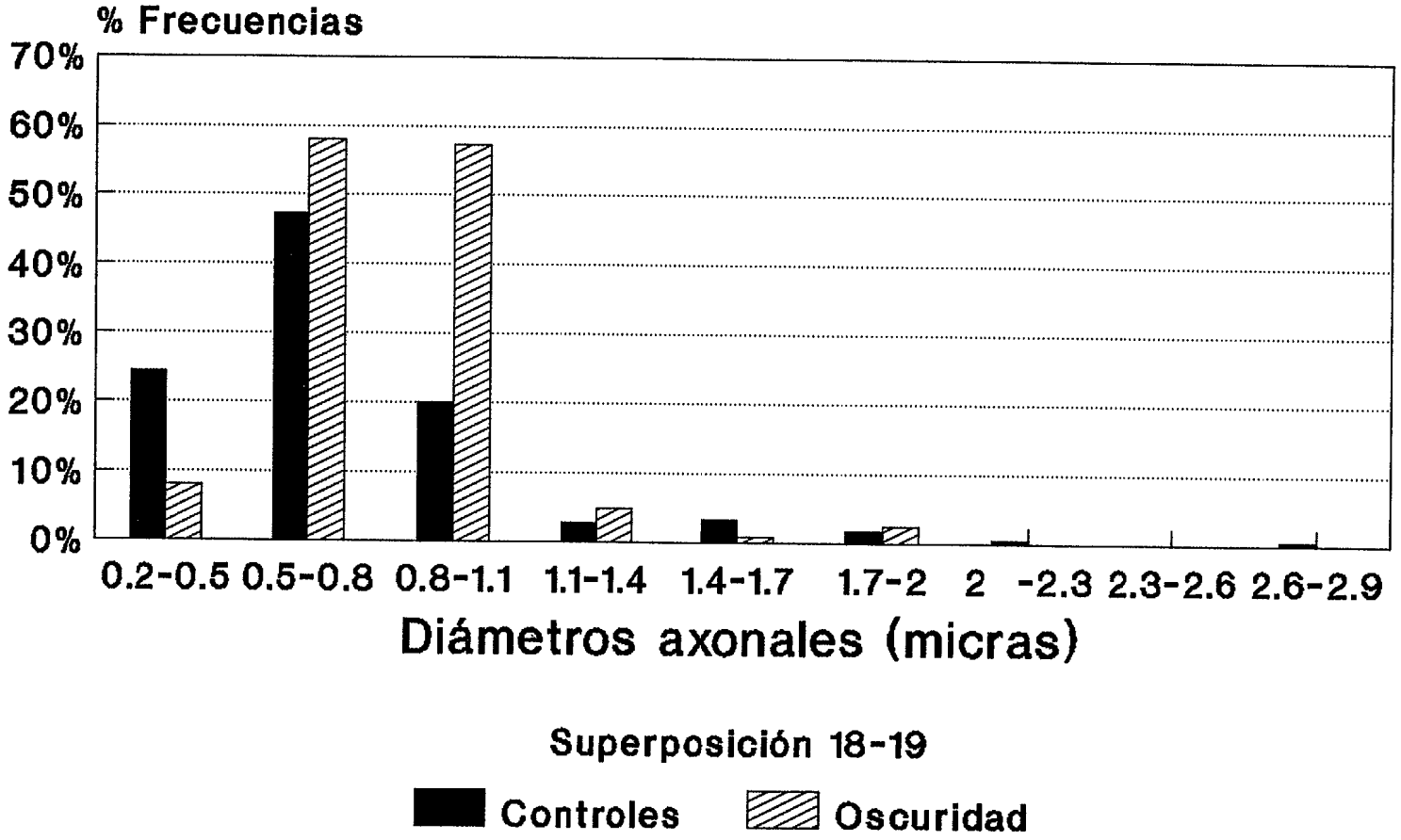
Gráfico n-19

Oscuridad

Ciento veinte días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales (no mielina)
Controles/Oscuridad



Ciento veinte días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA VIII

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS EN ANIMALES DE 15 DIAS

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,3-0,5	3,6%	11,1%
0,5-0,7	45,7%	48,1%
0,7-0,9	30 %	25,9%
0,9-1,1	12,1%	13,6%
1,1-1,3	7,9%	1,2%
1,3-1,5	0,7%	0 %

TABLA IX

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS, EXCLUIDA LA MIELINA, EN ANIMALES DE 15 DIAS.

DIMENSIONES (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,05-0,15	2,8%	14,4%
0,15-0,25	4,4%	14,8%
0,25-0,35	22,8%	15,2%
0,35-0,45	21,2%	13,6%
0,45-0,55	13,6%	18,8%
0,55-0,65	16,8%	16,0%
0,65-0,75	6,8%	6,8%
0,75-0,85	5,6%	8,0%
0,85-0,95	3,2%	1,6%
0,95-1,05	2,4%	0,8%
1,05-1,15	0,0%	0,0%
1,15-1,25	0,4%	0,0%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielínicos
(con mielina) Controles

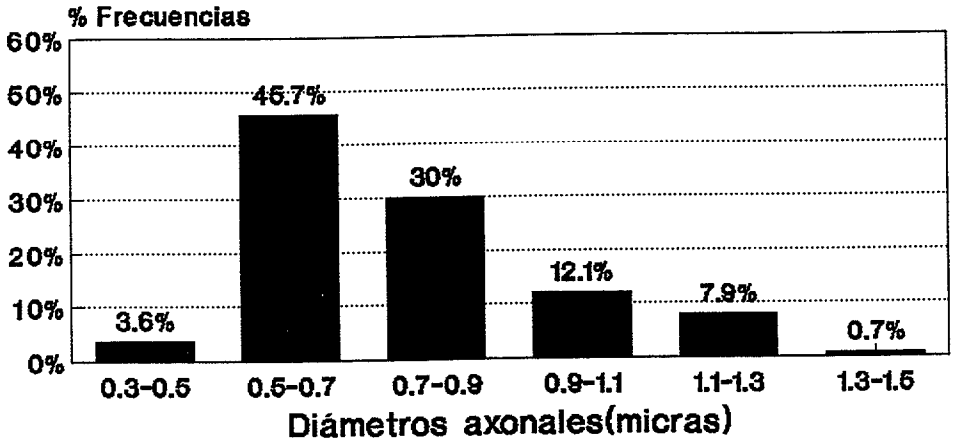


Gráfico n-20

Controles

Quince días

Diámetros axonales mielinizados
(con mielina) Oscuridad

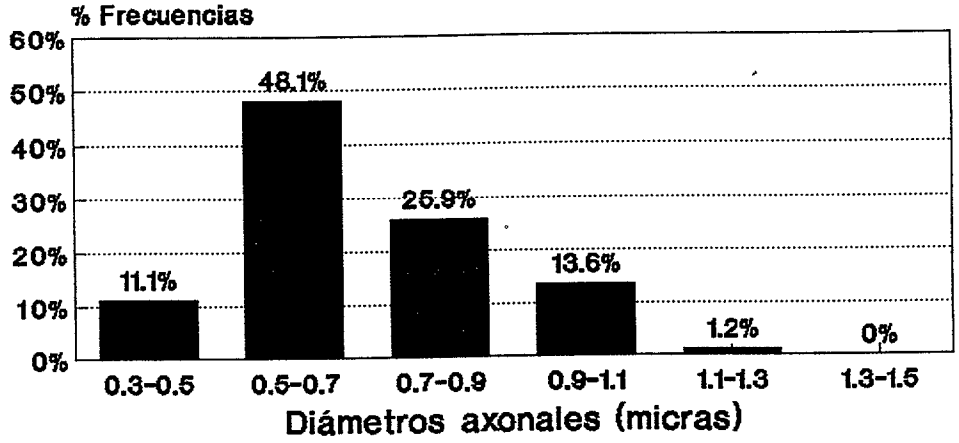


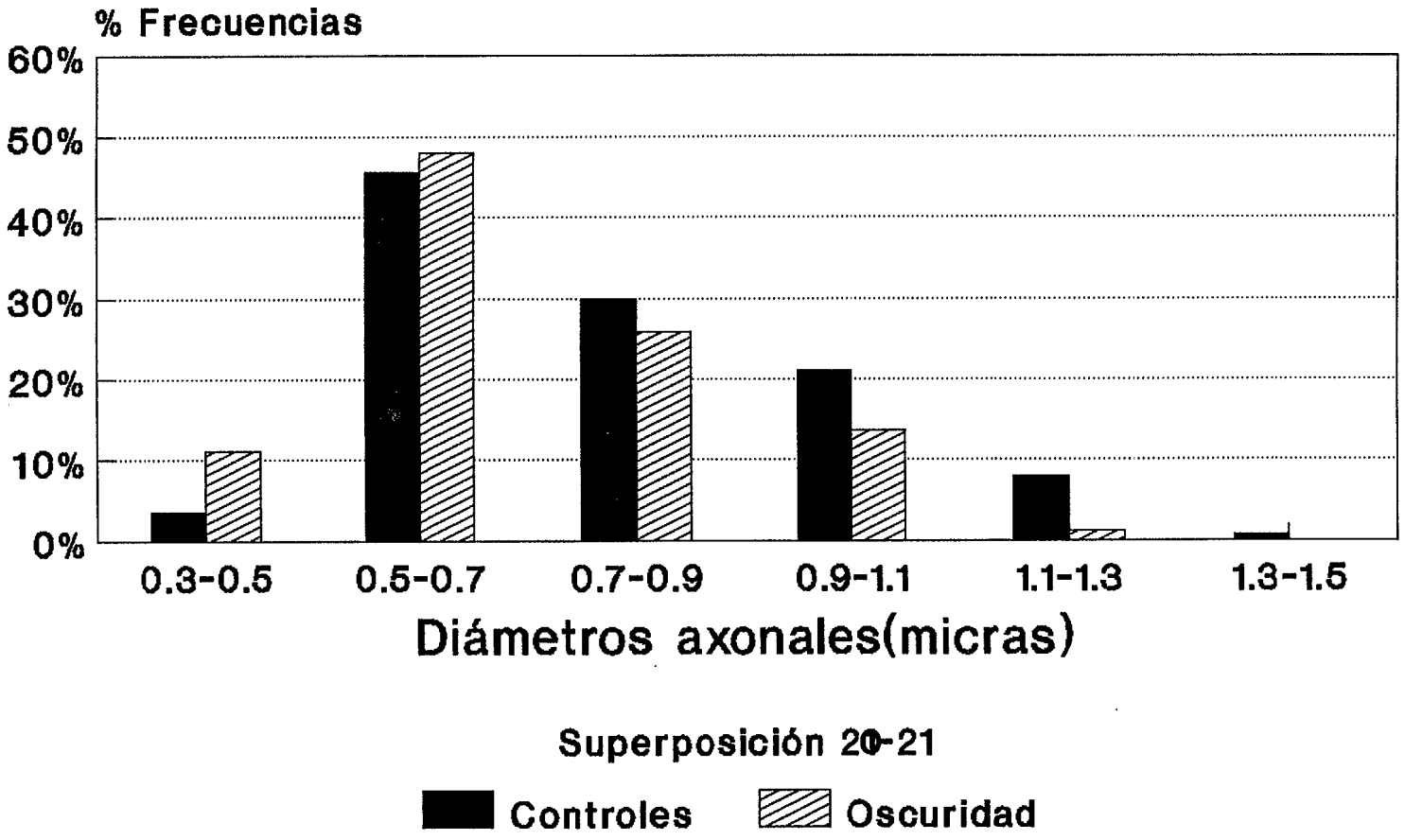
Gráfico n-21

Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinizados
(con mielina)Controles/Oscuridad



Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinizados
(sin mielina)Controles

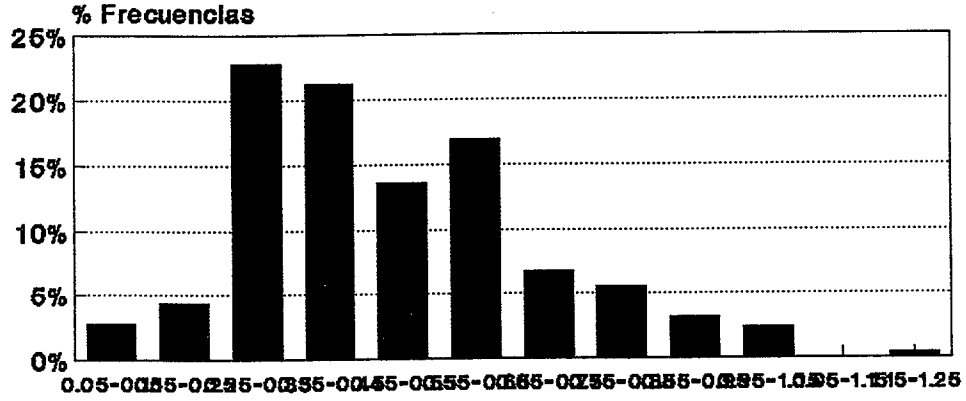


Gráfico n-22

Controles

Quince días

Diámetros axonales mielinizados
(sin mielina) Oscuridad

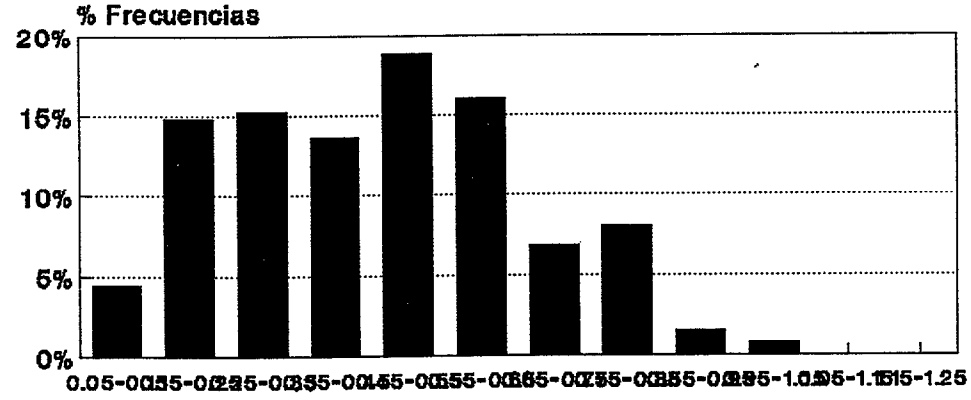


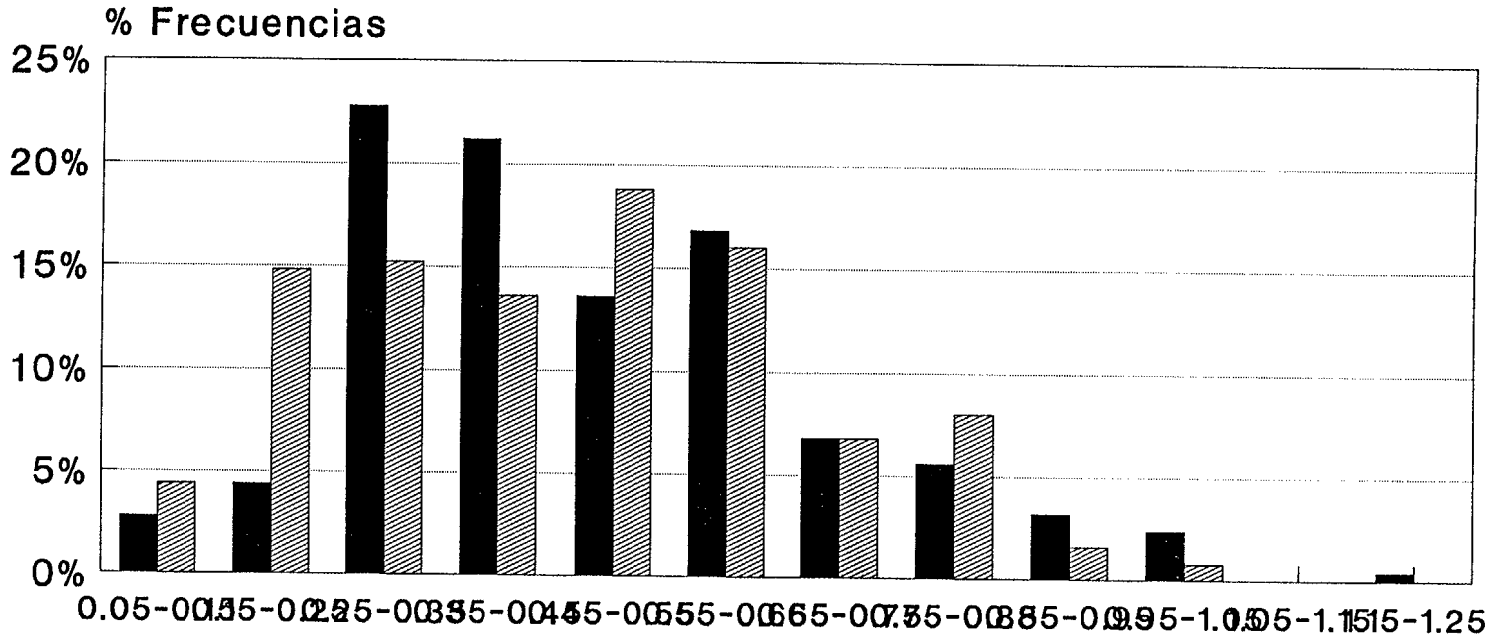
Gráfico n-23

Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axones mielinizados
(sin mielina)Controles/Oscuridad



Superposición 22-23

Controles Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA X

DIAMETROS DE FIBRAS NO MIELINIZADAS EN ANIMALES DE 15 DIAS.

DIAMETRO (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,1-0,2	9,9%	26,1%
0,2-0,3	16,2%	44,3%
0,3-0,4	53,1%	22,7%
0,4-0,5	19,8%	3,4%
0,5-0,6	0 %	0 %
0,6-0,7	0 %	1,1%
0,7-0,8	0,9%	0 %
0,8-0,9	0 %	1,1%
0,9-1	0 %	1,1%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XI

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS EN ANIMALES DE 9 DIAS

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,3-0,4	33,3%	0,0%
0,4-0,5	66,7%	0,0%
0,5-0,6	0,0%	14,3%
0,6-0,7	0,0%	28,6%
0,7-0,8	0,0%	0,0%
0,8-0,9	0,0%	14,3%

Diámetros axonales amiélinicos
Controles

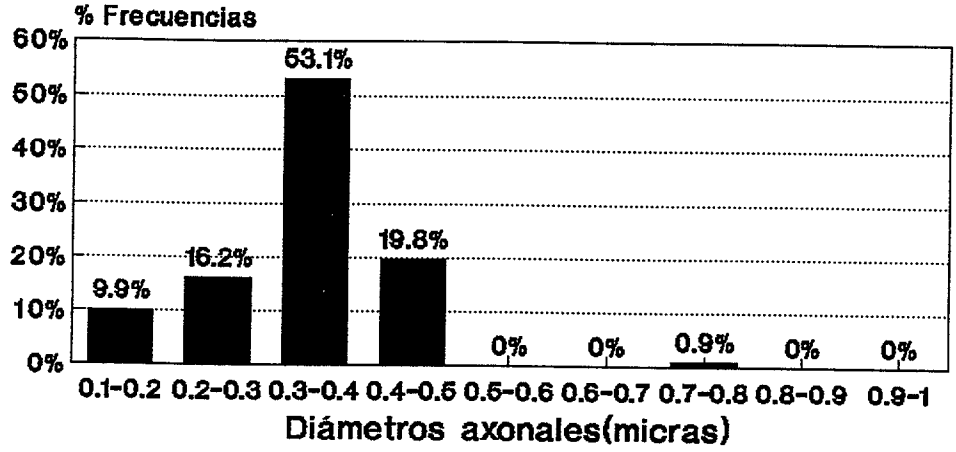


Gráfico n-24

Controles

Quince días

Diámetros axonales amielínicos
Oscuridad

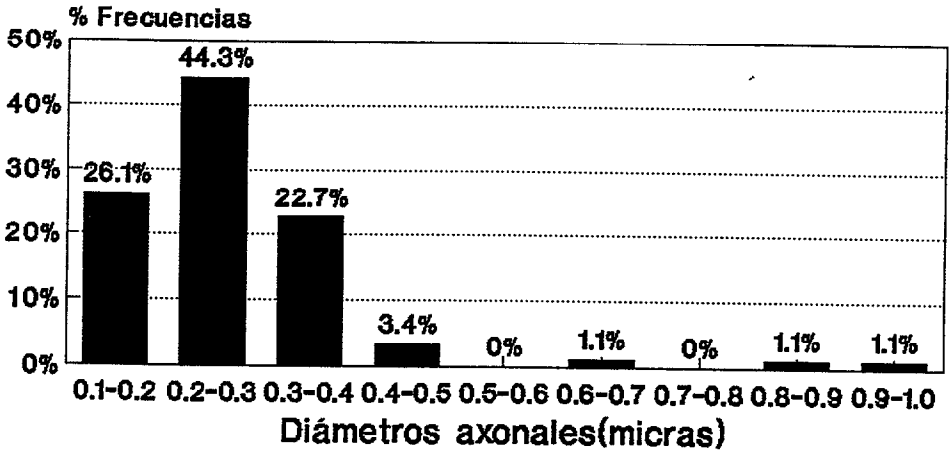


Gráfico n-25

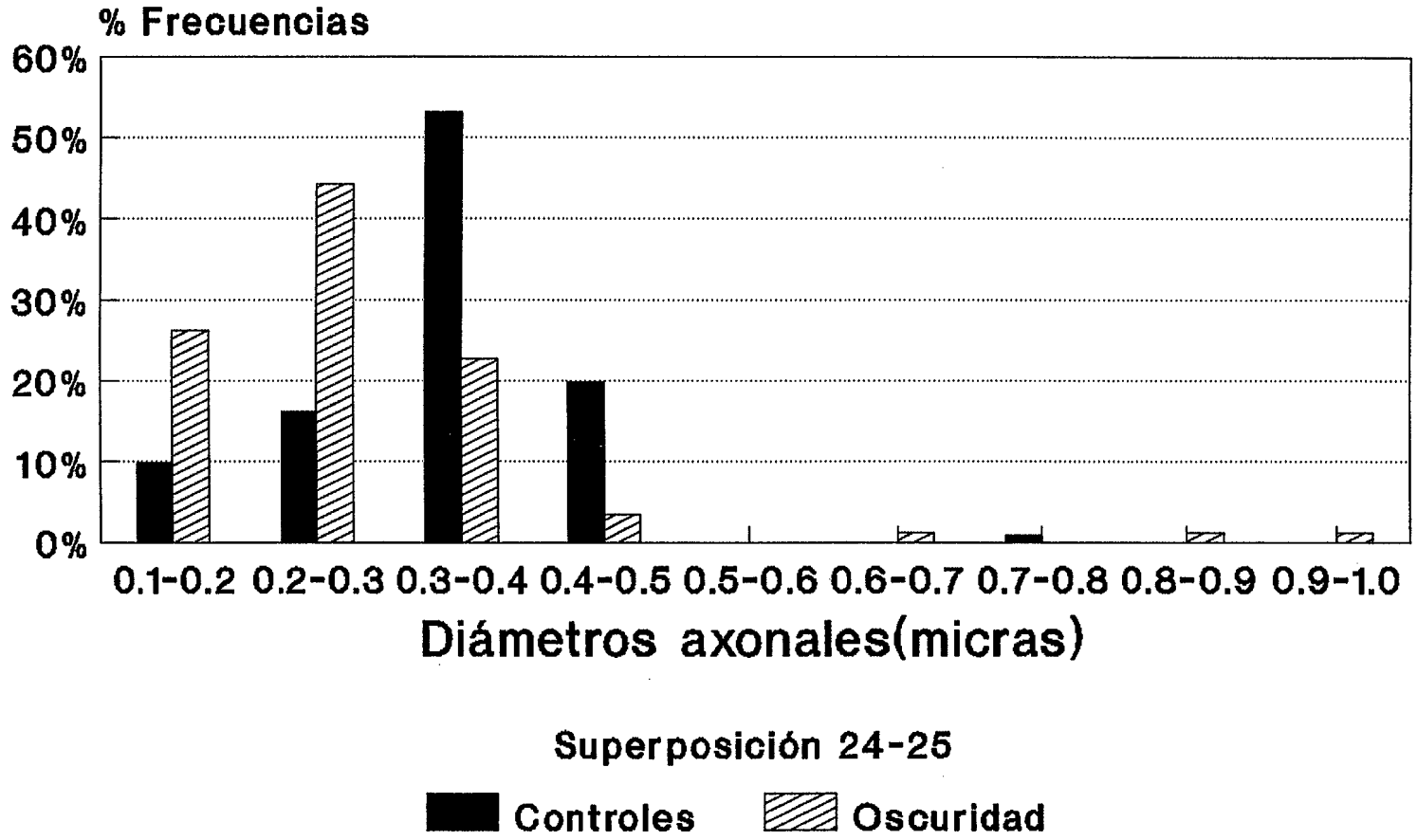
Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales amiélinicos

Controles/Oscuridad



Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinizados
(con mielina) Controles

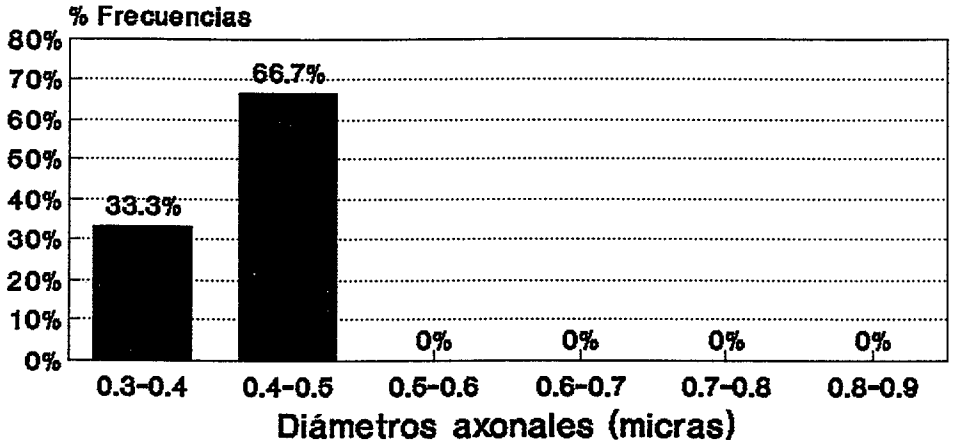


Gráfico n-26

Controles

Nueve días

Diámetros axonales mielinizados
(con mielina) Oscuridad

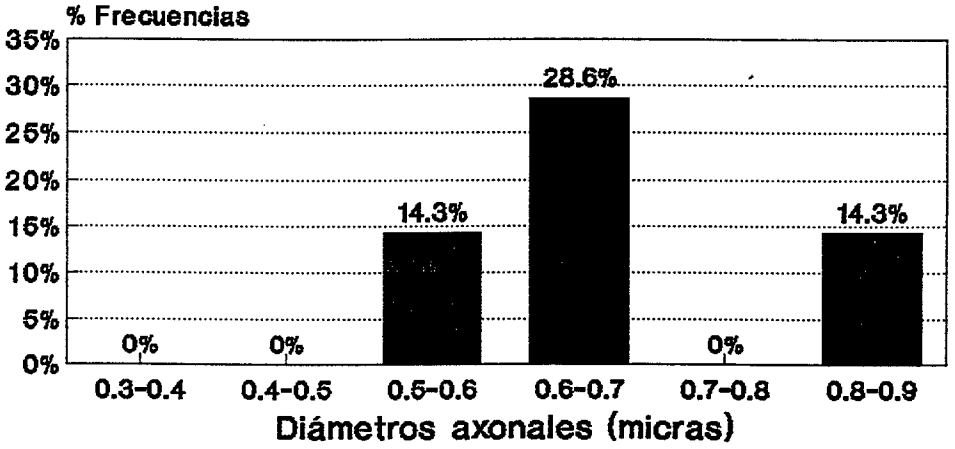


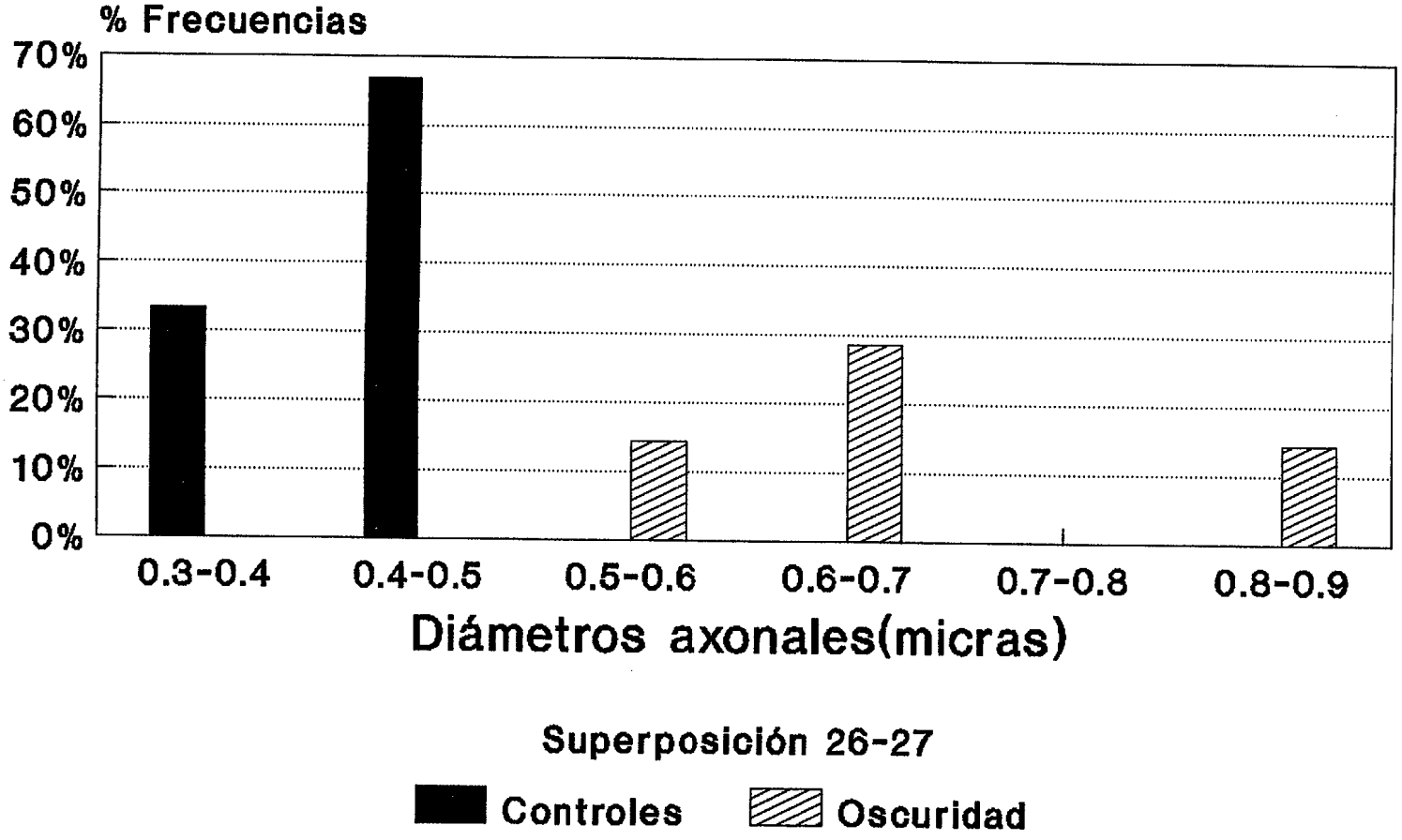
Gráfico n-27

Oscuridad

Nueve

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinizados
(con mielina)Controles/Oscuridad



Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XII

DIAMETROS DE FIBRAS MIELINIZADAS, EXCLUIDA LA MIELINA EN ANIMALES DE 9 DIAS.

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,2-0,4	75,0%	0,0%
0,4-0,6	25,0%	28,6%
0,6-0,8	0,0%	14,3%
0,8-1,0	0,0%	28,6%
1,0-1,2	0,0%	28,6%
1,2-1,4	0,0%	0,0%

Tabla XIII

DIAMETROS DE FIBRAS NO MIELINIZADAS EN ANIMALES DE 9 DIAS.

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,09- 0,2	2 %	0,0%
0,2 - 0,3	17,5%	3,6%
0,3 - 0,4	49 %	20,3%
0,4 - 0,5	22,7%	40,6%
0,5 - 0,6	6,8%	21,1%
0,6 - 0,7	1,6%	8,4%
0,7 - 0,8	0,4%	2,4%
0,8 - 0,9	0 %	2 %
<0,9	0 %	1,6%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinazado
(no mielina) Controles

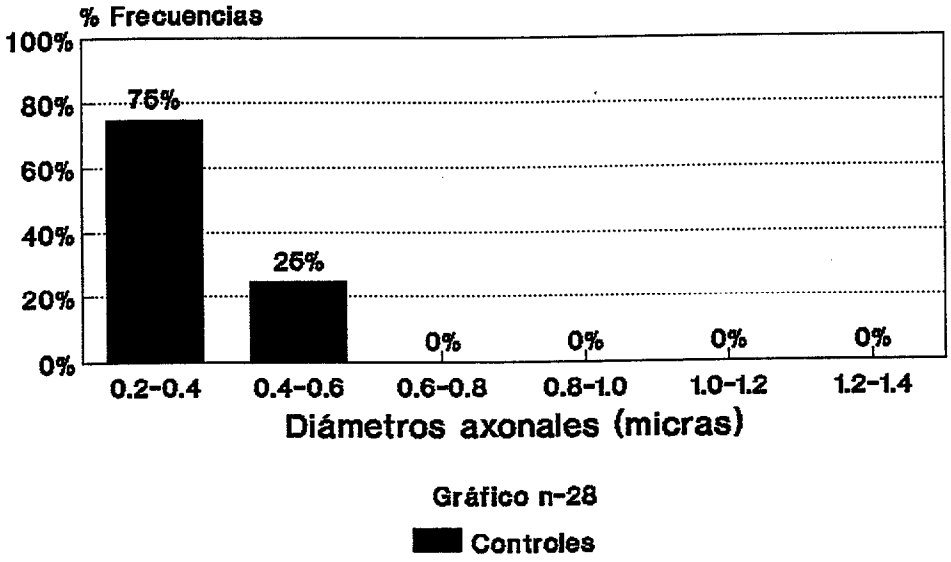


Gráfico n-28

Controles

Nueve días

Diámetros axonales mielinizados
(no mielina) Oscuridad

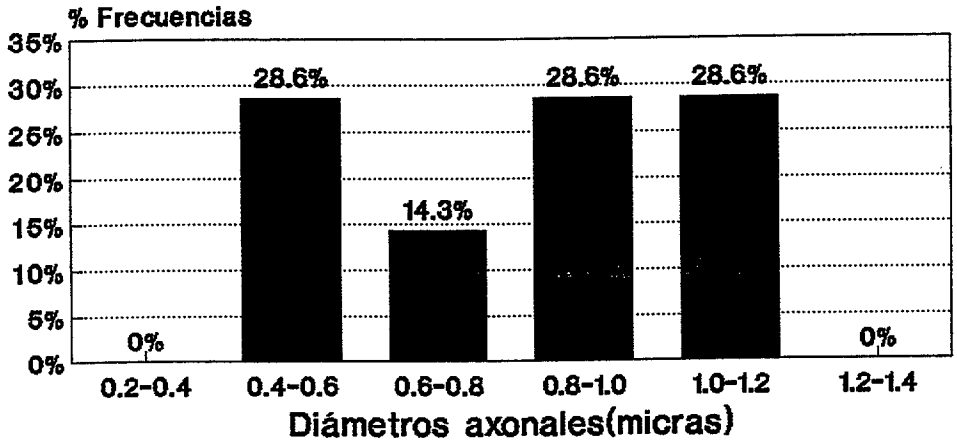


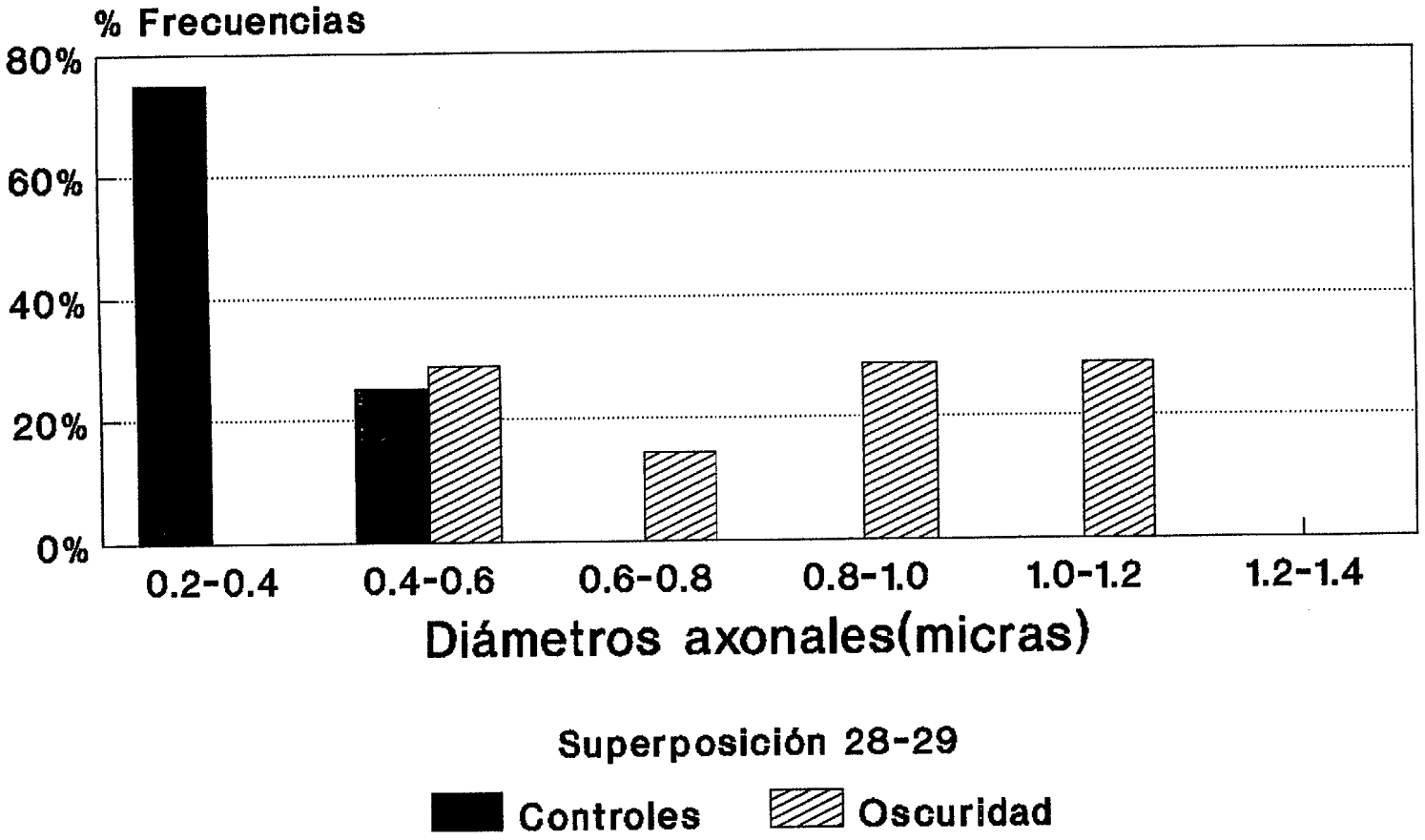
Gráfico n-29

Oscuridad

Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales mielinizados
(no mielina)Controles/Oscuridad



Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales amiélinicos
Controles

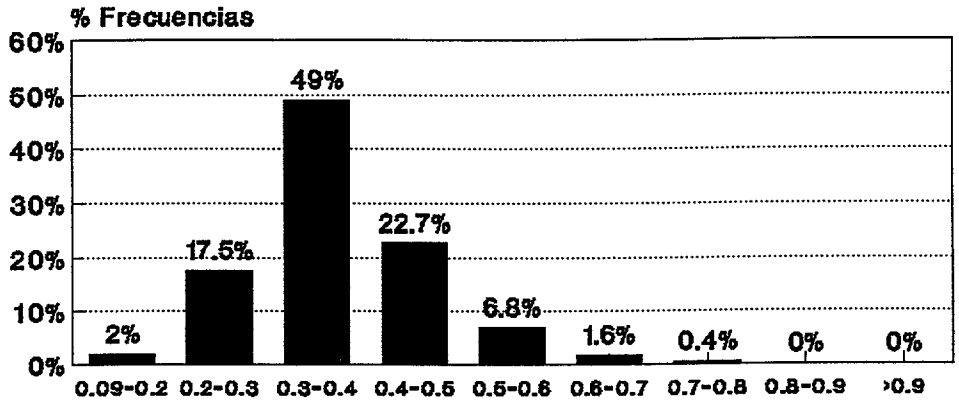


Gráfico n-30

Controles

Nueve días

Diámetros axonales amiélinicos
Oscuridad

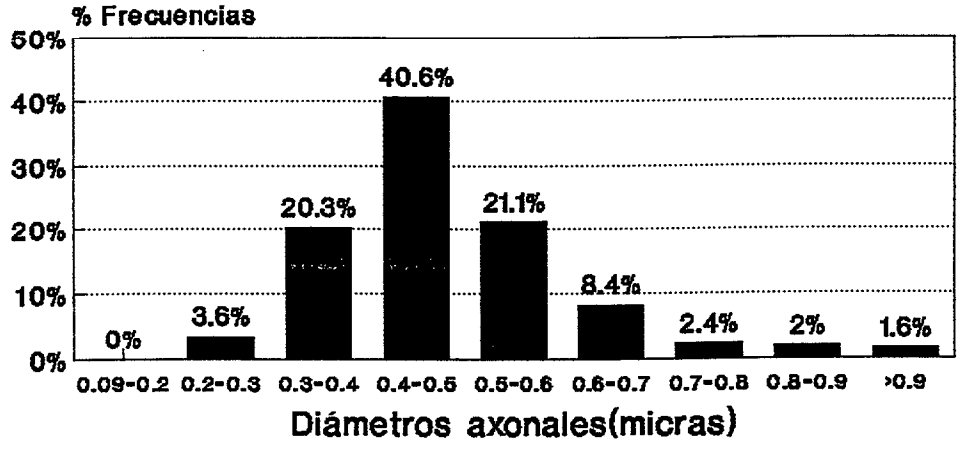


Gráfico n-31

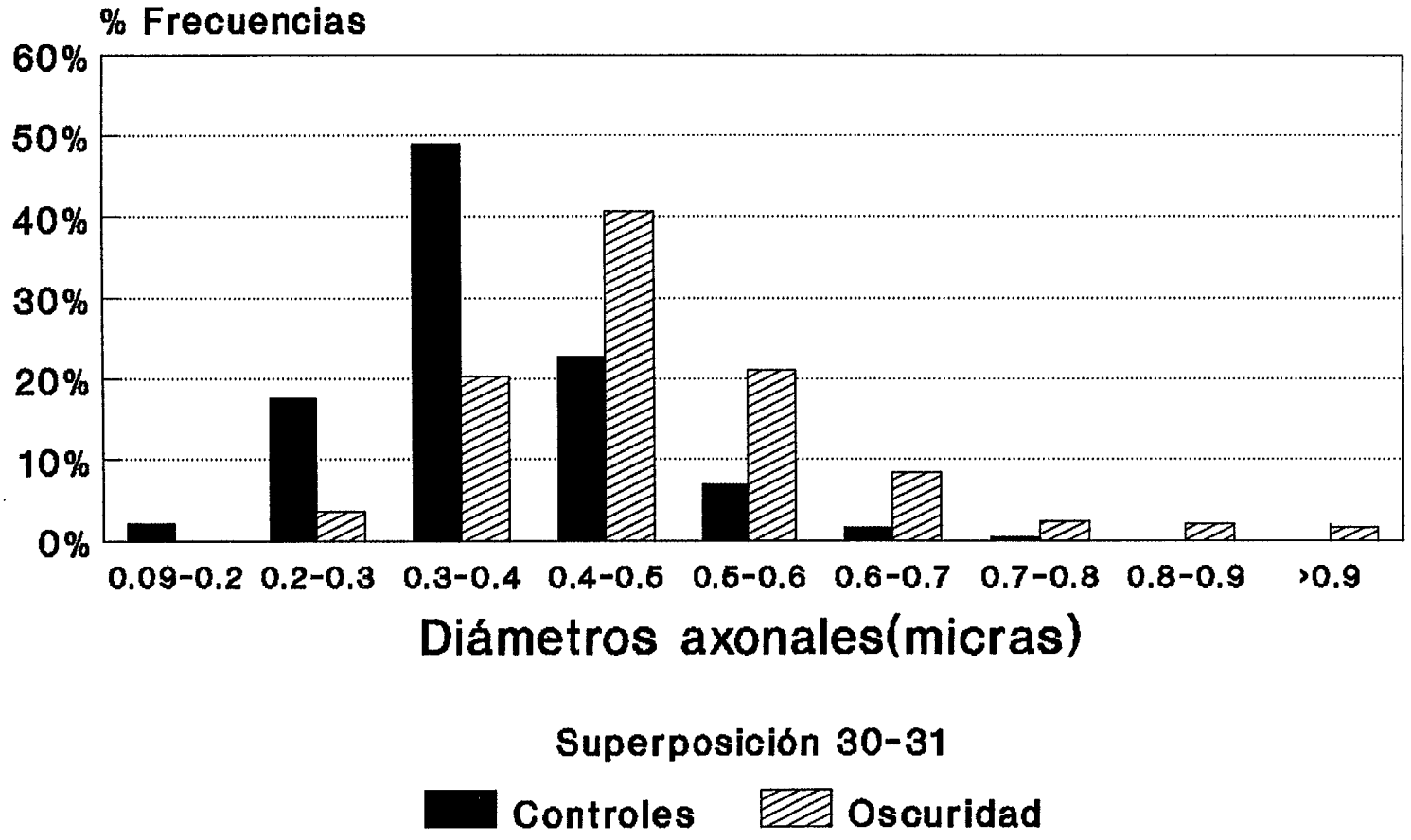
Oscuridad

Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales amiélinicos

Controles/Oscuridad



Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XIV

DIAMETROS DE FIBRAS EN ANIMALES DE 5 DIAS

DIAMETROS (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,1-0,2	16,1%	1,2%
0,2-0,3	55,8%	23,6%
0,3-0,4	24,9%	52 %
0,4-0,5	2,4%	18,4%
0,5-0,6	0,4%	3,6%
0,6-0,7	0,4%	0,8%
<0,7	0,0%	0,4%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XV

DIAMETROS DE FIBRAS EN EL DIA DEL NACIMIENTO

DIAMETROS (μ)	PROPORCION
0,1-0,2	11,9%
0,2-0,3	67,9%
0,3-0,4	19 %
0,4-0,5	1,2%

Diámetros axonales amielínicos
Controles

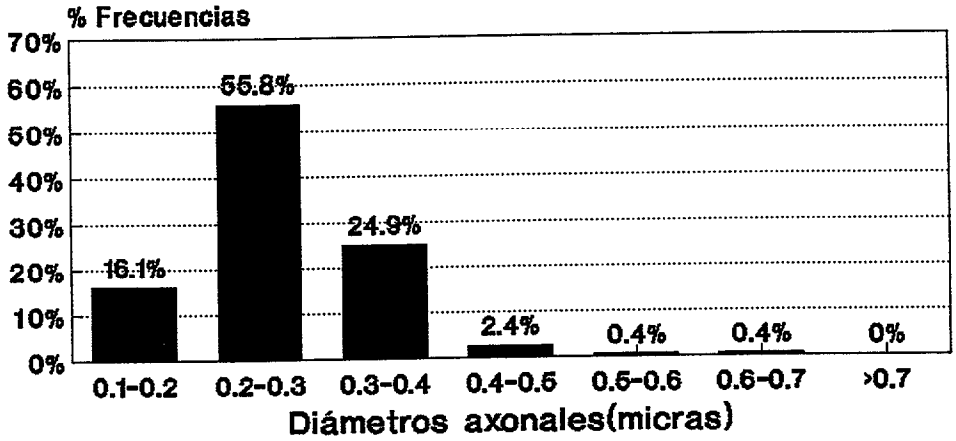


Gráfico n-32

Controles

Cinco días

Diámetros axonales amiélinicos
Oscuridad

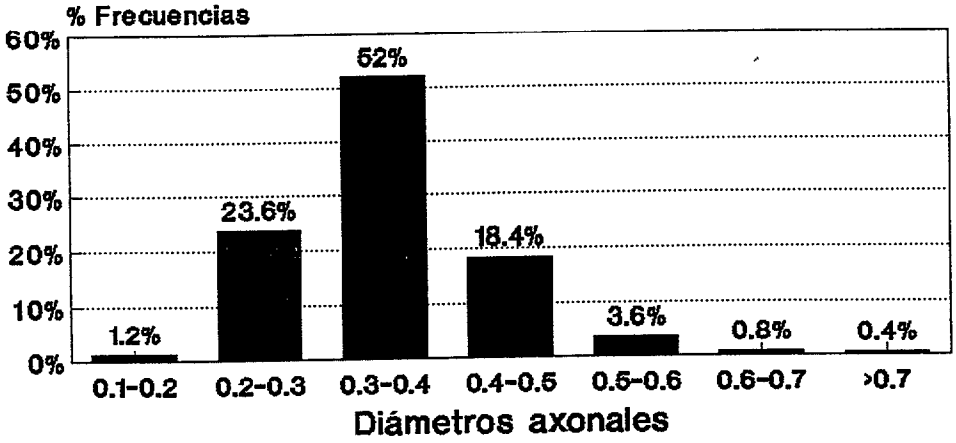


Gráfico n-33

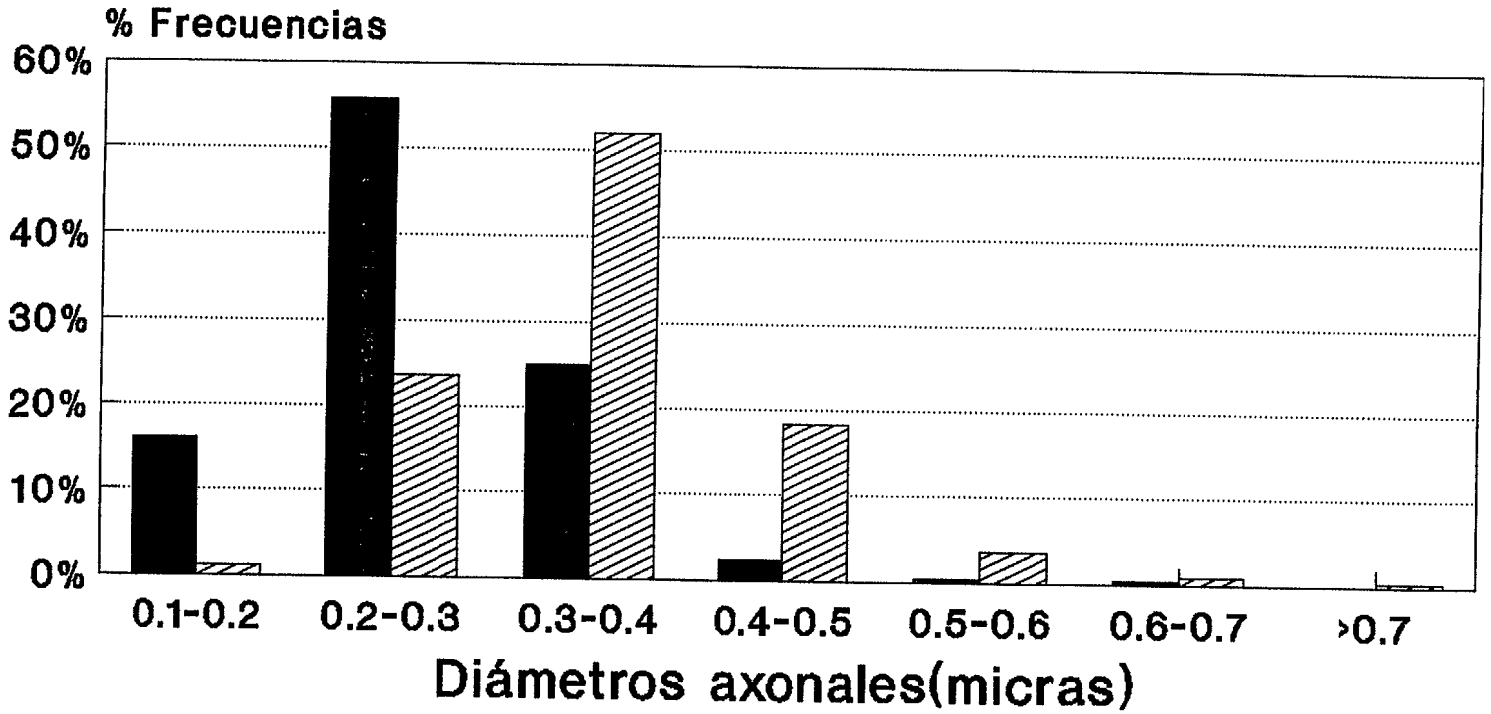
Oscuridad

Cinco días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales amiélinicos

Controles/Oscuridad



Superposición 32-33

Controles Oscuridad

Cinco días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diámetros axonales
Controles/Oscuridad

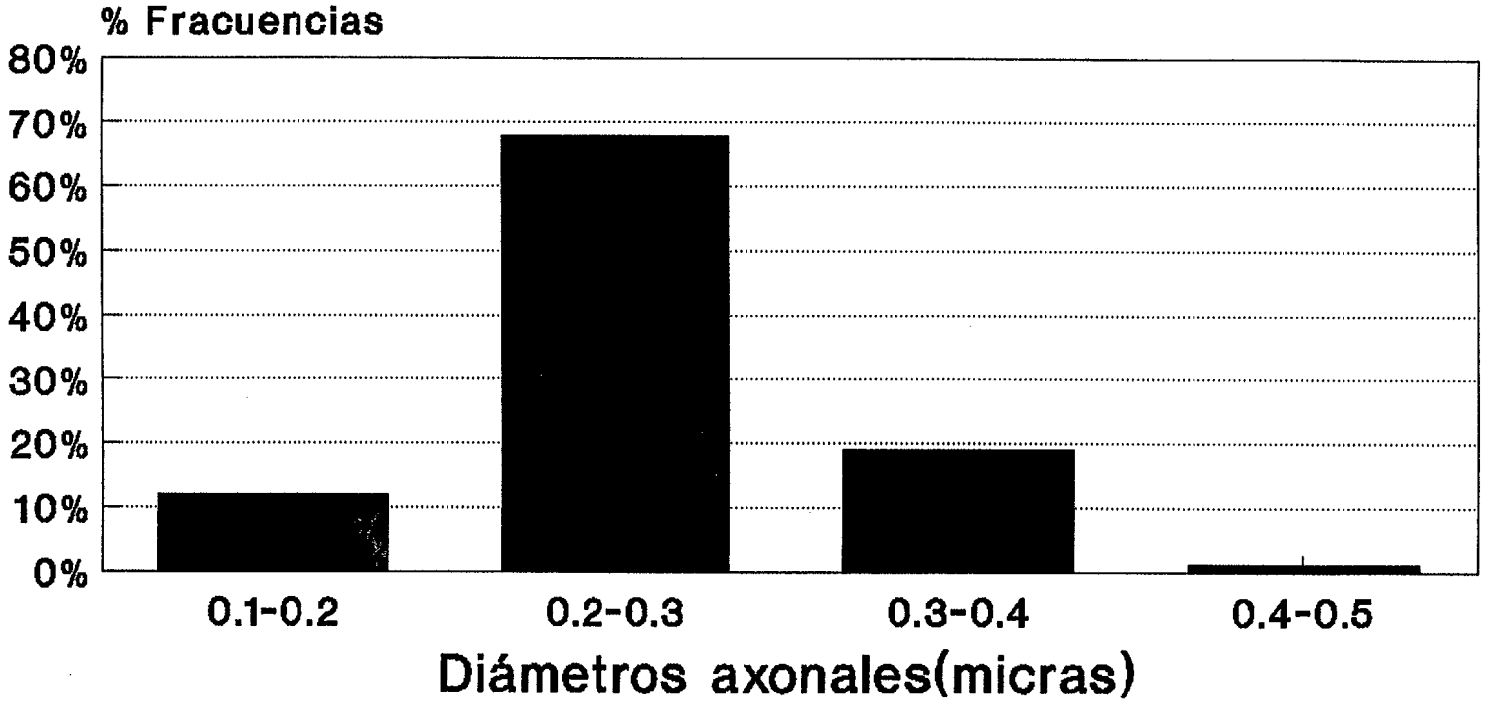


Gráfico n-34

Controles/Oscuridad

Día del nacimiento

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XVI

NUMERO DE VASOS

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	9 ±2,48	9 ±2,48
1	9 ±1,72	7 ±0,95
4	8,6±3,83	12 ±1,32
5	11 ±2,16	12 ±3,53
6	14 ±4,07	13 ±2,04
7	15,5±2,94	14,4±2,33
8	15,2±5,62	16,5±4,04
9	19,2±5,34	13,6±3,43
10	16 ±5	13 ±2,19
12	20,8±0,89	14,2±2,96
15	21,2±4,63	25,2±2,68
20	25,3±2,08	20,5±4,65
25	27,4±2,07	26,8±6,68
30	25 ±8,07	26,6±4,97
60	20,2±3,55	8,4±3,46
120	19 ±3,54	14 ±2,34

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-de vasos sanguineos/Edad
Controles.oscuridad

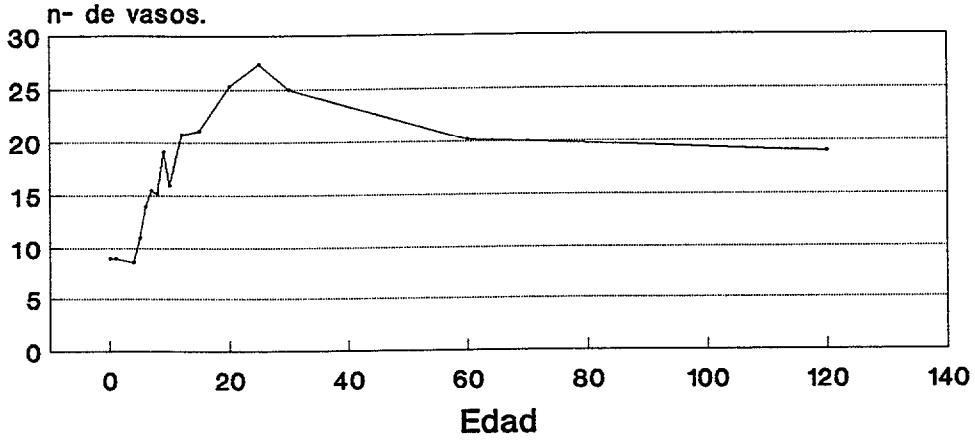


Gráfico n-35

Controles

Número

N-de vasos sanguineos
Oscuridad

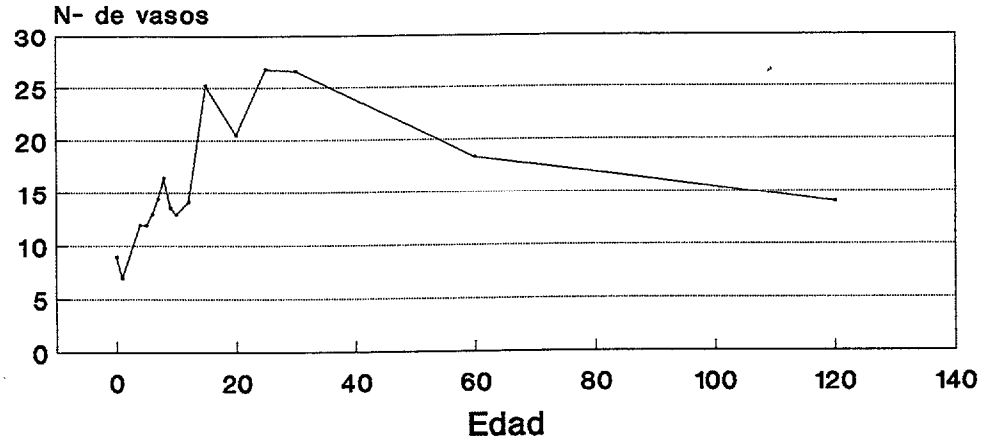


Gráfico n-36

Oscuridad

Número

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-de vasos sanguineos/Edad
Controles/Oscuridad

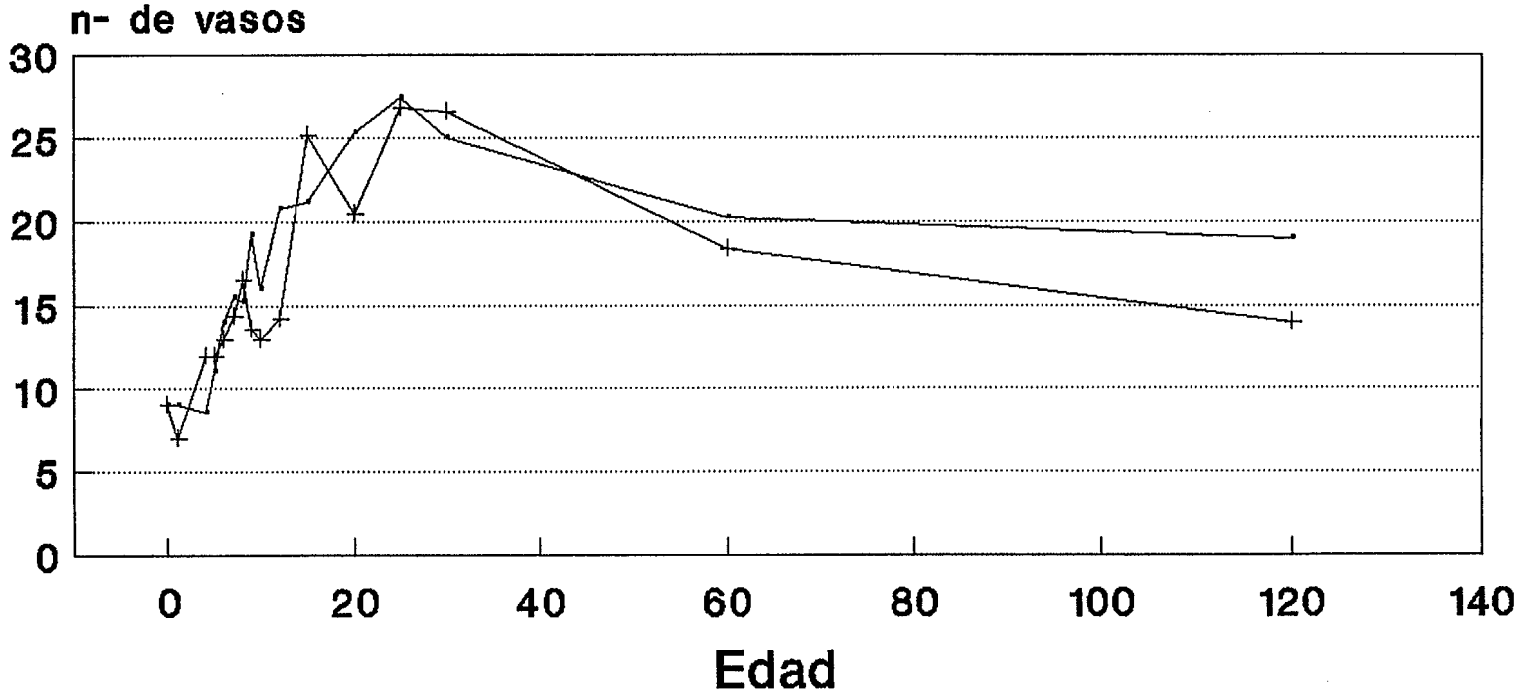


Gráfico n-37

Controles Oscuridad

Número de vasos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XVII

AREAS VASCULARES

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	0,0004 ±0,0002	0,0004 ±0,0002
1	0,00049 ±0,00031	0,00064 ±0,00049
4	0,00056 ±0,000059	0,0012 ±0,00065
5	0,00108 ±0,00028	0,001383±0,00087
6	0,001104±0,00059	0,001009±0,00039
7	0,001490±0,00044	0,00193 ±0,00085
8	0,00074 ±0,00012	0,000543±0,00013
9	0,00098 ±0,00031	0,00059 ±0,00024
10	0,00127 ±0,00068	0,00076 ±0,00019
12	0,0011 ±0,00034	0,00097 ±0,00025
15	0,00061 ±0,000083	0,00143 ±0,0001
20	0,0010 ±0,00024	0,00095 ±0,00014
25	0,00101 ±0,00038	0,00048 ±0,00038
30	0,00062 ±0,00029	0,00089 ±0,00009
60	0,00035 ±0,00019	0,00037 ±0,00002
120	0,001012±0,00028	0,00024 ±0,00014

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Areas Vasculares/Edad
Controles

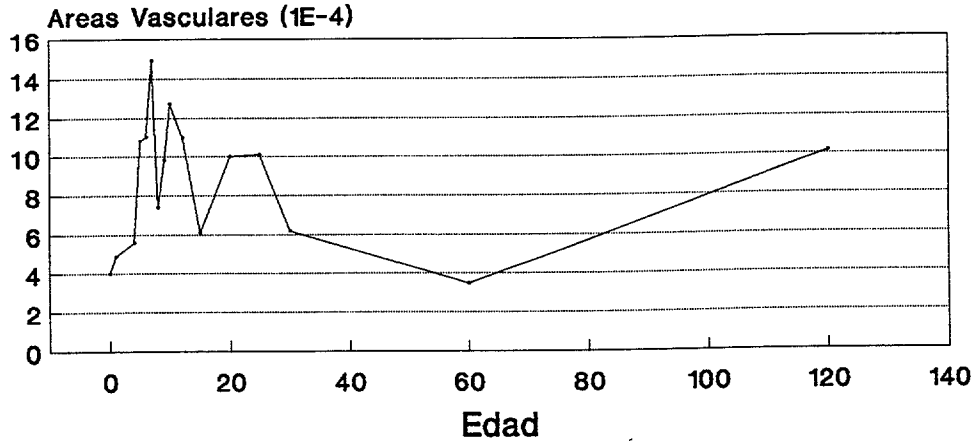


Gráfico n-38

—— Controles

mm2

Areas Vasculares/Edad
Oscuridad

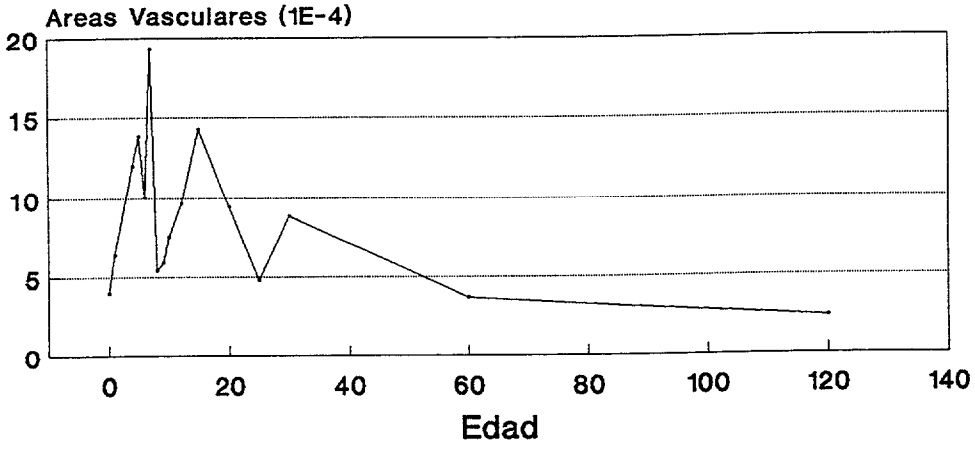


Gráfico n-39

—— Oscuridad

mm2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Areas Vasculares/Edad
Controles.Oscuridad

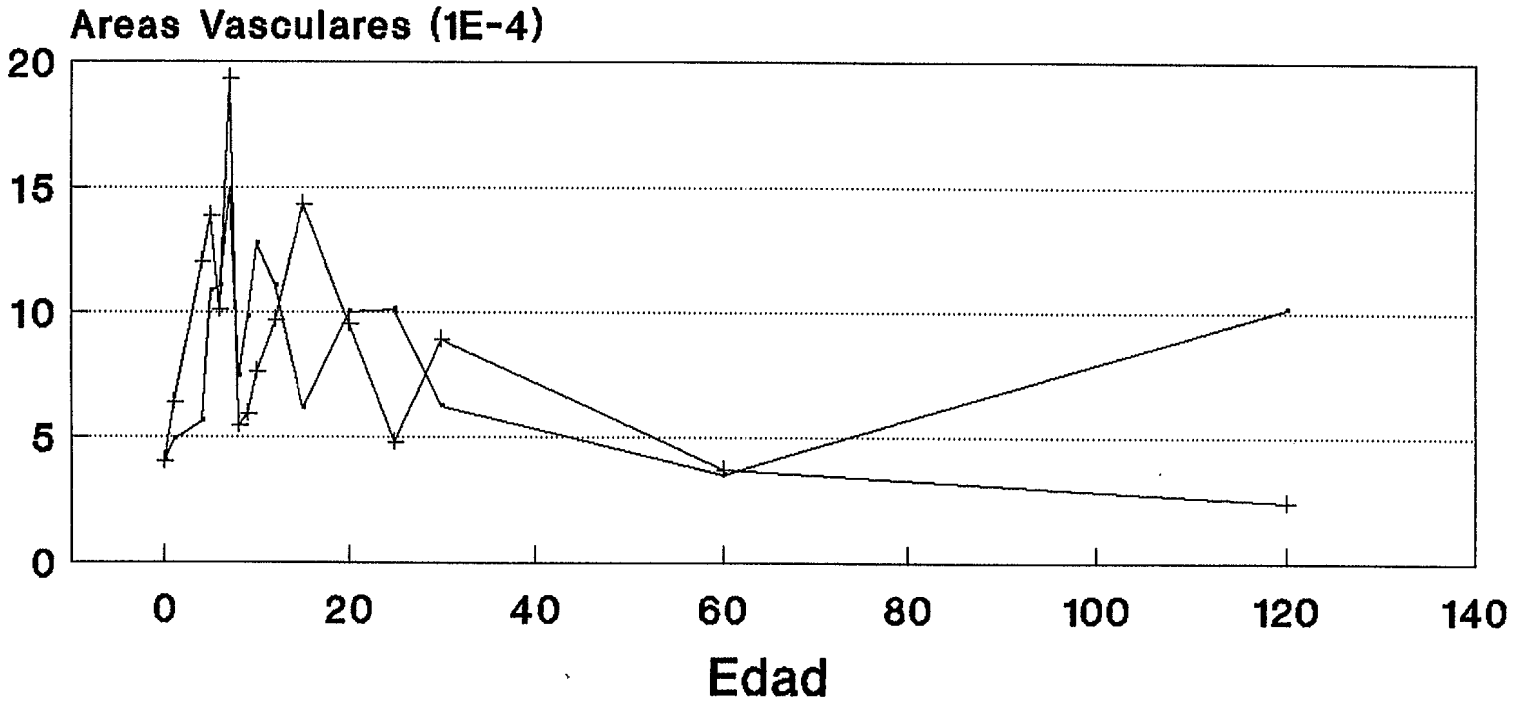


Gráfico n-40

Controles Oscuridad

mm2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XVIII

PORCENTAJE DEL AREA VASCULAR

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	1,53%±0,8	1,53%±0,8
1	2,56%±1,5	2,29%±1,3
4	1,12%±0,07	3,61%±1,87
5	4,59%±1,95	4,70%±2,7
6	3,81%±1,98	4,24%±1,03
7	4,17%±1,8	6,22%±2,4
8	1,89%±0,69	1,39%±0,58
9	2,33%±0,38	1,54%±0,21
10	3,18%±1,32	2,33%±0,74
12	2,25%±0,63	4,51%±0,16
15	0,82%±0,01	2,98%±1,68
20	1,10%±0,12	0,91%±0,12
25	0,75%±0,17	0,37%±0,13
30	0,38%±0,06	0,66%±0,10
60	0,26%±0,12	0,27%±0,03
120	0,70%±0,14	0,12%±0,10

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Porcentaje Vascular/Edad
Controles

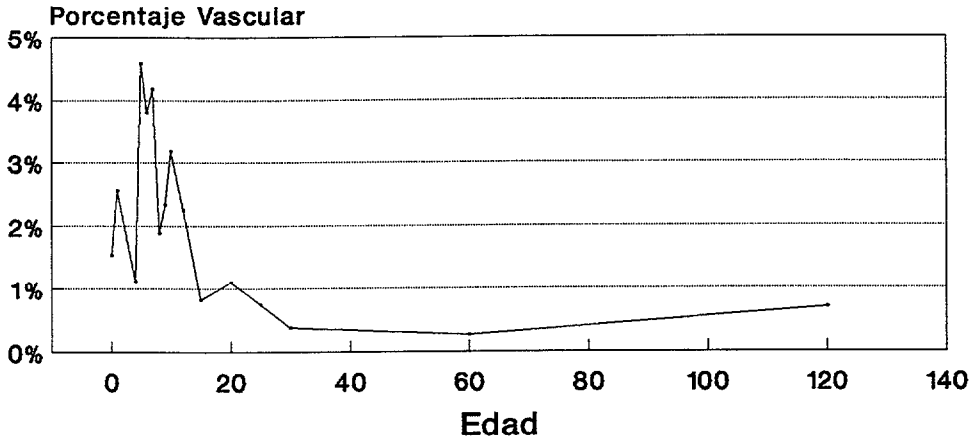


Gráfico n-41

Controles

%

Porcentaje Vascular/Edad
Oscuridad

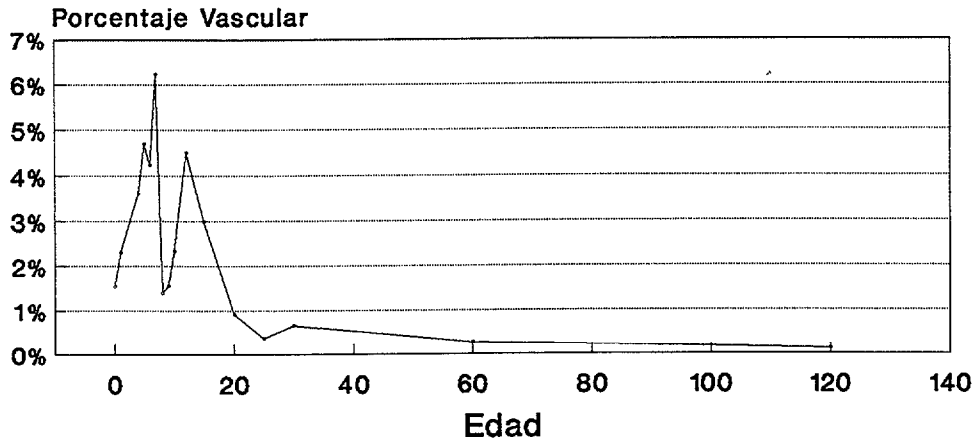


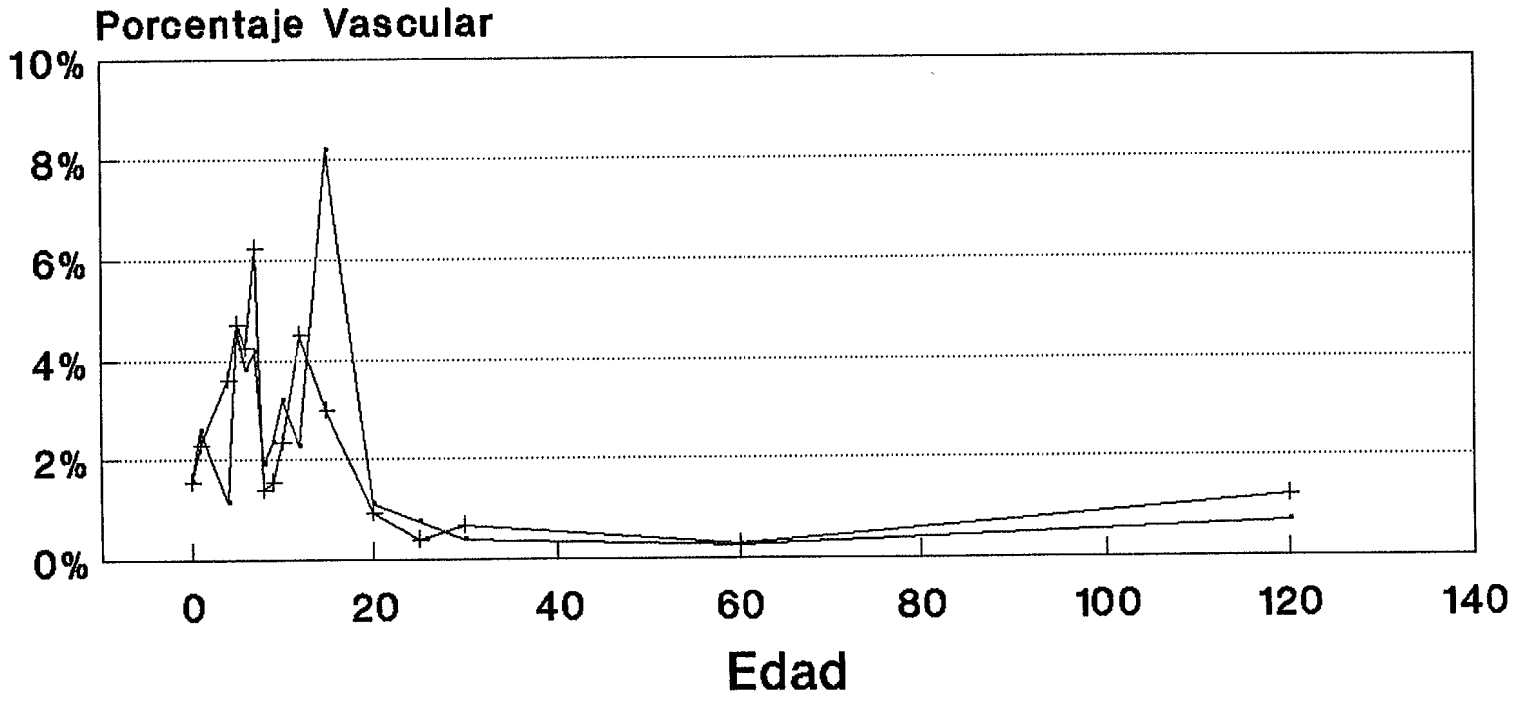
Gráfico n-42

Oscuridad

%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Porcentaje Vascular / Edad
Controles.Oscuridad



Gràfico n-43

Controles Oscuridad

%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XIX

NUMERO DE CELULAS POR UNIDAD DE SUPERFICIE EN LA SECCION TRANSVERSAL DEL NERVIO OPTICO DE LA RATA

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	17,7±1,5	17,6±1,5
1	20 ±3,3	14 ±2,8
4	17 ±5	14,7±1,5
5	19,7±4,9	13,6±1,1
6	24,5±2,8	15 ±1,4
7	20,6±2	12 ±0
8	21 ±1	15,6±1,52
9	21,1±2,9	15,2±1
10	22 ±2	15,2±2,06
12	24 ±3,3	19,3±0,57
15	15,6±1,5	14 ±1
20	15 ±1	13,5±1,2
25	10 ±1	6,7±0,9
30	5 ±1	6,2±2
60	5,8±0,8	4,7±0,57
120	3,3±0,8	3,8±0,8

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-de Células/U.Sup./Edad
Controles

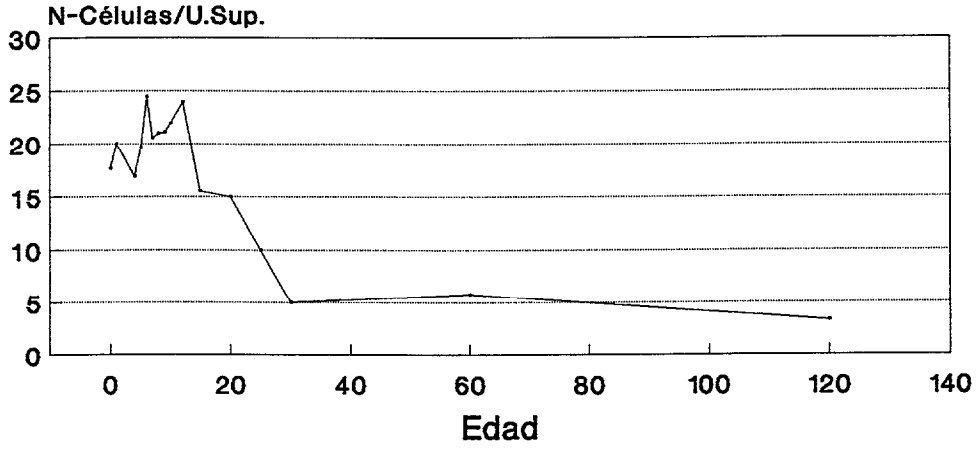


Gráfico n-44

Controles

N-

N-Celulas/U.Sup./Edad
Oscuridad

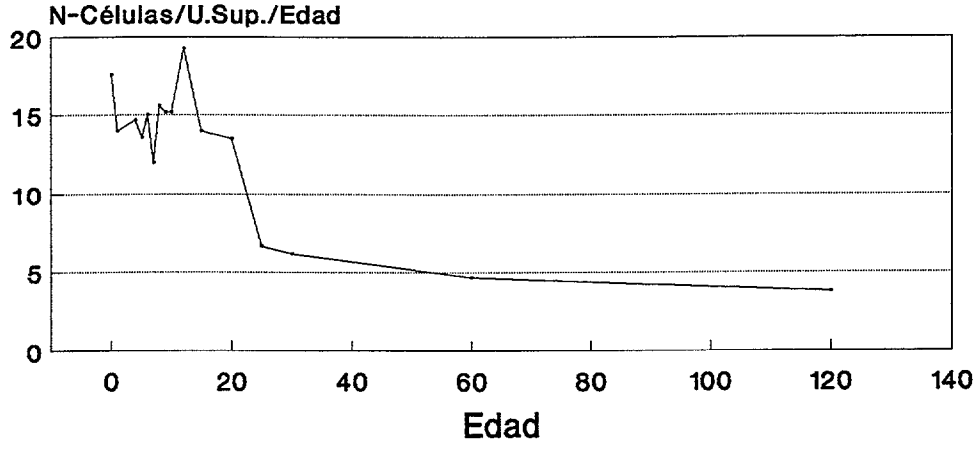


Gráfico n-45

Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Células/U.Sup./Edad
Controles.Oscuridad

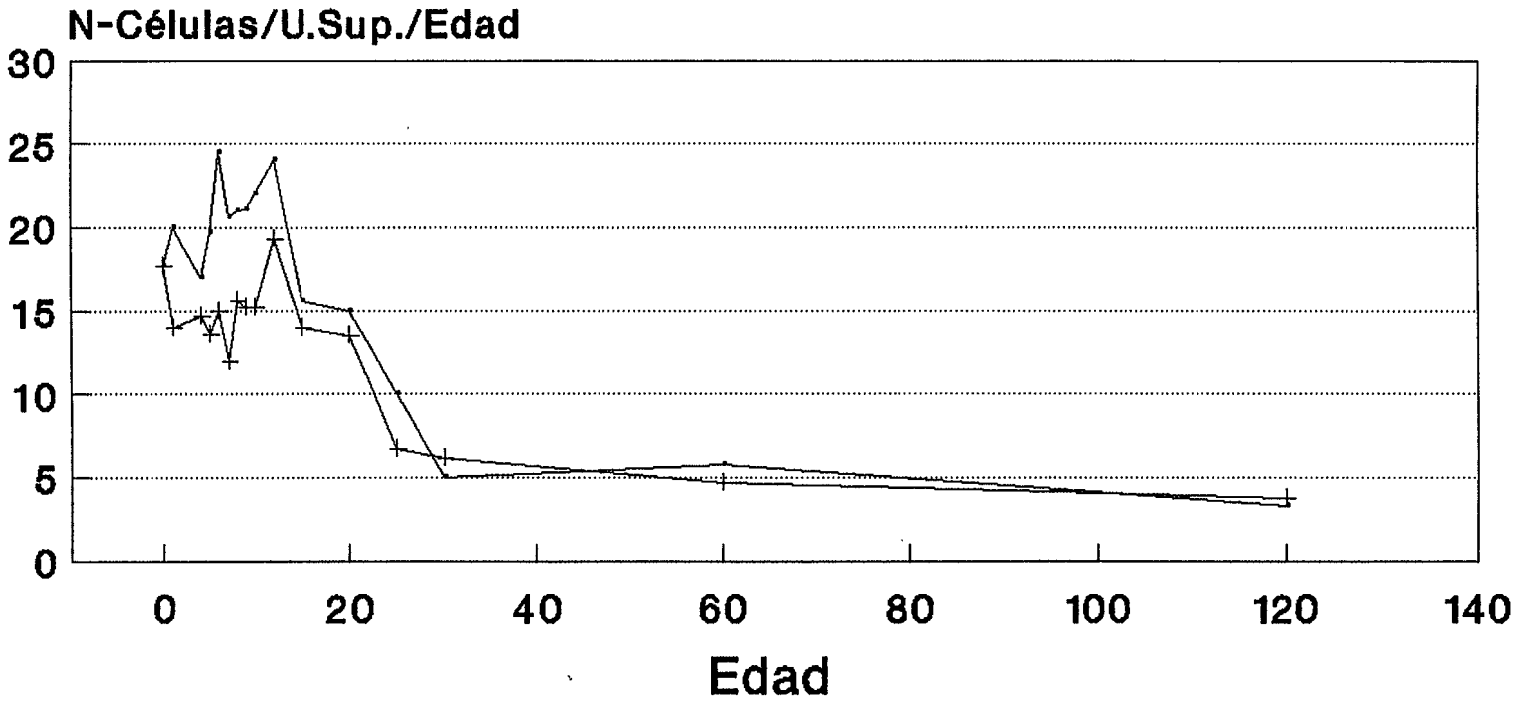


Gráfico n-46

Controles Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XX

NUMERO DE CELULAS CALCULADAS PARA LA SECCION TRANSVERSAL DEL NERVIO OPTICO DE LA RATA

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
0	191,7± 25,1	191,7±25,1
1	144,3± 17,2	125 ±21,4
4	176 ± 45,5	147,6±33,0
5	168,5± 48,1	163,6±38,3
6	190,2± 15,4	150,5±18,7
7	241,1± 37,4	141,8±10,4
8	314,0±103,2	188,7±45,5
9	289,5± 43,8	204,2±44,9
10	304,5± 33,6	190,2±28,2
12	404,3±108,2	270,2±74,3
15	413,3± 33,9	370,5±51,9
20	505,3± 28,7	485,6±66,6
25	457,6± 64,3	294,7±11,6
30	225,5± 35,1	288,2±77,2
60	263,9± 49	229,3±28,3
120	246,8± 89	246,1±86,7

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Células.Sup.Transv./Edad
Controles

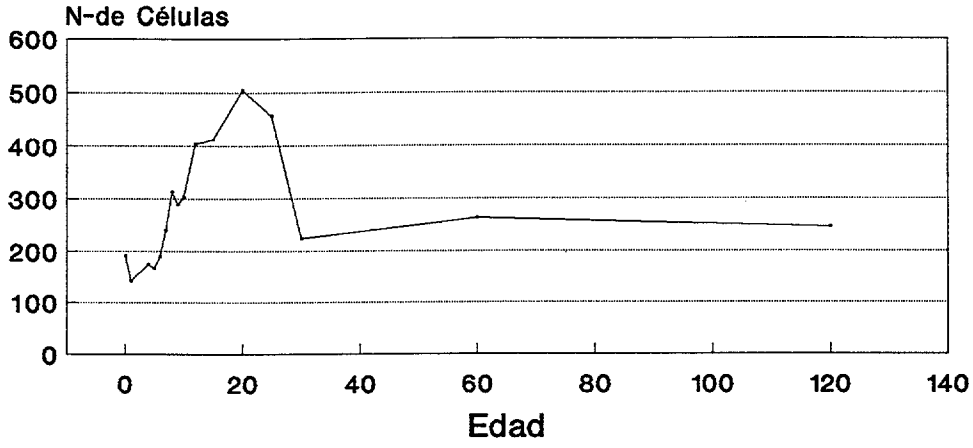


Gráfico n-47

Controles

n-

N-Células.Sup.Transv./Edad
Oscuridad

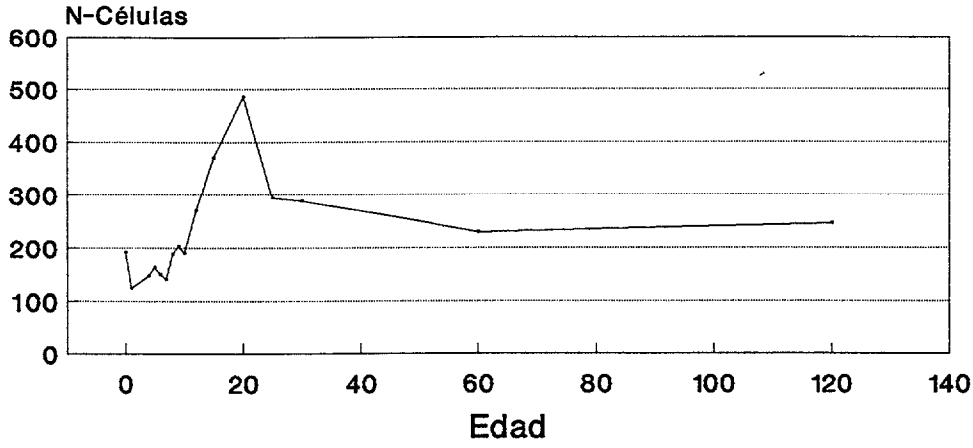


Gráfico n-48

Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Células.Sup.Transv./Edad
Controles.Oscuridad

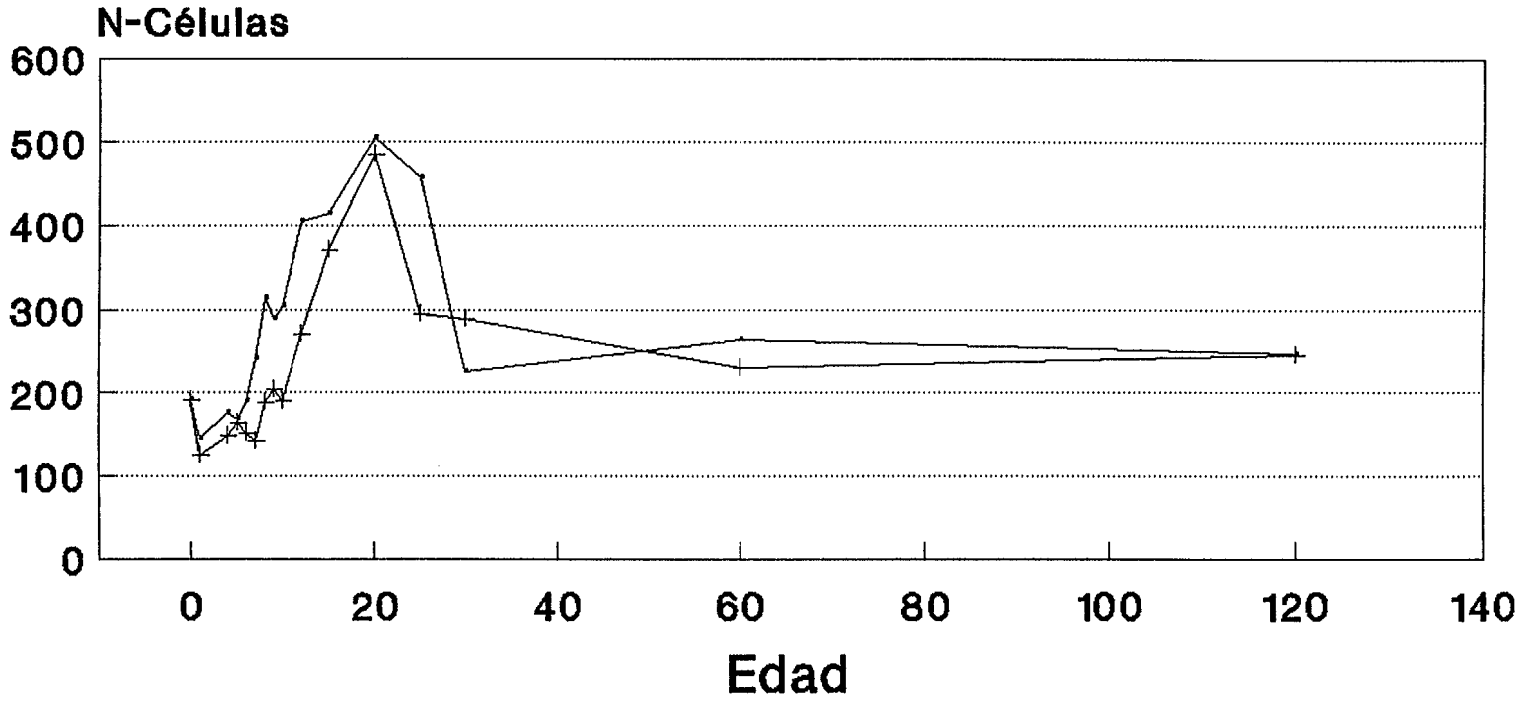


Gráfico n-49

Controles Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXI

NUMERO DE AXONES MIELINICOS Y AMIELINICOS EN ESTADIOS CLAVES DEL DESARROLLO. PORCENTAJE DE LOS MISMOS.

EDAD (Días)	NºAXONES MIELINICOS	NºAXONES AMIELINICOS	PORCENTAJE MIELINICOS	PORCENTAJE AMIELINICOS
		CONDICIONES NORMALES.		
120	130550	700	99,46 %	0,53%
15	104650	48533	68,31 %	31,68%
9	133	169400	0,078%	99,92%
7	0	142100	0 %	100 %
6	0	164550	0 %	100 %
5	0	144066	0 %	100 %
0	0	251650	0 %	100 %
		OSCURIDAD		
120	139966	600	99,54 %	0,42%
15	142800	48300	74,72 %	25,27%
9	1800	158800	1,019%	89,92%
7	50	98950	0,050%	99,94%
6	100	138550	0,072%	99,92%
5	0	152600	0 %	100 %

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones(miel.amiel.)/Edad
Controles

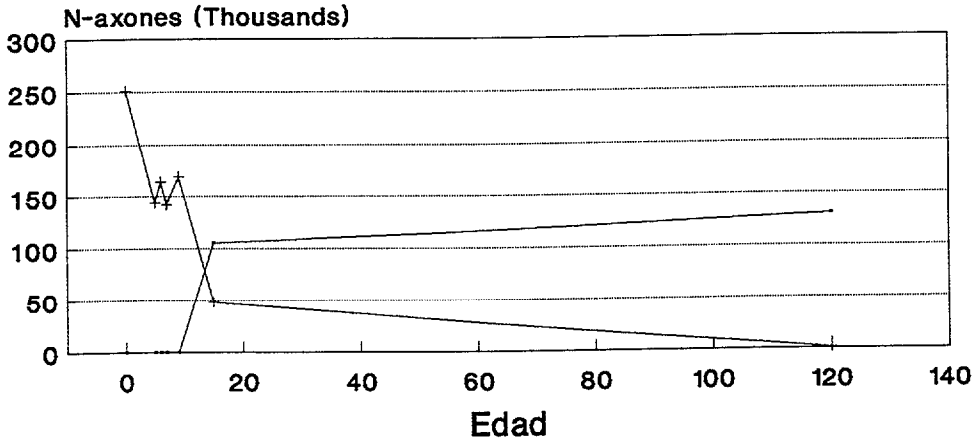


Gráfico n-50

Mielínicos Amielínicos

N-

N-Axones(miel.amiel.)/Edad
Oscuridad

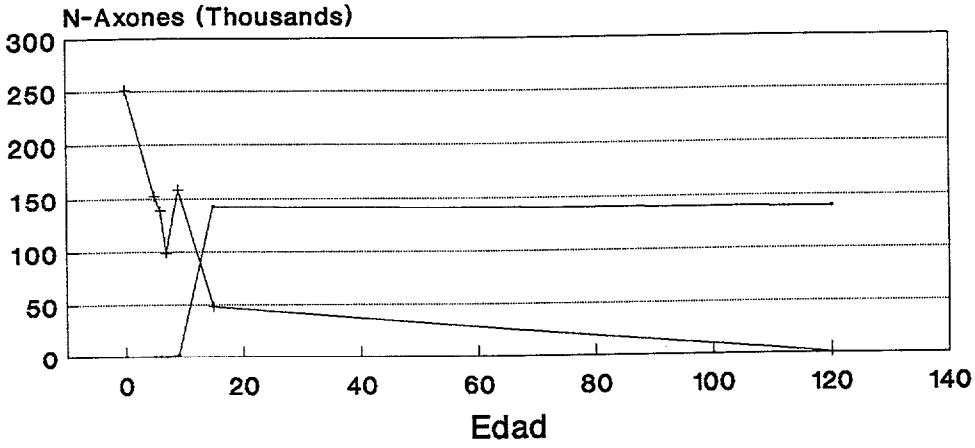


Gráfico n-51

Mielínicos Amielínicos

n-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

N-Axones mielínicos/Edad
Controles.Oscuridad

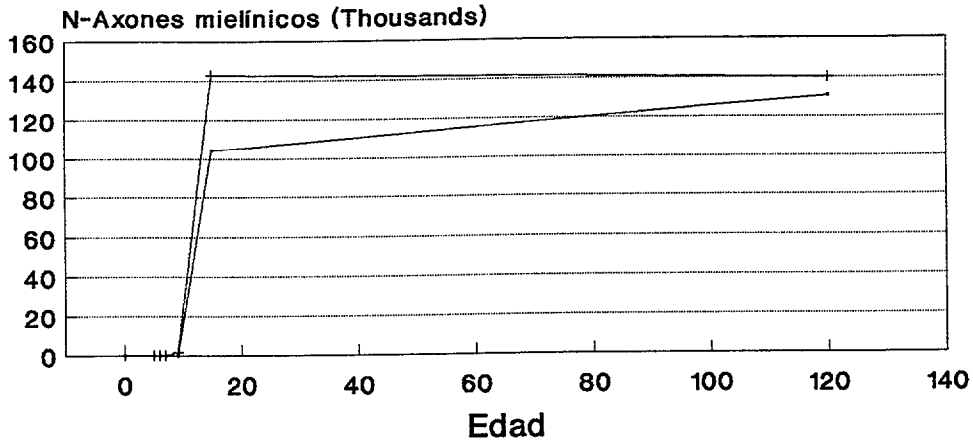


Gráfico n-52

Controles Oscuridad

N-

N-Axones Amielínicos/Edad
Controles.Oscuridad

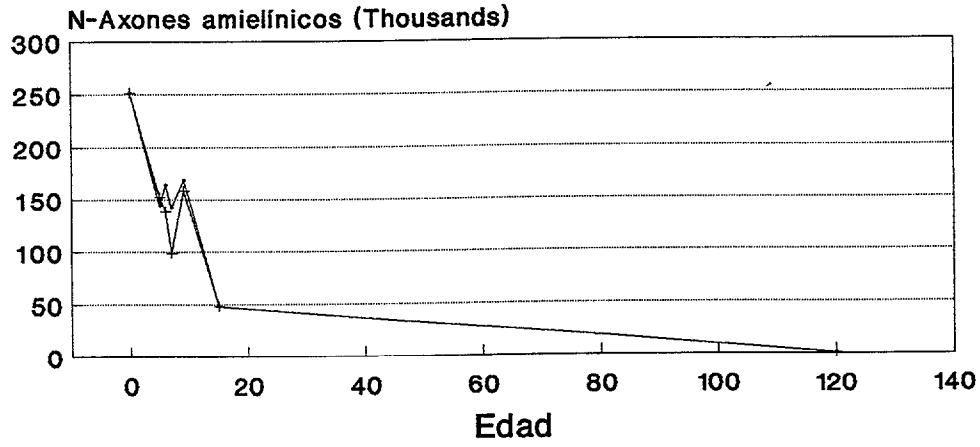


Gráfico n-53

Controles Oscuridad

N-

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Porc.axones(miel.amiel)/Edad
Controles

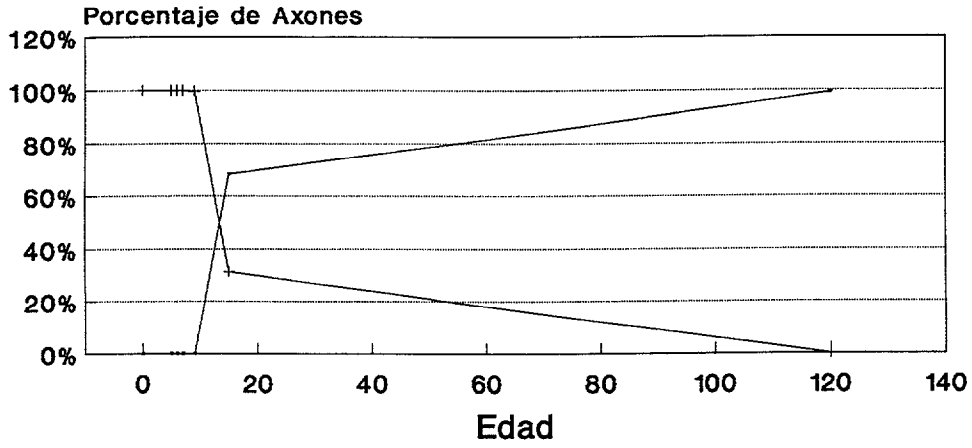


Gráfico n-54

Mielínicos Amielínicos

%

Porc.axones(miel.amiel)/Edad
Oscuridad

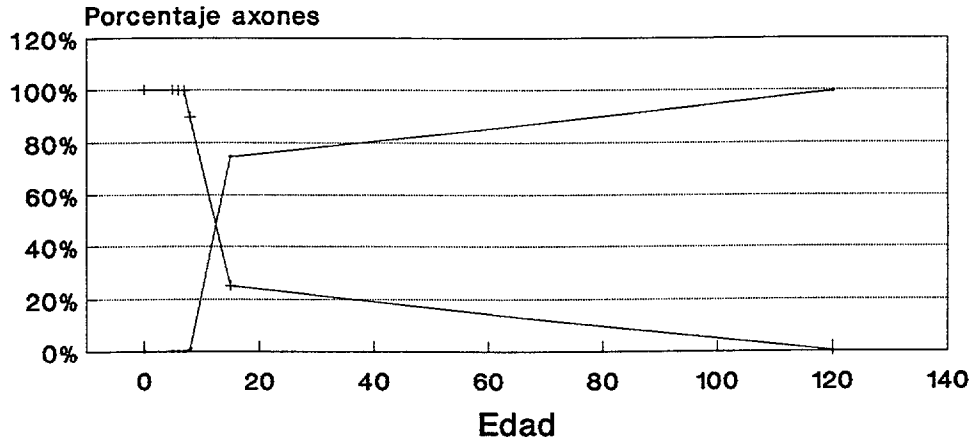


Gráfico n-55

Mielínicos Amielínicos

%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Porc.axones mielínicos/Edad
Controles.Oscuridad

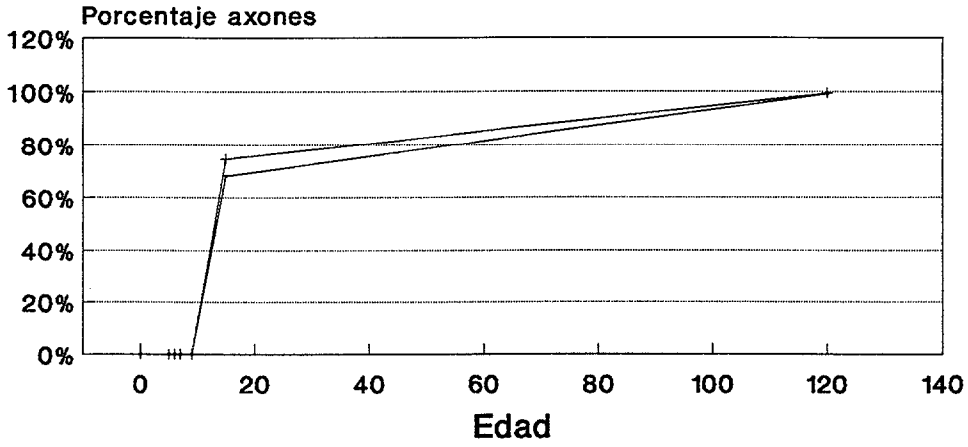


Gráfico n-56

Controles Oscuridad

%

Porc.axones amielínicos/Edad
Controles.Oscuridad.

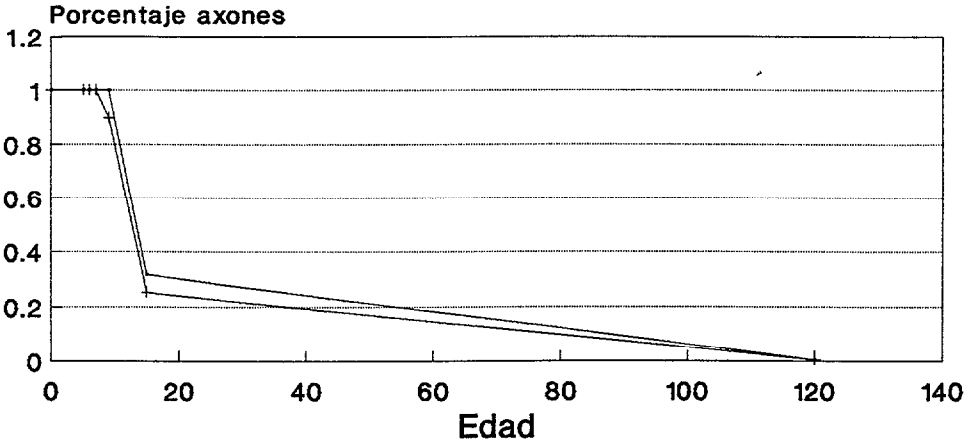


Gráfico n-57

Controles Oscuridad

%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXII

GROSOR ENVUELTAS MIELINICAS

EDAD (Días)	MEDIA		DESVIACION TIPICA
	CONTROLES		
120	0,0905138	±	0,0663548
15	0,0895833	±	0,0520708
9	0,0097324	±	0,000939036
	OSCURIDAD		
120	0,1779166	±	0,0835833
15	0,0629857	±	0,0252437
9	0,0271747	±	0,0037788

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

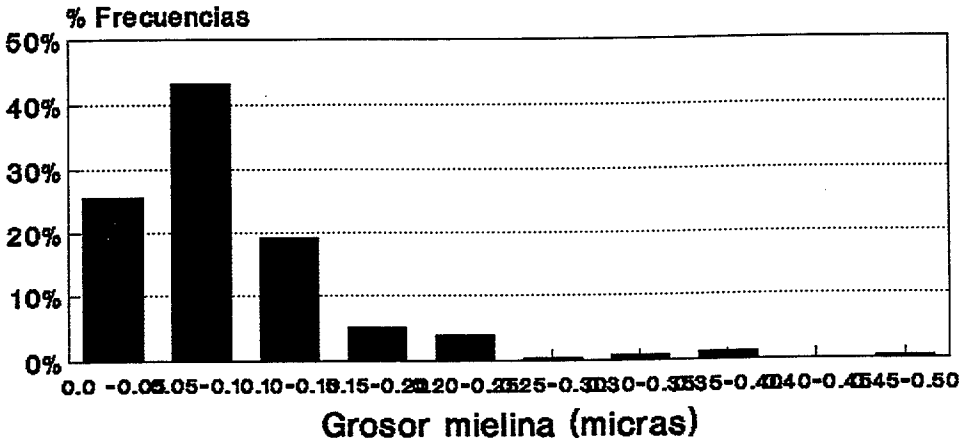
TABLA XXIII

DIMENSIONES CUBIERTAS MIELINICAS A LOS 120 DIAS

DIMENSIONES (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,00-0,05	25,6%	0,8%
0,05-0,10	43,2%	15,7%
0,10-0,15	19,2%	22,5%
0,15-0,20	5,2%	25,7%
0,20-0,25	4,0%	19,7%
0,25-0,30	0,4%	8,0%
0,30-0,35	0,8%	4,4%
0,35-0,40	1,2%	1,2%
0,40-0,45	0,0%	1,2%
0,45-0,50	0,4%	0,4%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor Cubiertas Mielínicas
Controles



Gáfico n-58

Controles

120 días

Grosor Cubierta mielínica
Oscuridad

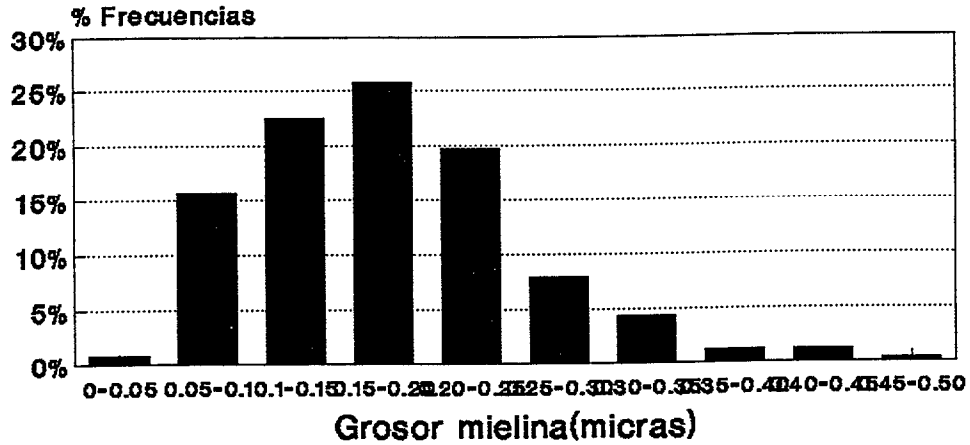


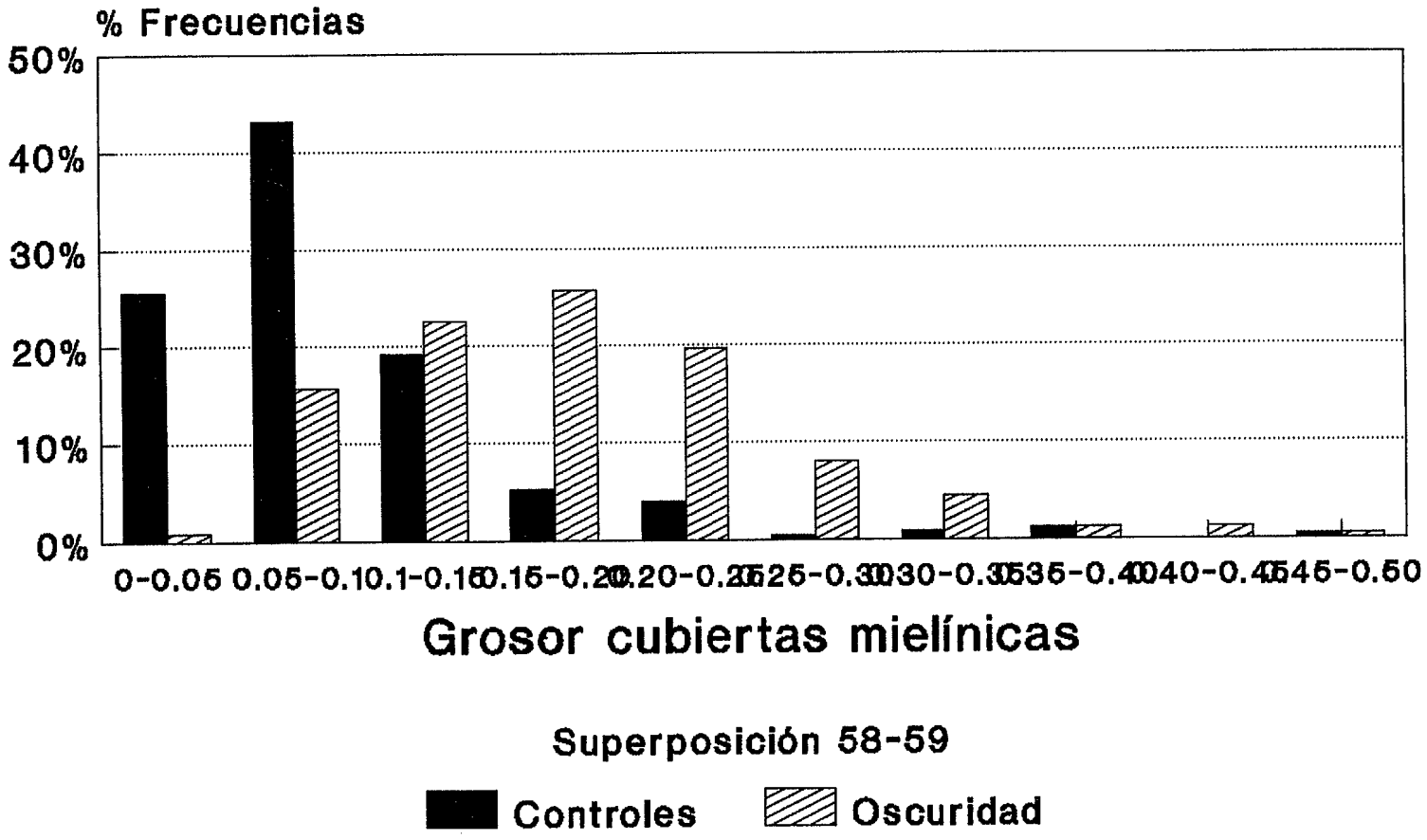
Gráfico n-59

Oscuridad

120 días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor cubiertas mielínicas
Controles.Oscuridad



120 días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLAS XXIV

DIMENSIONES CUBIERTAS MIELINICAS A LOS 15 DIAS

DIMENSIONES (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,00-0,05	22,1%	30,9%
0,05-0,10	50,7%	61,1%
0,10-0,15	12,1%	8,0%
0,15-0,20	9,3%	0,0%
0,20-0,25	4,3%	0,0%
0,25-0,30	1,4%	0,0%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor cubiertas mielínicas
Controles

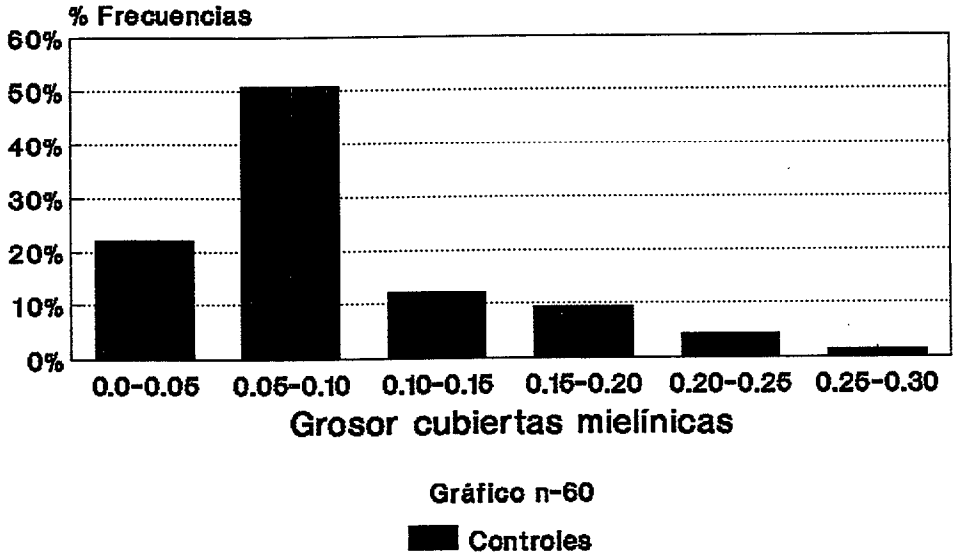


Gráfico n-60

Controles

Quince días

Grosor cubiertas mielínicas
Oscuridad

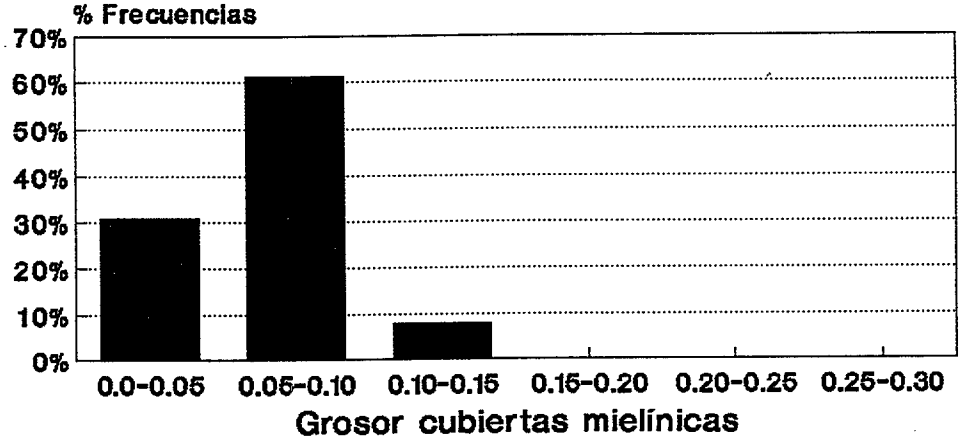


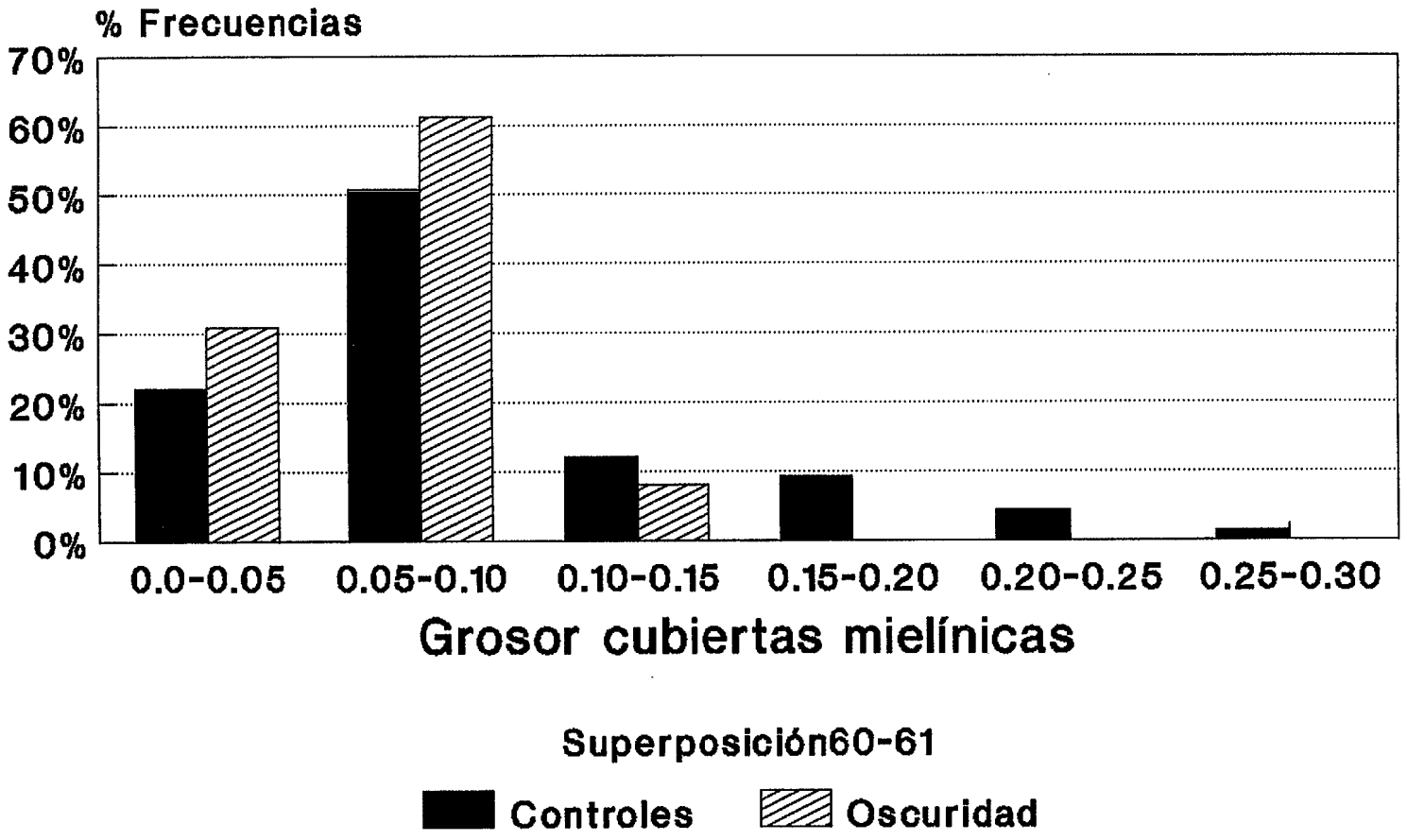
Gráfico n-61

Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor cubiertas mielínicas
Controles.Oscuridad



Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXV

DIMENSIONES CUBIERTAS MIELINICAS A LOS 9 DIAS

DIMENSIONES (μ)	CONTROLES	OSCURIDAD
0,00-0,05	99,2%	98,0%
0,05-0,10	0,0%	0,8%
0,10-0,15	0,8%	0,0%
0,15-0,20	0,0%	0,0%
0,20-0,25	0,0%	0,8%
0,25-0,30	0,0%	0,4%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor cubiertas mielínicas
Controles

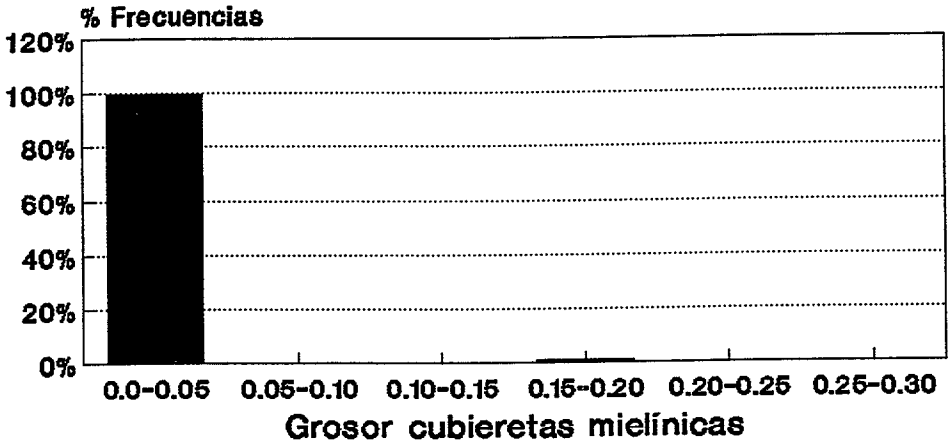


Gráfico n-62

Controles

Nueve días

Grosor cubiertas mielínicas
Oscuridad

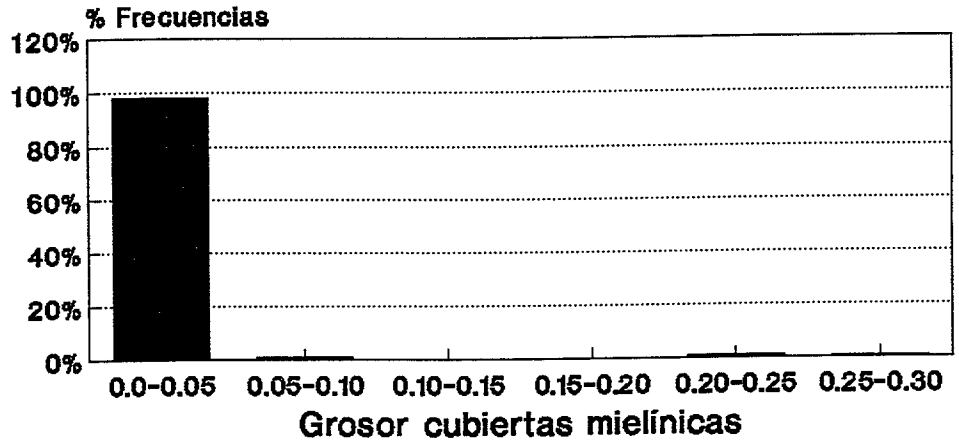


Gráfico n-63

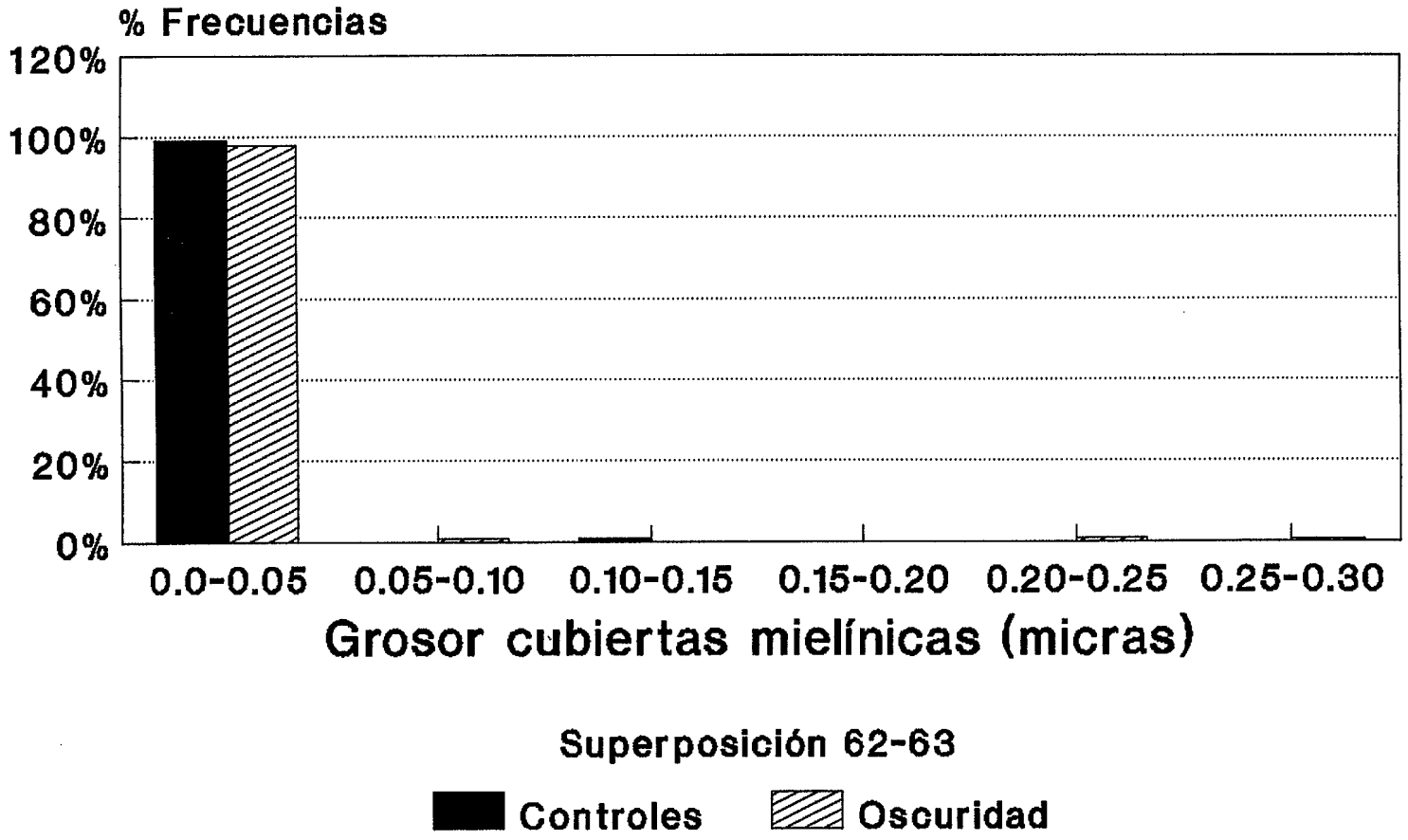
Oscuridad

Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Grosor cubiertas mielínicas

Controles.Oscuridad



Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXVI

DIÁMETRO AXONAL/CUBIERTA MIELINICA

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
120	0,90312	0,84195
15	0,59528	0,48596
9	0,46917	0,98956

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXVII

DIAMETRO DE LA FIBRA/GROSOR DE LA CUBIERTA MIELINICA. INDICES DE CORRELACION.

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
120	0,8074	0,65164
15	0,47406	0,23519
9	0,043736	0,48734

TABLA XXVIII

DIAMETRO DEL AXON/DIAMETRO DE LA FIBRA NERVIOSA.

INDICES DE CORRELACION.

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
120	0,96995	0,95025
15	0,95008	0,95836
9	0,94001	0,98956

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA XXIX

(G-RATIO)

MEDIA-DESVIACION TIPICA

EDAD (Días)	CONTROLES	OSCURIDAD
120	0,80136±0,075435	0,68221±0,074625
15	0,81399±0,053846	0,814 ±0,0676
9	0,86286±0,060198	0,87133±0,005

TABLA XXX

G-RATIO	120 DIAS	15 DIAS	9 DIAS
	CONTROLES		
0,4-0,5	0,4%	0,0%	0,0%
0,5-0,6	0,8%	0,0%	0,0%
0,6-0,7	6,8%	1,4%	0,0%
0,7-0,8	36,8%	36,3%	20 %
0,8-0,9	46 %	61,4%	20 %
0,9-1	9,2%	3,6%	60 %
	OSCURIDAD		
0,4-0,5	1,2%	0,0%	0,0%
0,5-0,6	8,4%	0,0%	0,0%
0,6-0,7	48,2%	5 %	0,0%
0,7-0,8	36,9%	31,9%	14,3%
0,8-0,9	3,6%	52,5%	57,1%
0,9-1	1,6%	10,6%	28,6%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valor G-Ratio
Controles

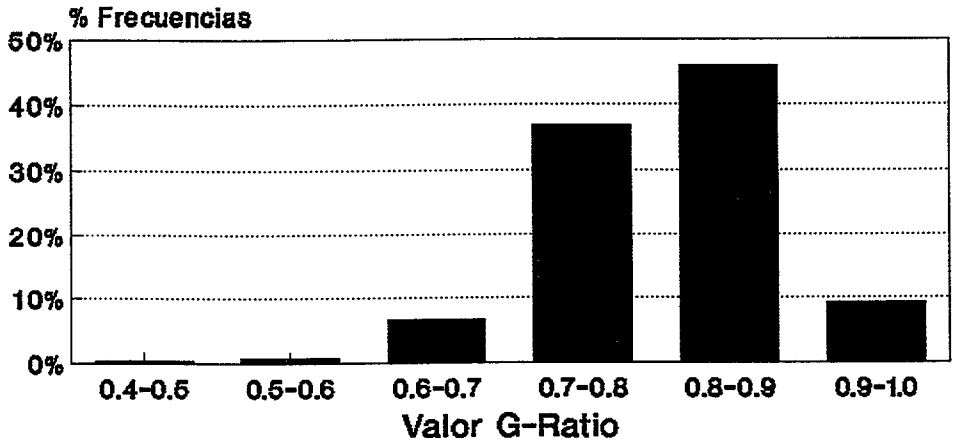


Gráfico n-64

Controles

Ciento veinte días

Valor G-Ratio
Oscuridad

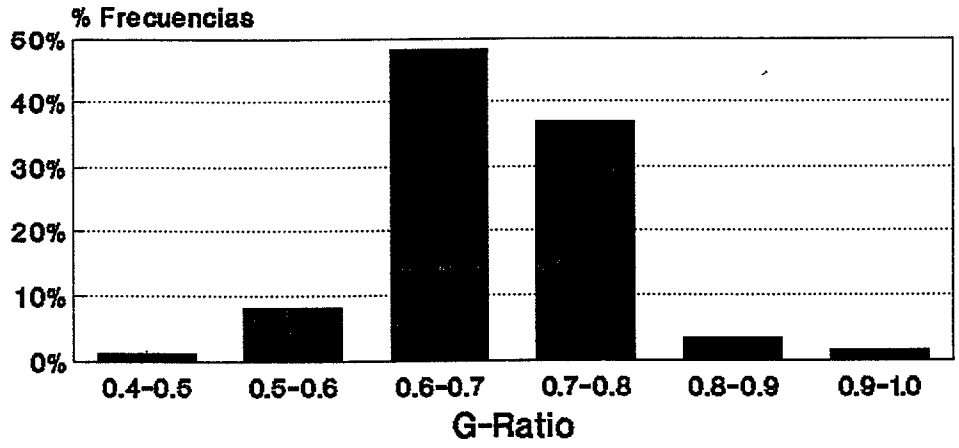


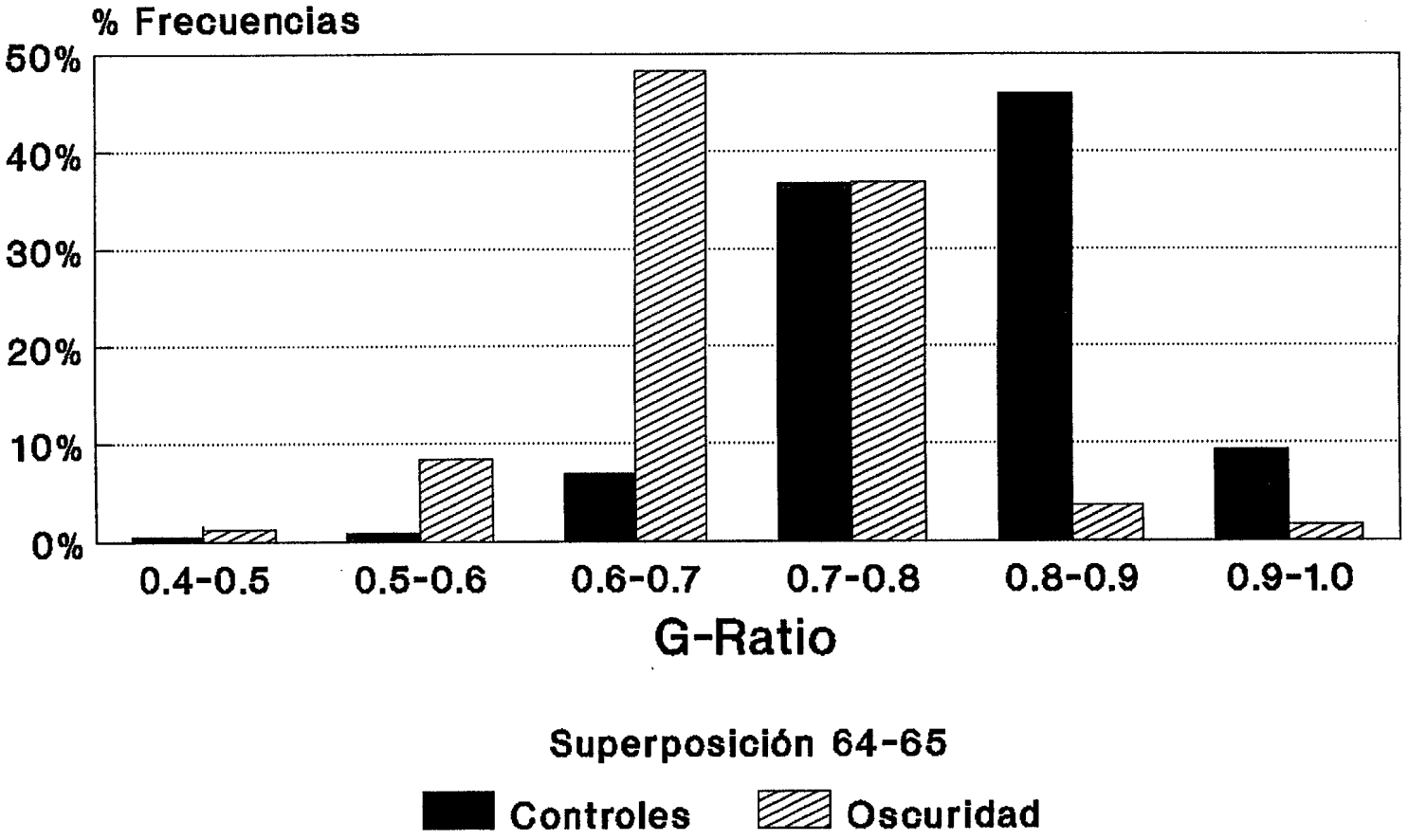
Gráfico n-65

Oscuridad

Ciento veinte días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valor G-Ratio
Controles.Oscuridad



Ciento veinte días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valor G-Ratio
Controles

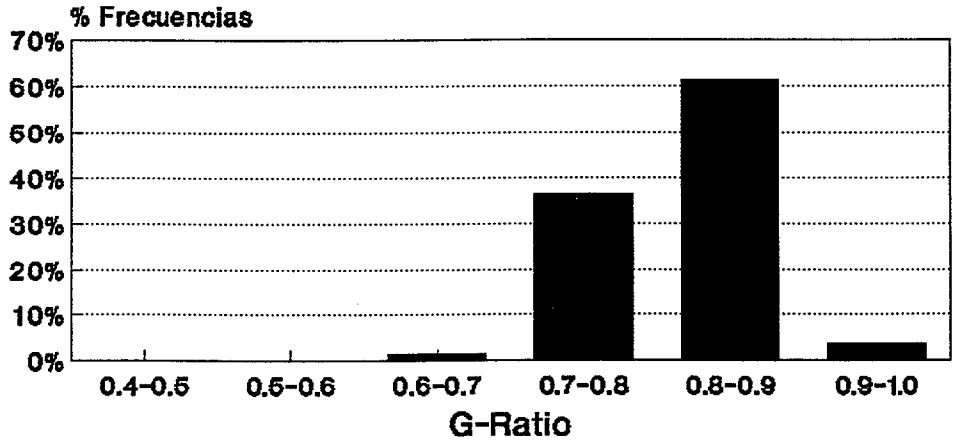


Gráfico n-66

Controles

Quince días

Valor G-Ratio
Oscuridad

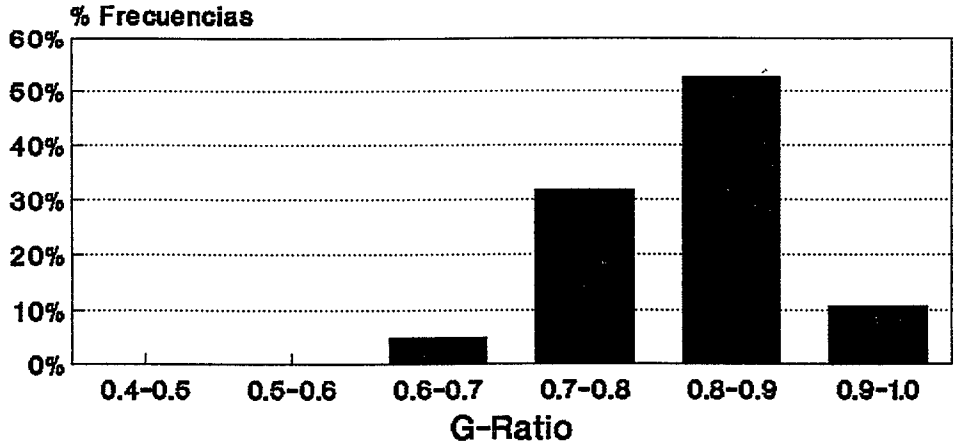


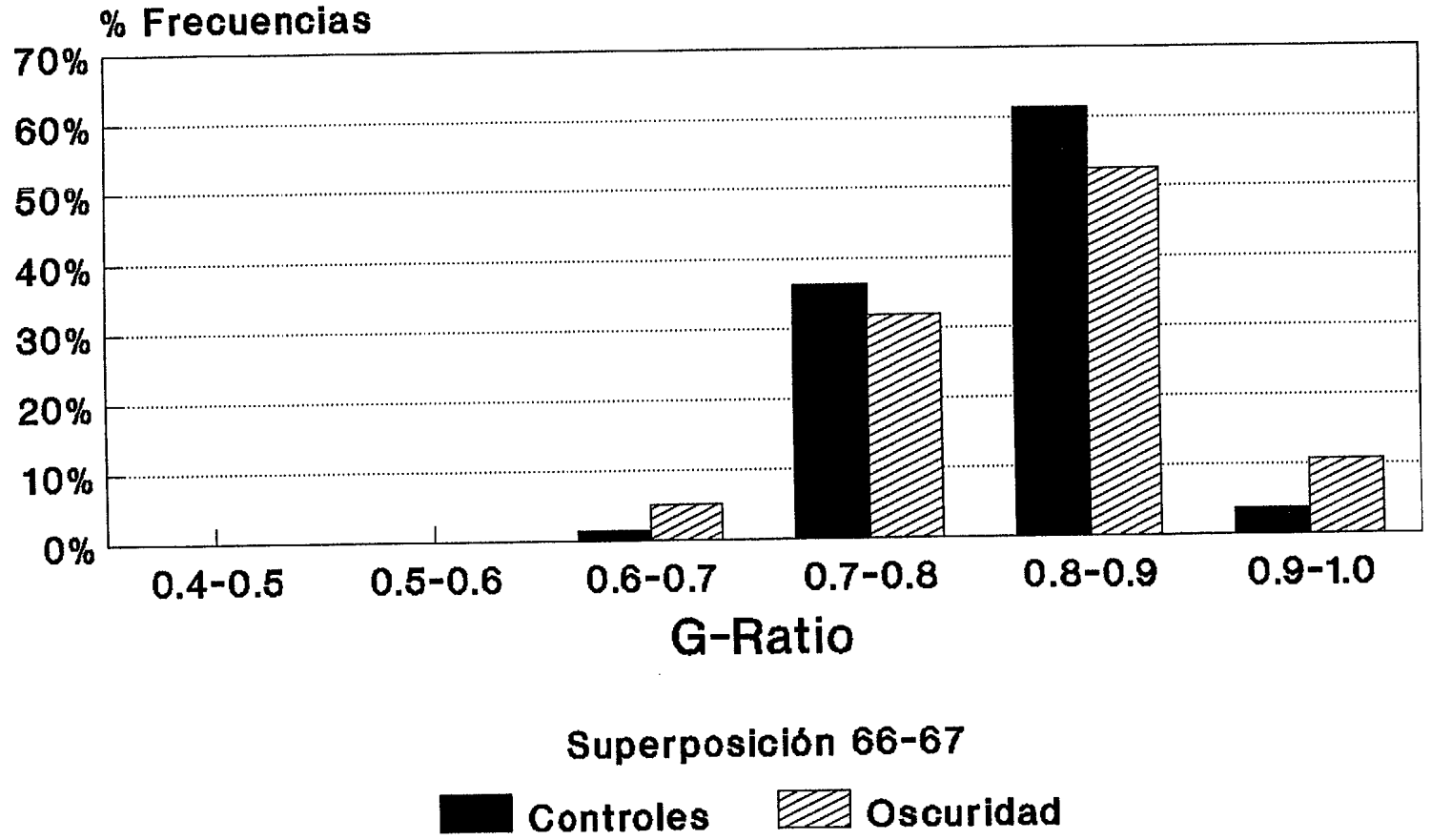
Gráfico n-67

Oscuridad

Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valor G-Ratio
Controles.Oscuridad



Quince días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valores G-Ratio
Controles

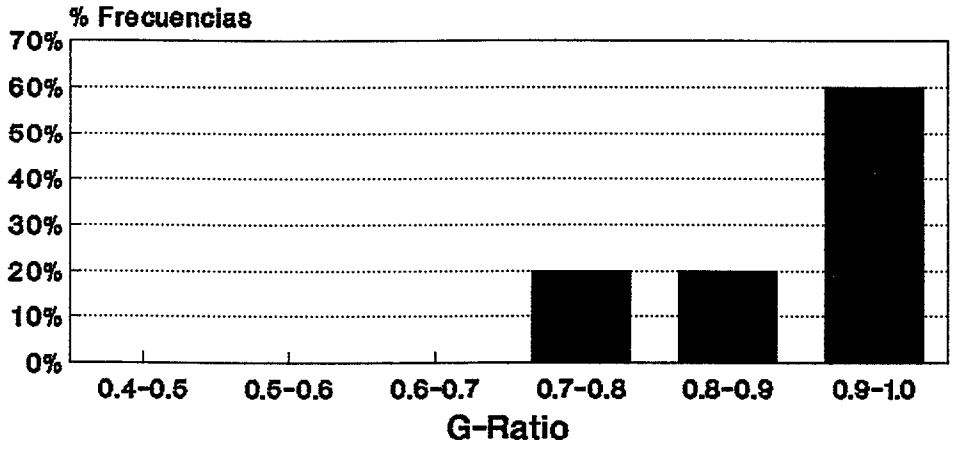


Gráfico n-68

Controles

Nueve días

Valor G-Ratio
Oscuridad

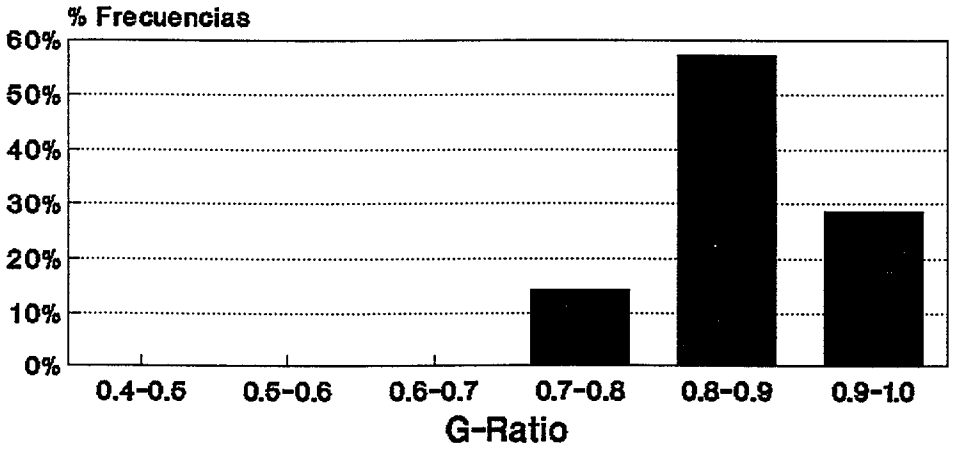


Gráfico n-69

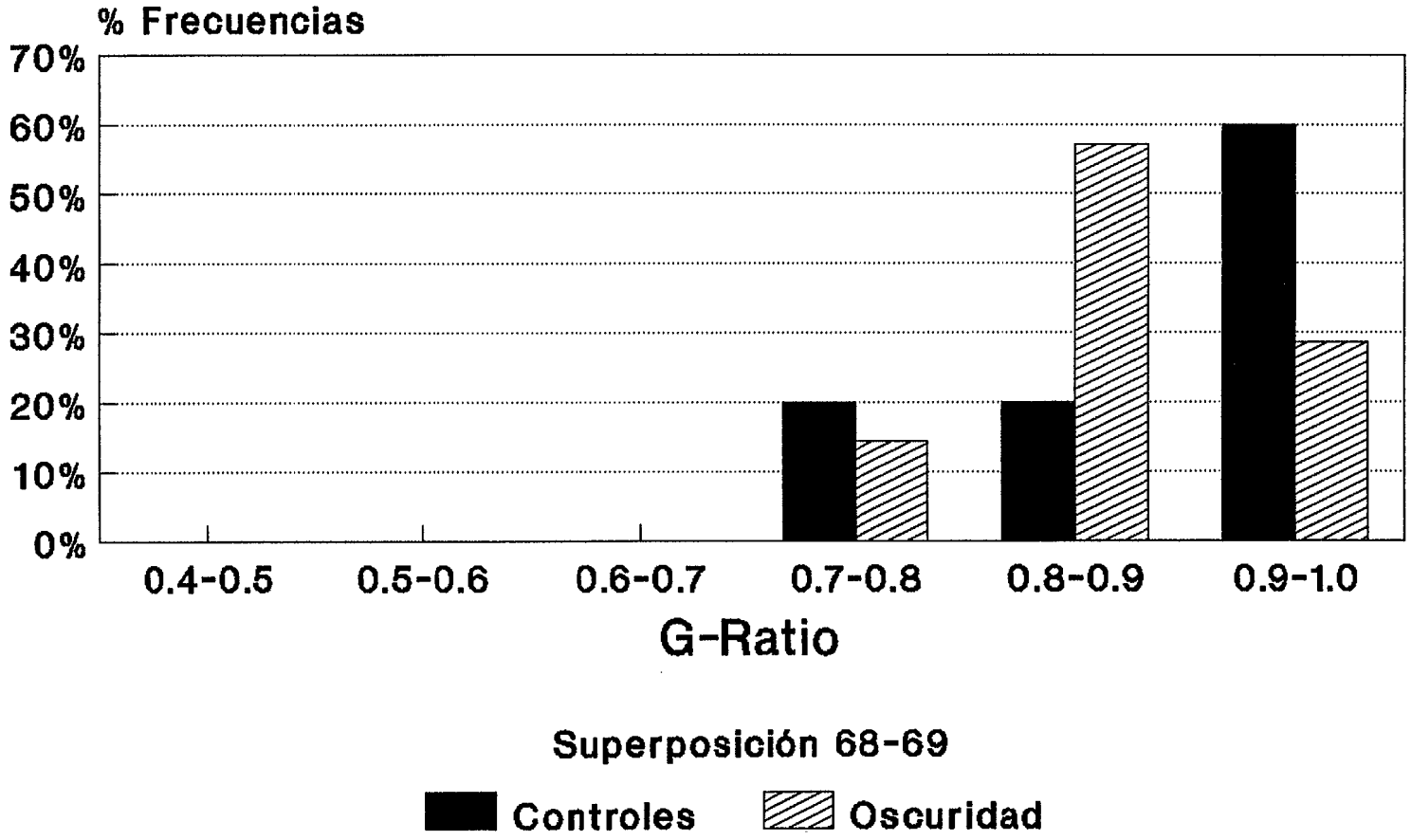
Oscuridad

Nueve días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Valor G-Ratio

Controles.Oscuridad



Nueve Días

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

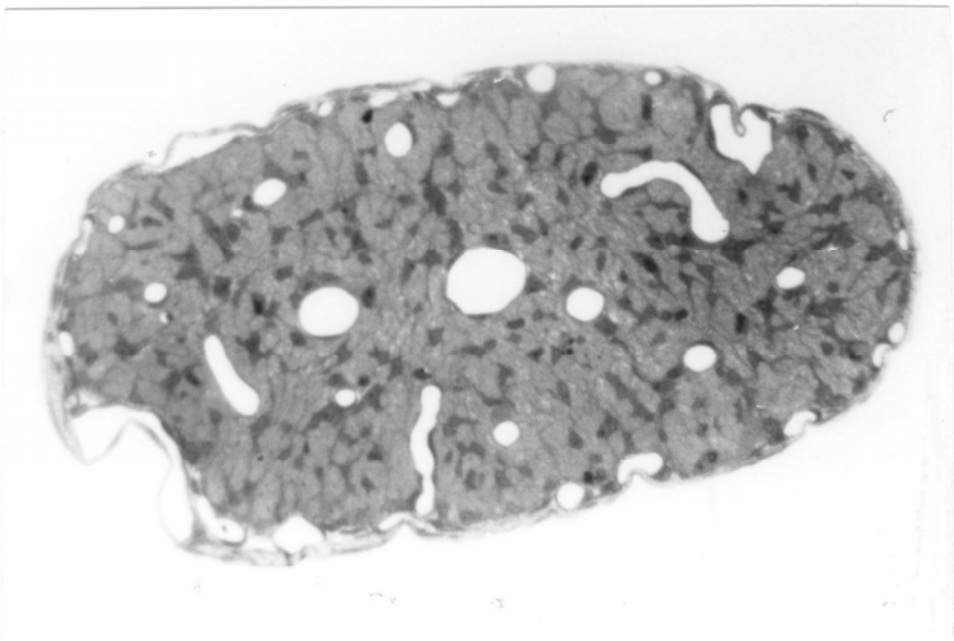
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

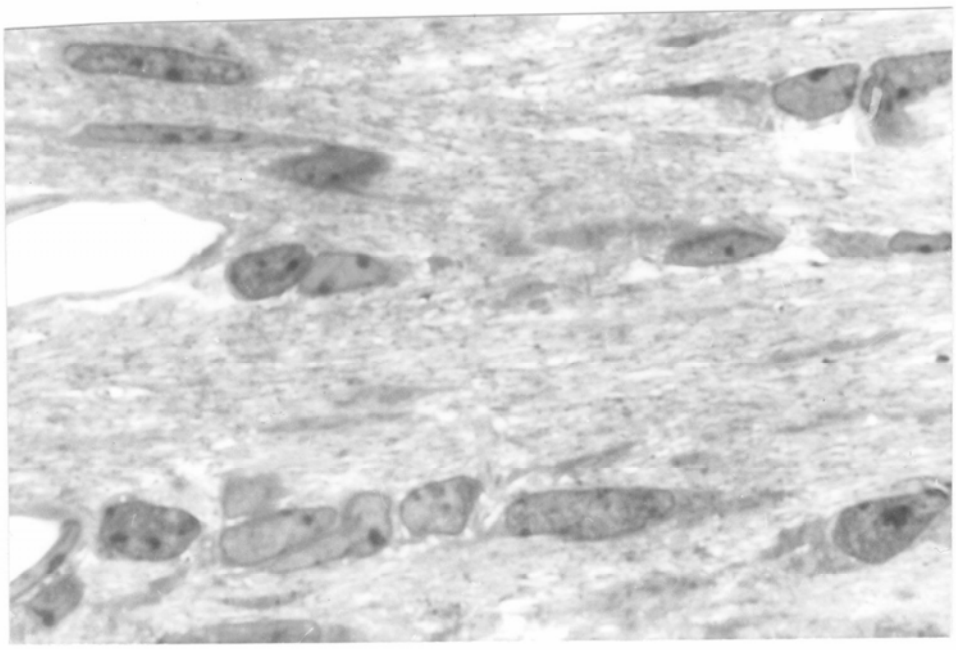
Iconografía

Fig. 1.
Sección transversal del nervio óptico de la rata. Se aprecia la envuelta conectiva que recubre la estructura nerviosa, así como la disposición de los vasos sanguineos en el interior del nervio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 2.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata el día del nacimiento. Se observan células de núcleo grande y cromatina distribuida en acúmulos pequeños rodeados de un pequeño anillo citoplásmico.



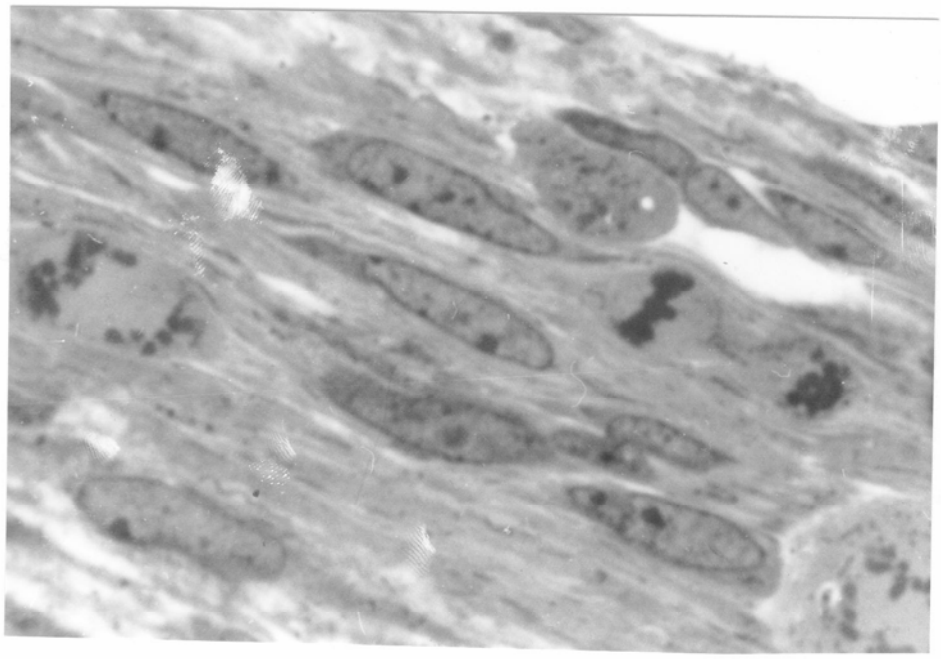


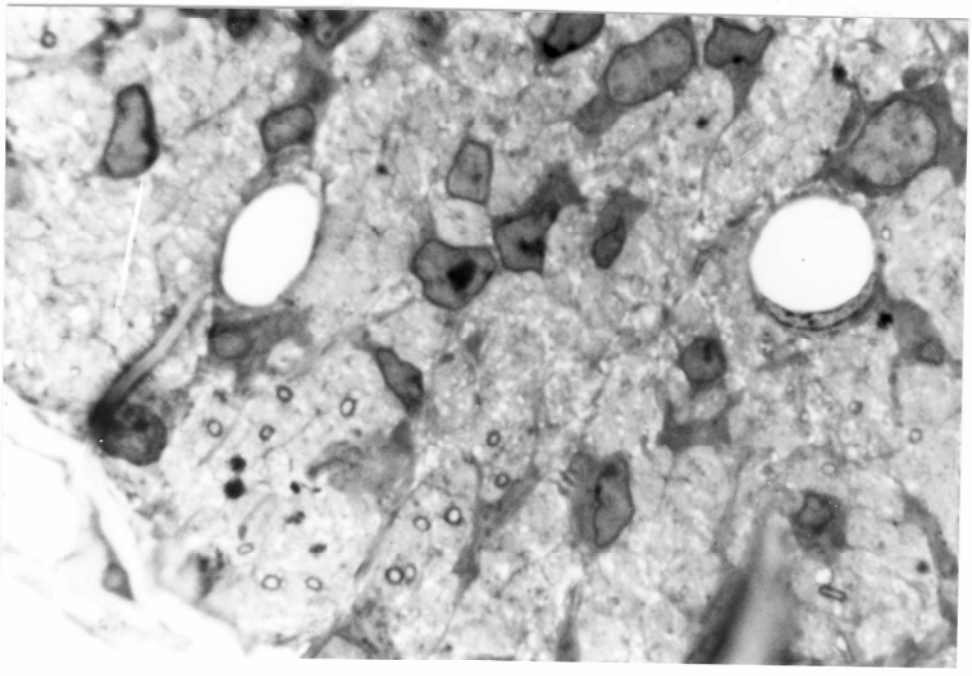
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 3.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata de un día de vida criada en oscuridad. Se aprecian hileras de células entre las que distinguimos tres mitosis.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 4.
Sección transversal del nervio óptico de la rata de 10 días criada en condiciones controles. Las células presentan núcleos claros con cromatina dispersa rodeados de un amplio anillo citoplásmico. También pueden observarse núcleos más oscuros con cromatina en acúmulos y nucleolos prominentes. Es de destacar la presencia de fibras nerviosas rodeadas de una delgada envuelta mielínica.



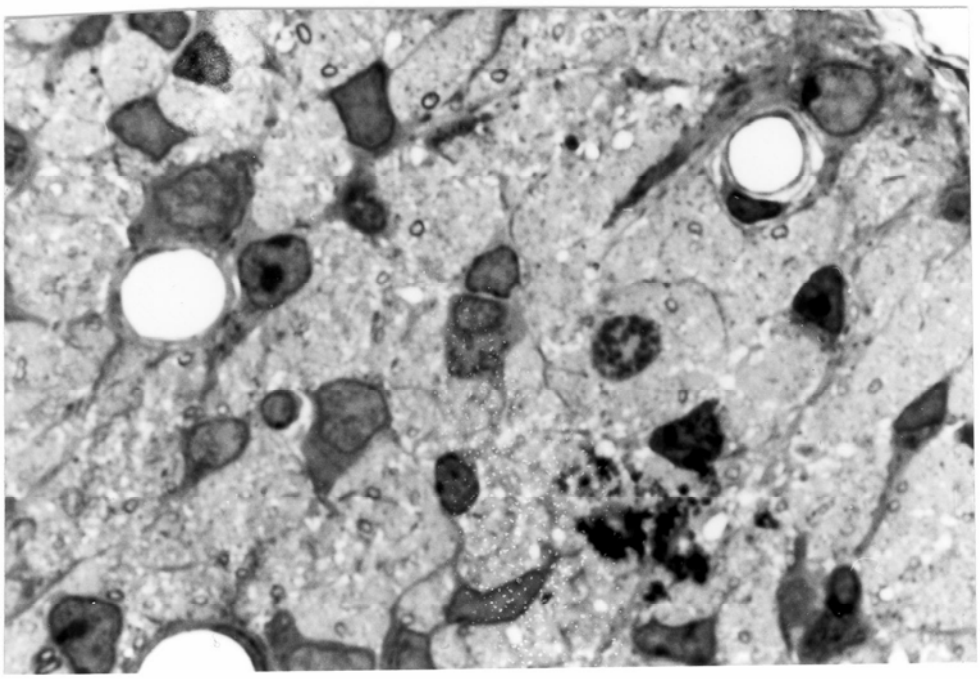


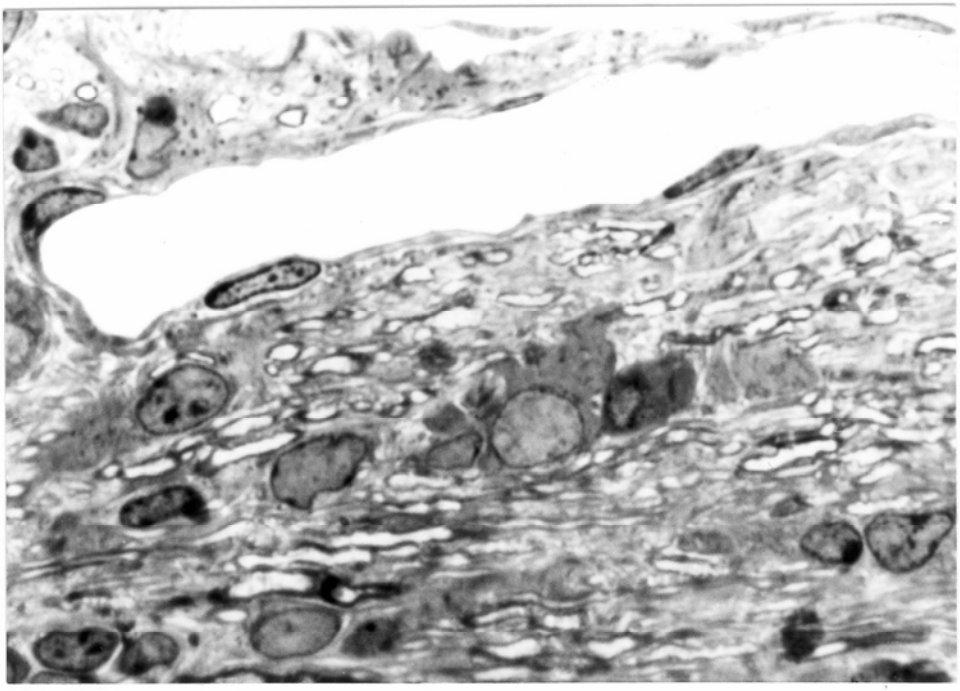
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 5.
Sección transversal del nervio óptico de la rata de 10 días criadas en condiciones controles. Se observan distintos tipos celulares con morfología y patrones cromatínicos muy dispares.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 6.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata de 15 días criada en condiciones controles. Se aprecian elementos celulares de distintas morfologías, así como un gran vaso sanguíneo que penetra en el interior del nervio procedente de la superficie.



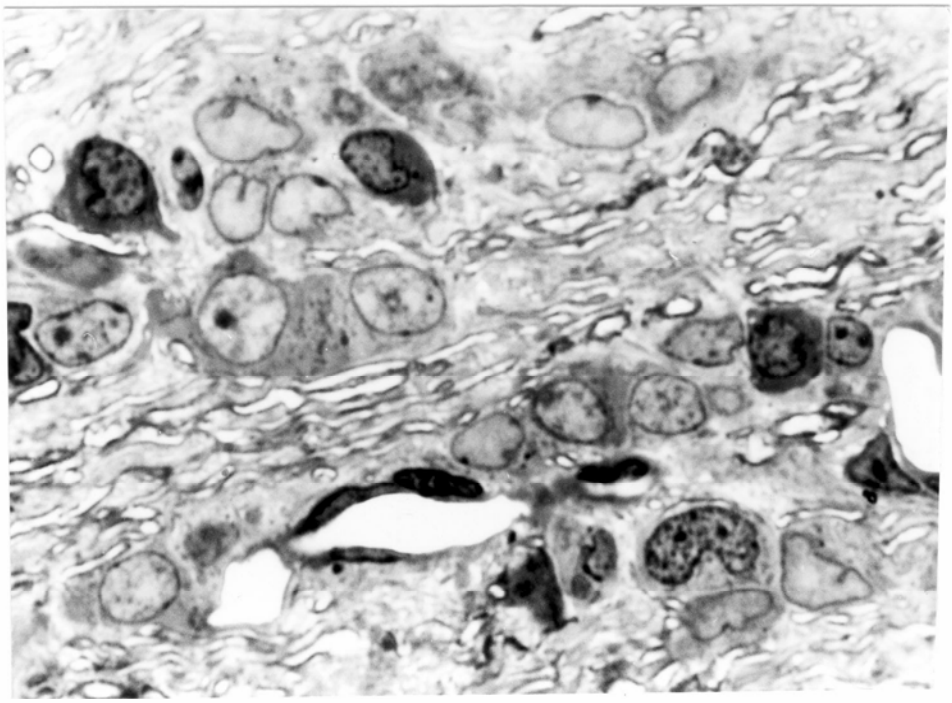


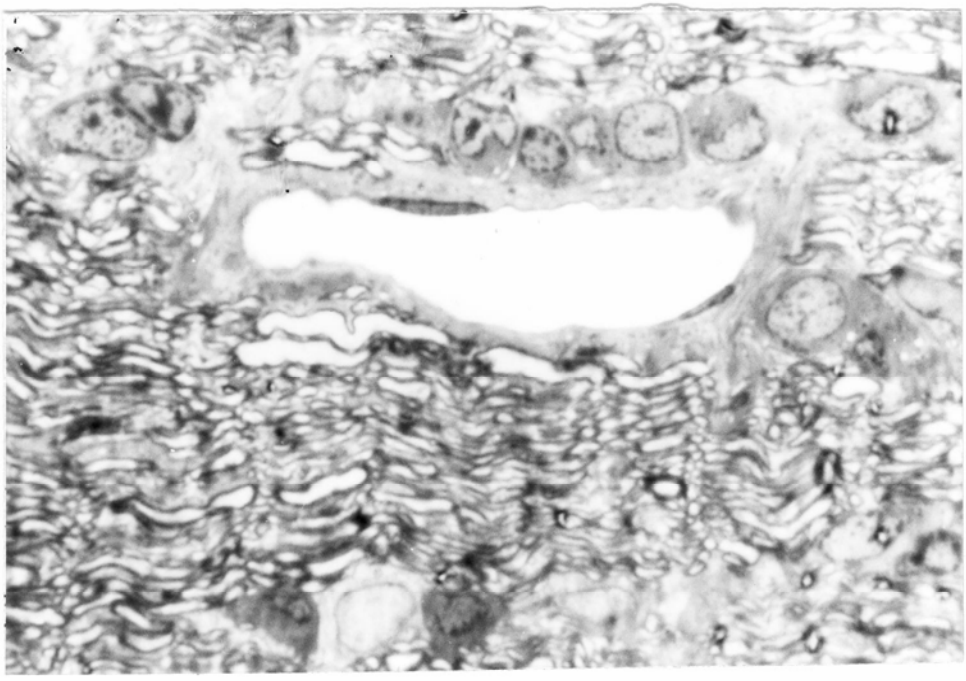
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 7.
Sección transversal del nervio óptico de la rata de 15 días criada en condiciones controles. Destaca la presencia de células alrededor de los vasos con una morfología en semiluna muy característica.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 8.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata de 30 días de vida criada en condiciones controles. Cabe destacar la presencia de un vaso sanguíneo de paredes gruesas rodeado de elementos celulares de distinta morfología.



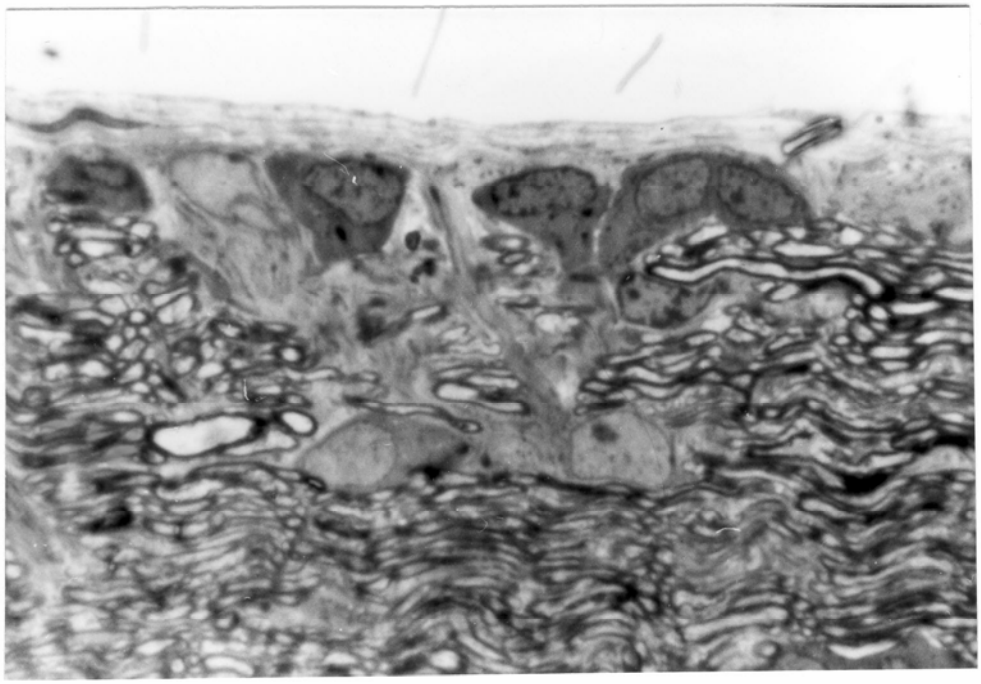


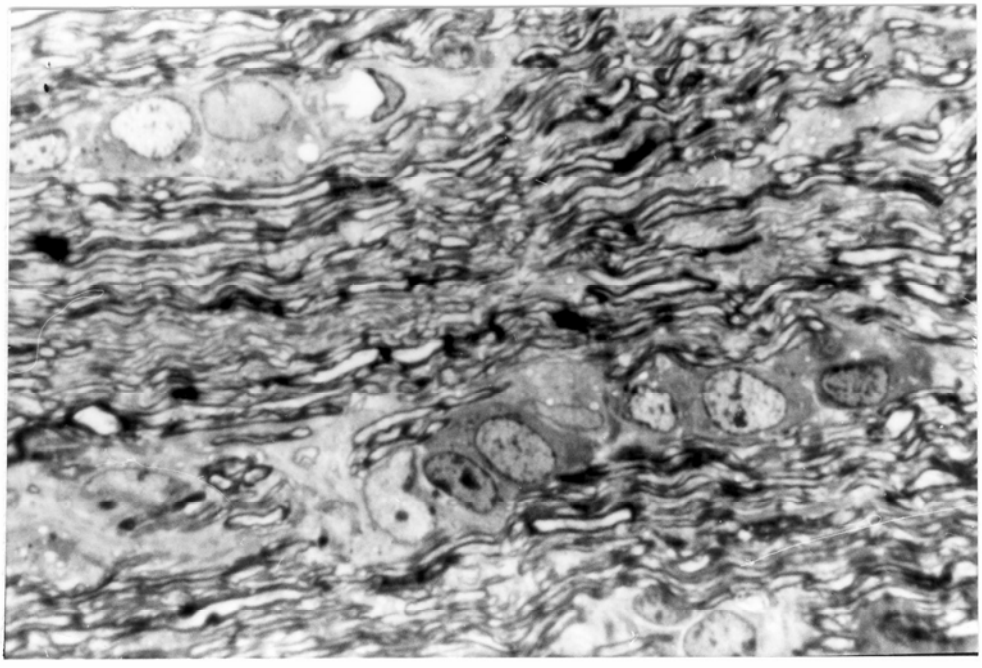
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 9.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata de 30 días criada en condiciones normales. En la superficie observamos dos tipos celulares facílmente reconocibles, en base a la distinta densidad de los núcleos y citoplasmas.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 10.
Sección longitudinal del nervio óptico de la rata de 30 días criada en condiciones controles. Se observan células claras con cromatina difusa y otras con un nucleo cuya cromatina se dispone en pequeños acúmulos.

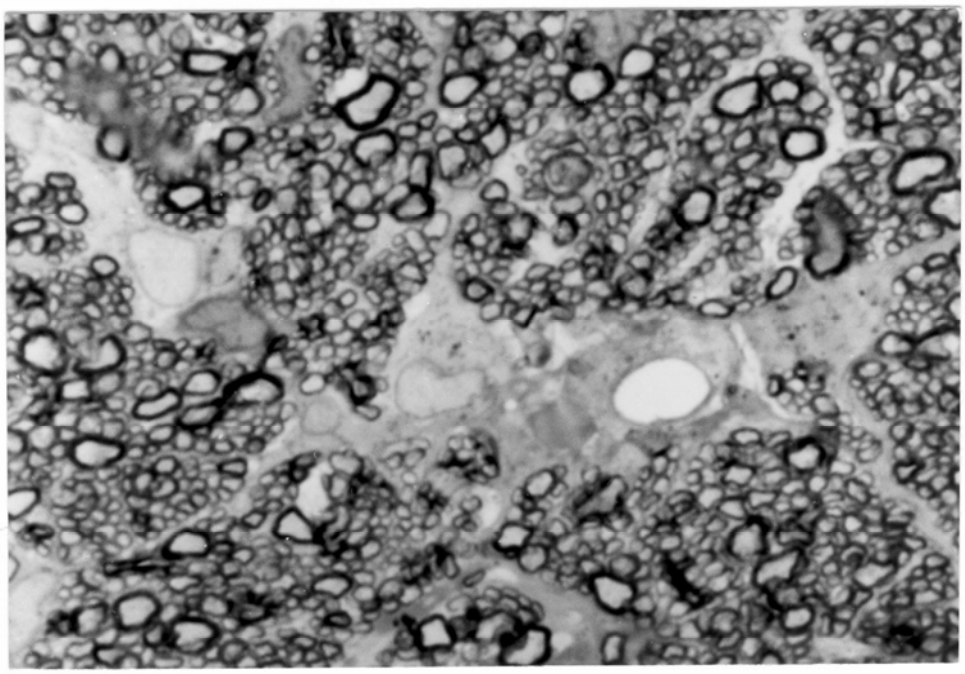




© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 11.
Sección transversal del nervio óptico de la rata de 120 días crida en condiciones normales. Se observan numerosos axones de diferentes dimensiones y grosor de sus vainas entre los que se distribuyen algunos cuerpos celulares.

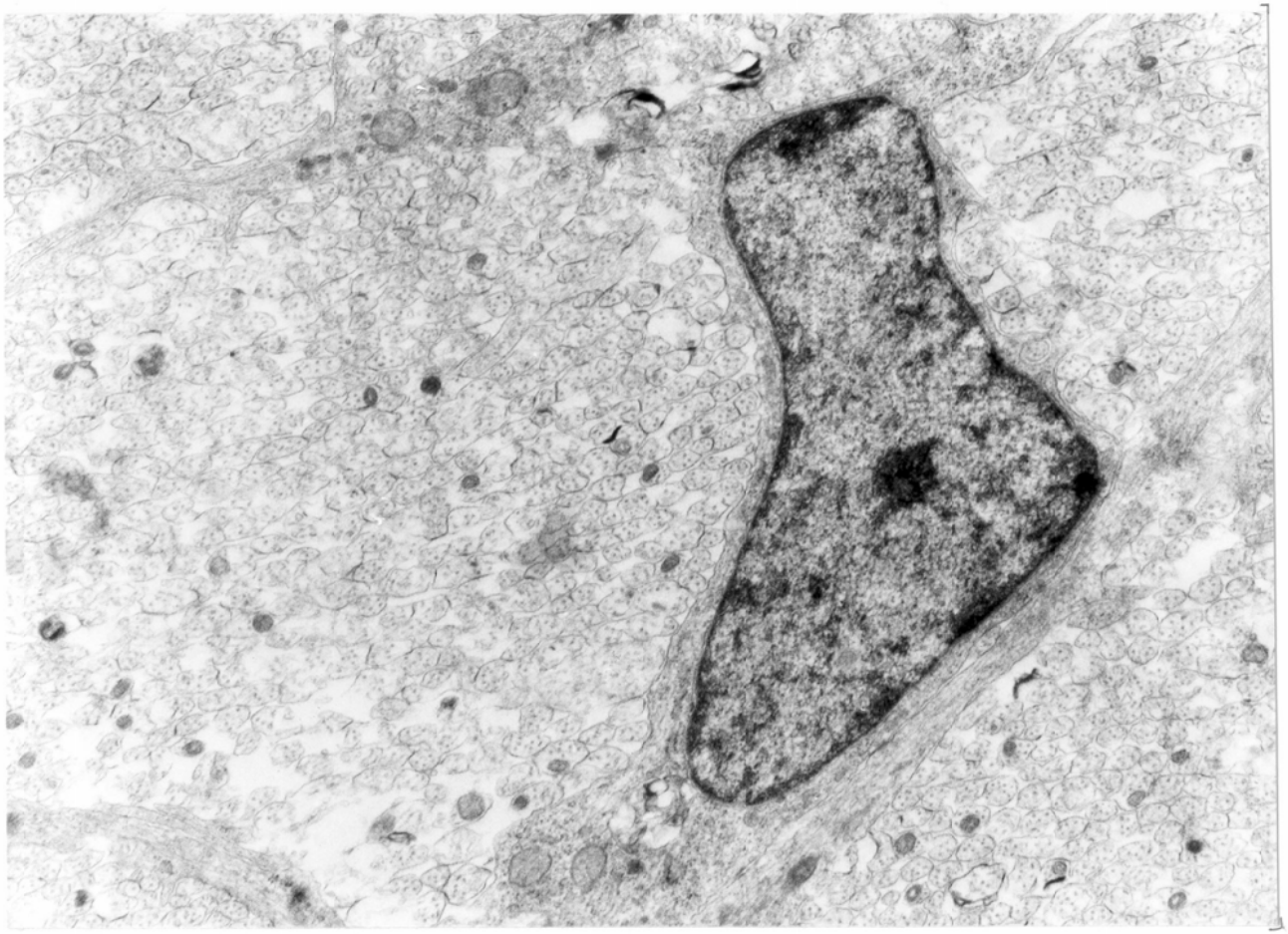
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 12.
Nervio óptico de la rata el día del nacimiento. Observamos un glioblasto con sus caracrterísticas citoplásmicas habituales. Es de destacar una prolongación celular con abundantes filamentos e uniones estrechas.
18.000 X.

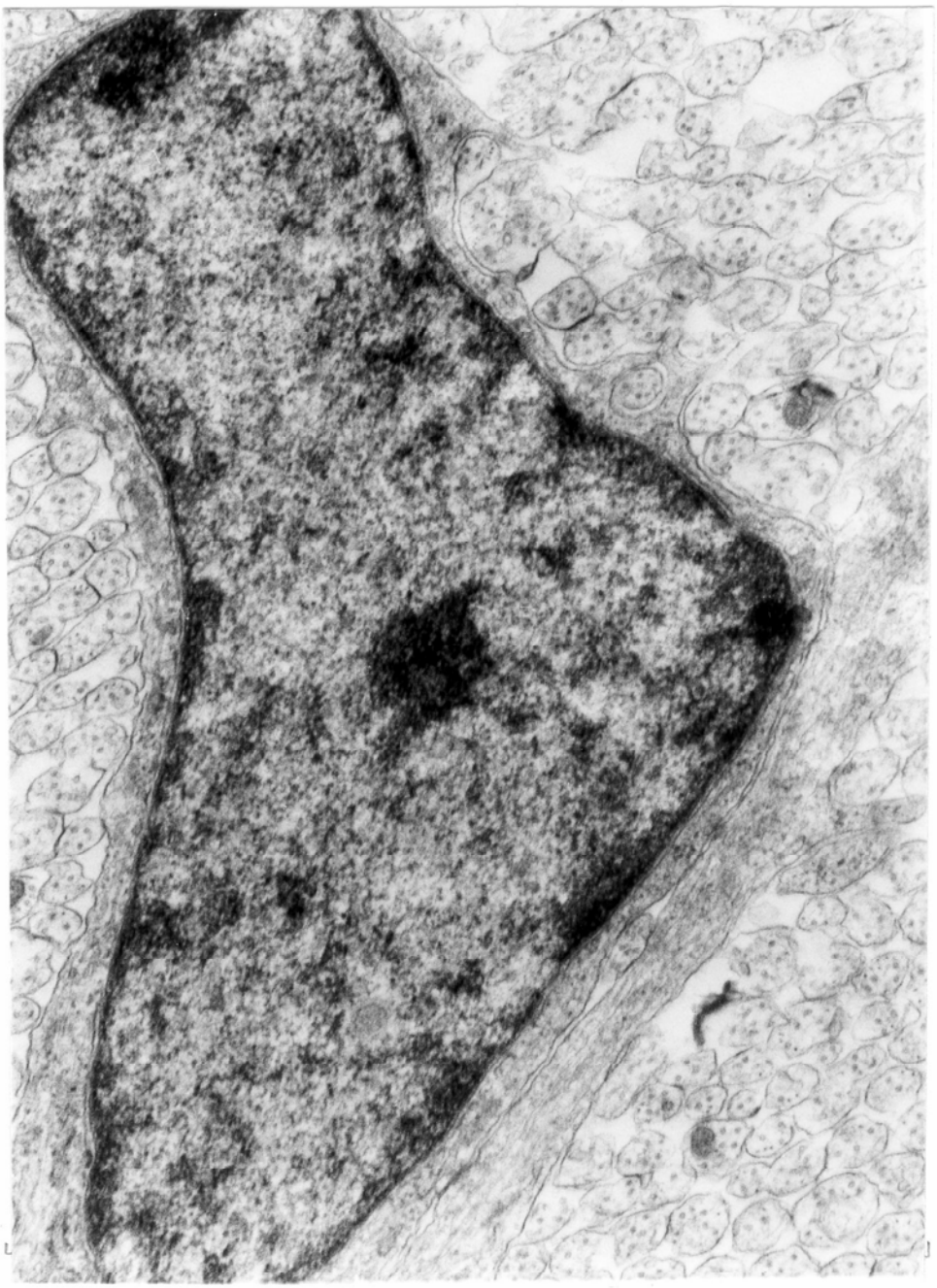
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 13.
Nervio óptico de la rata el día del nacimiento. Detalle de la anterior. Podemos apreciar mas nítidamente las uniones estrechas y el recubrimiento de axones por el citoplasma celular. 33.000 X.

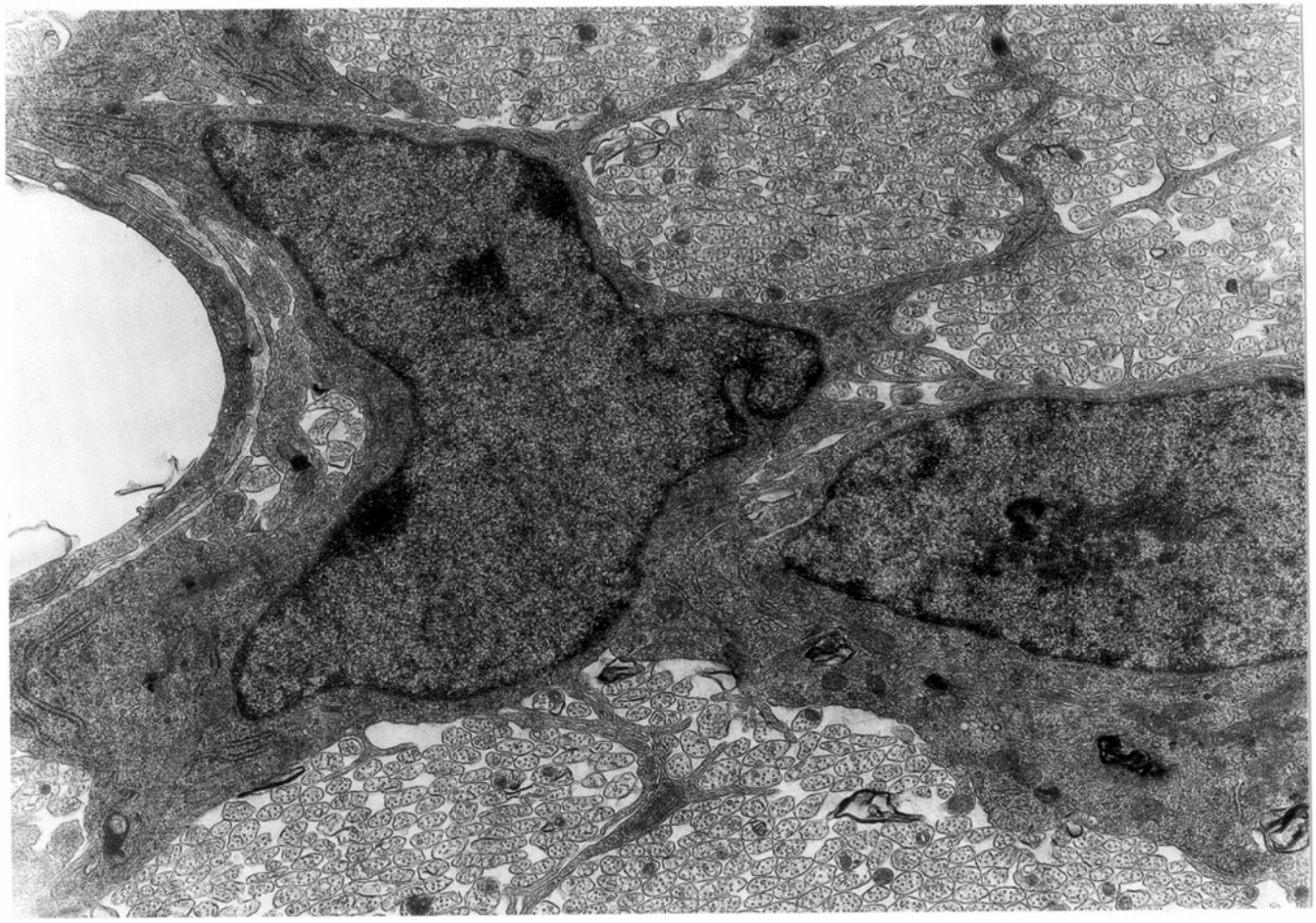
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 14.
Nervio óptico de la rata de 4 días criadas en condiciones controles. Se observa un ologidendroblasto y un astrocito en las proximidades de un vaso sanguineo.
15.000 X.

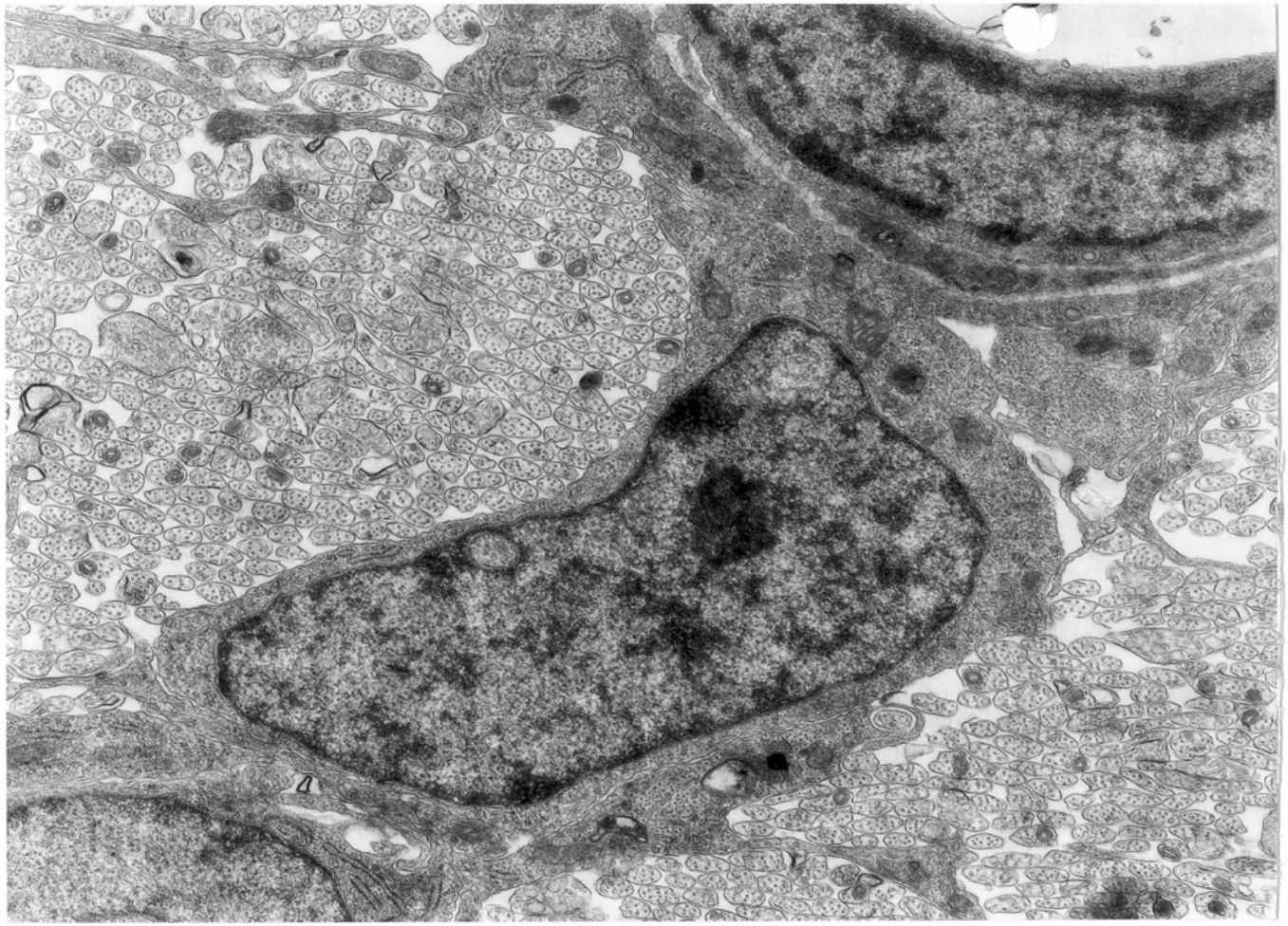
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 15.
Nervio óptico de 4 días de rata criada en condiciones controles. Se observa un elemento celular que por sus características citoplásmicas podría corresponder a un oligodendroblasto.
18.000 X.

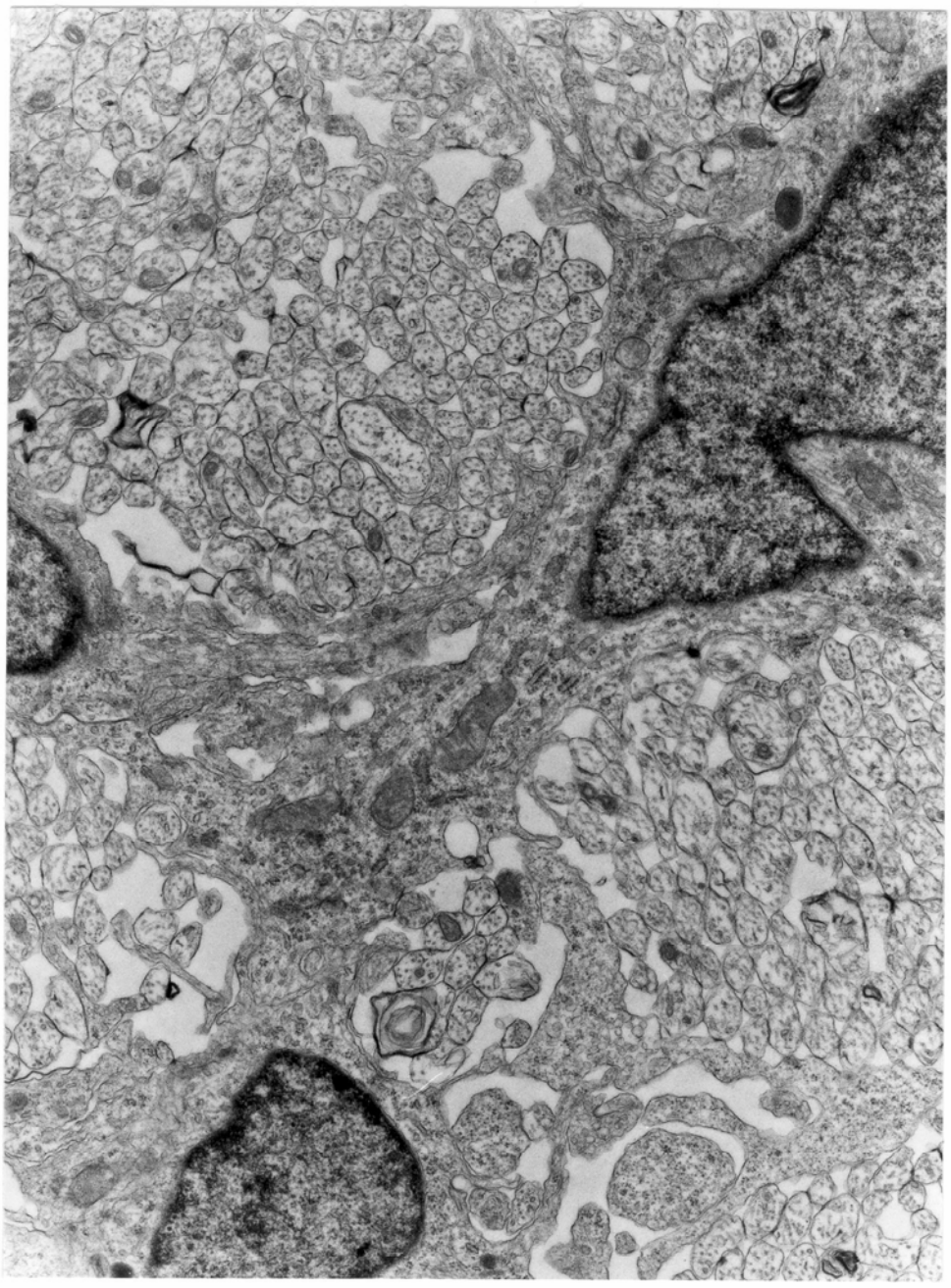
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 16.
Nervio óptico de rata de 5 días de vida criada en oscuridad. Se aprecia un elemento celular con las características propias de un astrocito.
15.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



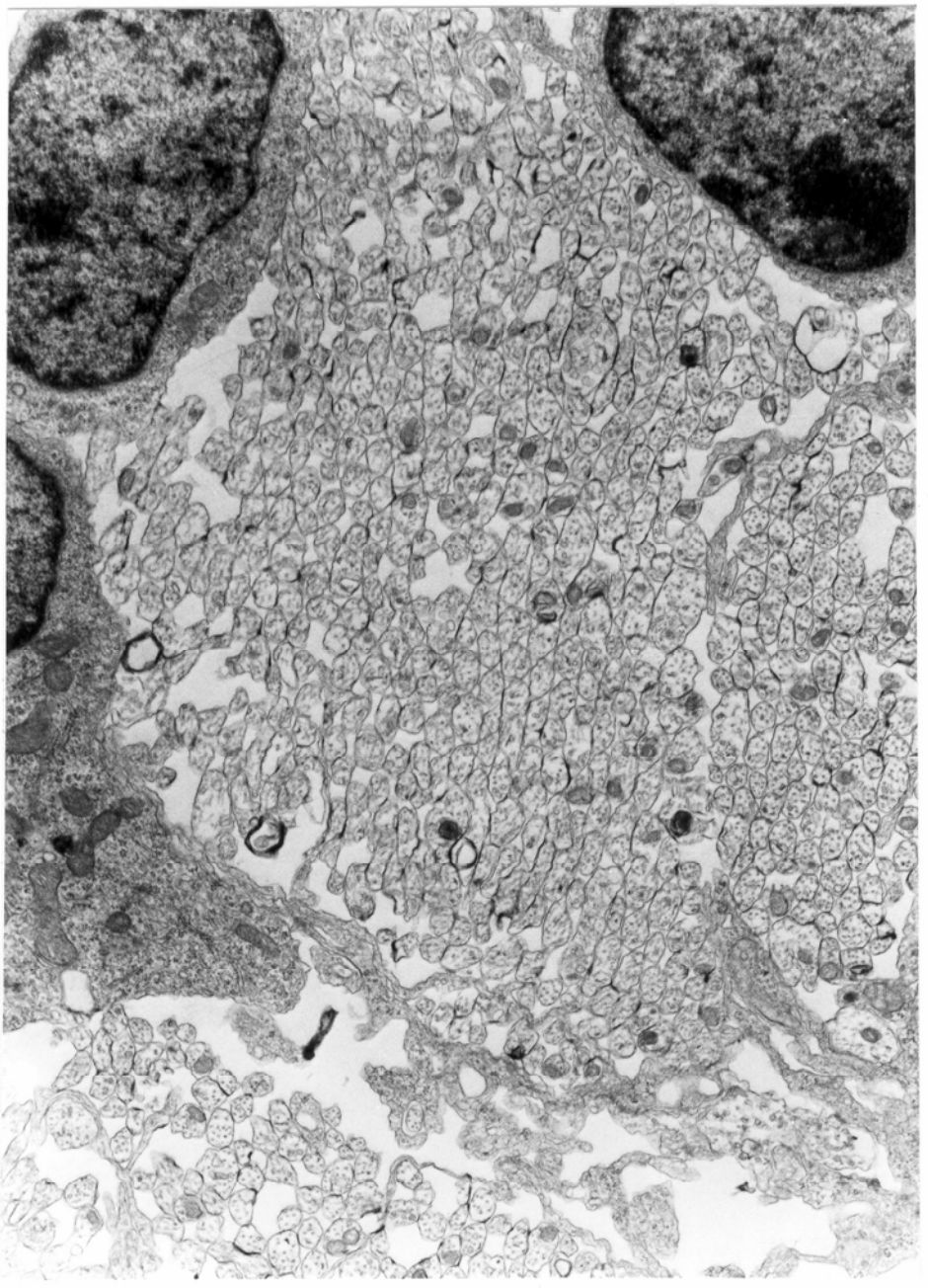
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 17.

Nervio óptico de rata de 5 días de vida criada en oscuridad. Se observan numerosas fibras nerviosas amielínicas rodeadas de células cuyos núcleos presentan una cromatina en acúmulos de gran densidad electrónica.

15.000 X.

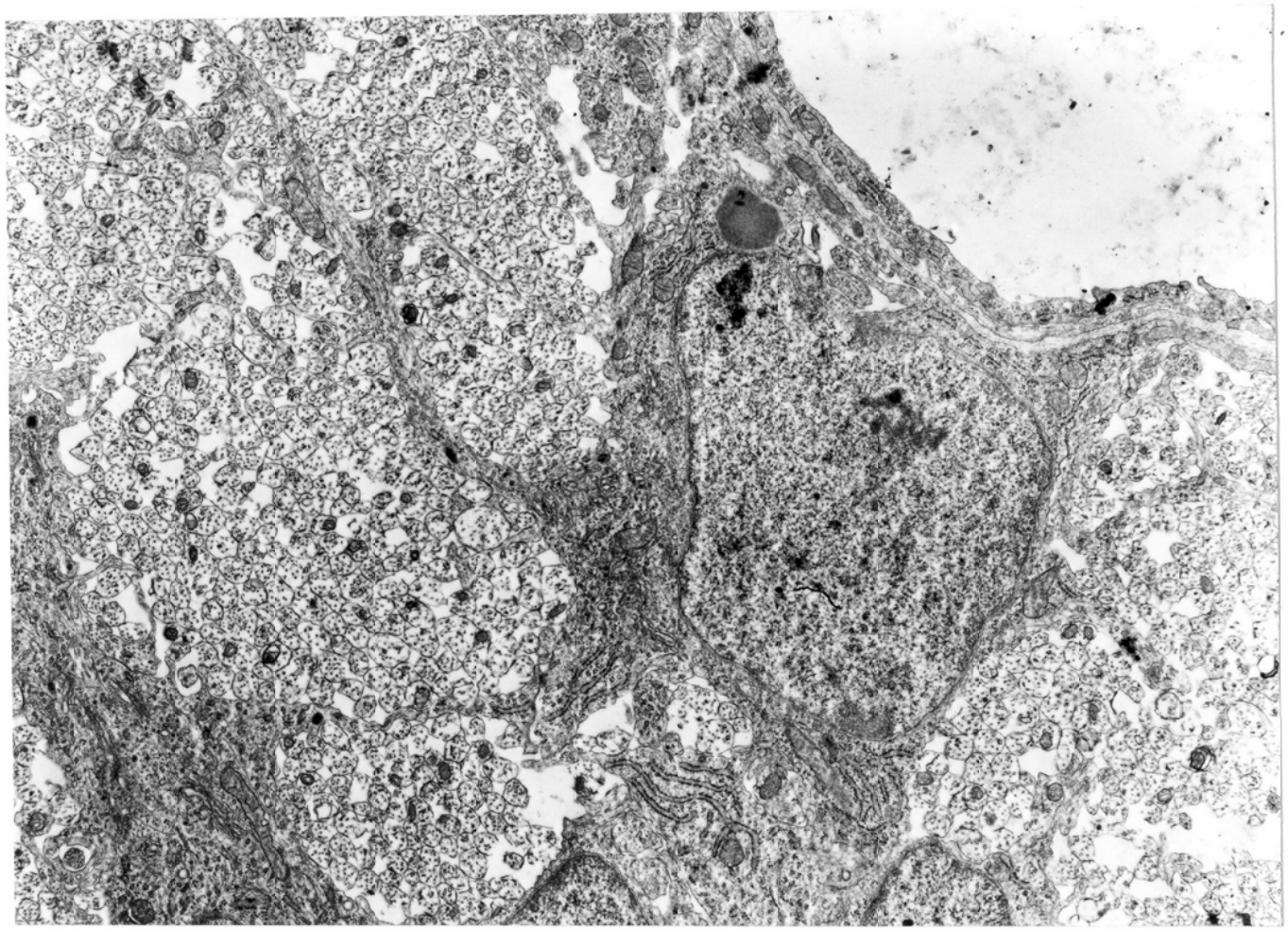
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 18.
Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en condiciones normales. Se aprecian elementos celulares cuyo núcleo posee un delgado anillo cromatínico y un citoplasma rico en orgánulos. 11.800 X.

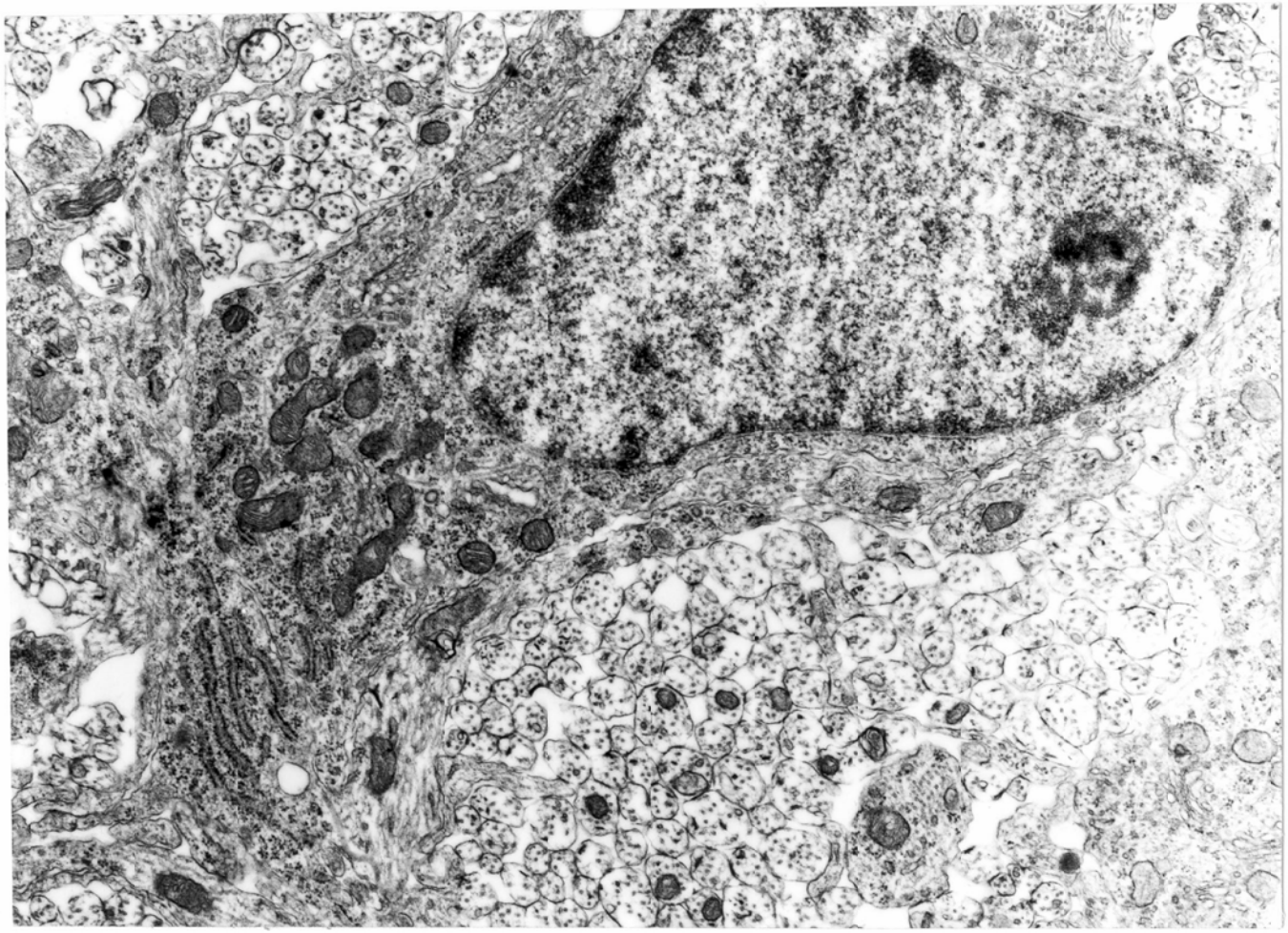
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 19.
Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en condiciones normales. Se observa un oligodendrocito con un desarrollo importante de sus orgánulos citoplásmicos y que se encuentra en íntima relación con prolongaciones fibrosas.
22.500 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

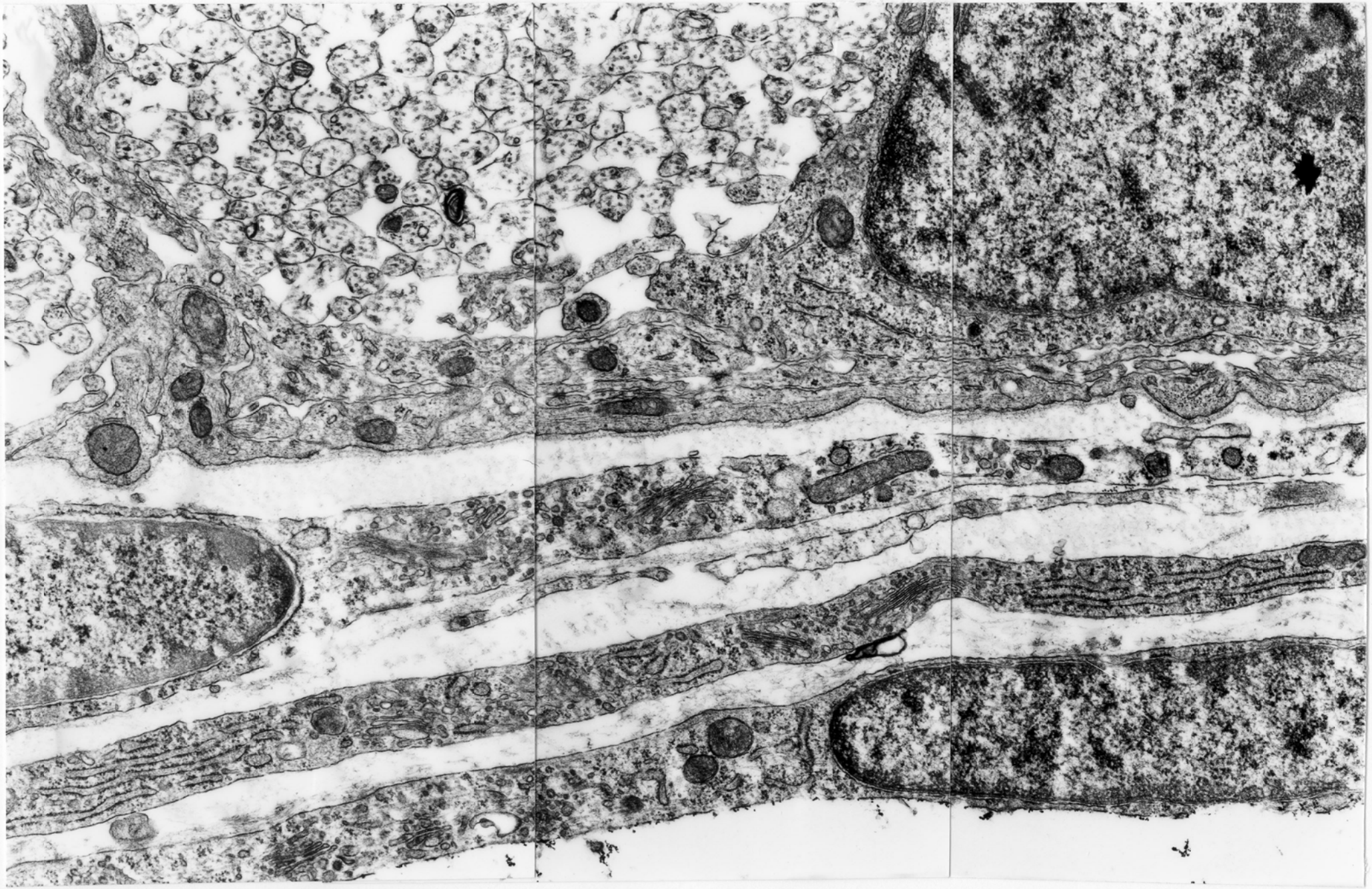


© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 20.

Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en condiciones controles. Apreciamos la luz vascular limitada por las células endoteliales. La membrana basal continua separa estos elementos de la glia fibrosa.

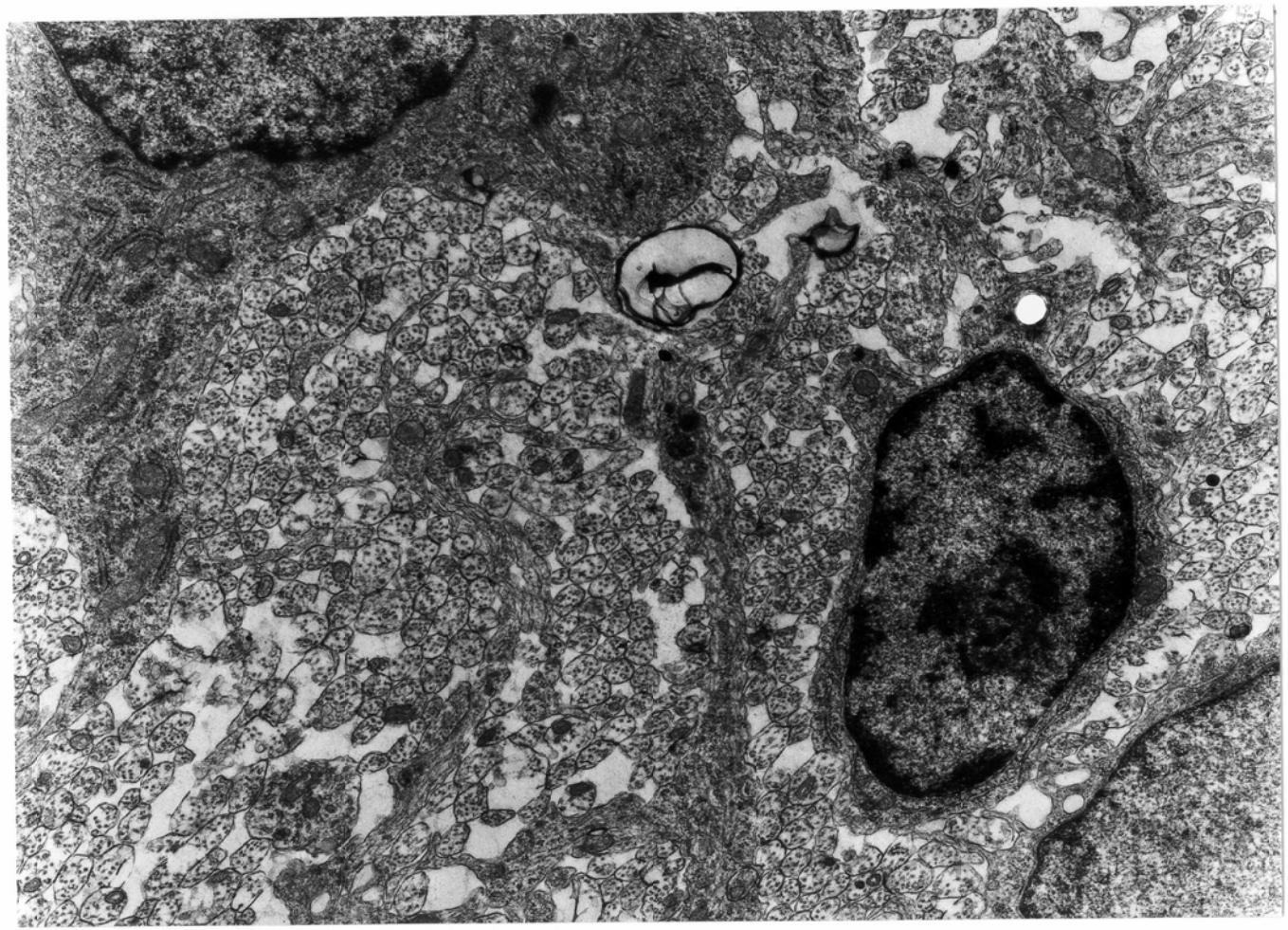
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 21.
Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en condiciones controles. En la zona central de la imagen observamos una célula de núcleo con cromatina de gran densidad electrónica y citoplasma escaso. En el ángulo superior la célula presenta un núcleo de cromatina distribuida en pequeños acúmulos de baja densidad electrónica rodeada de un anillo citoplásmico amplio y con numerosos orgánulos celulares.
22.500 X.

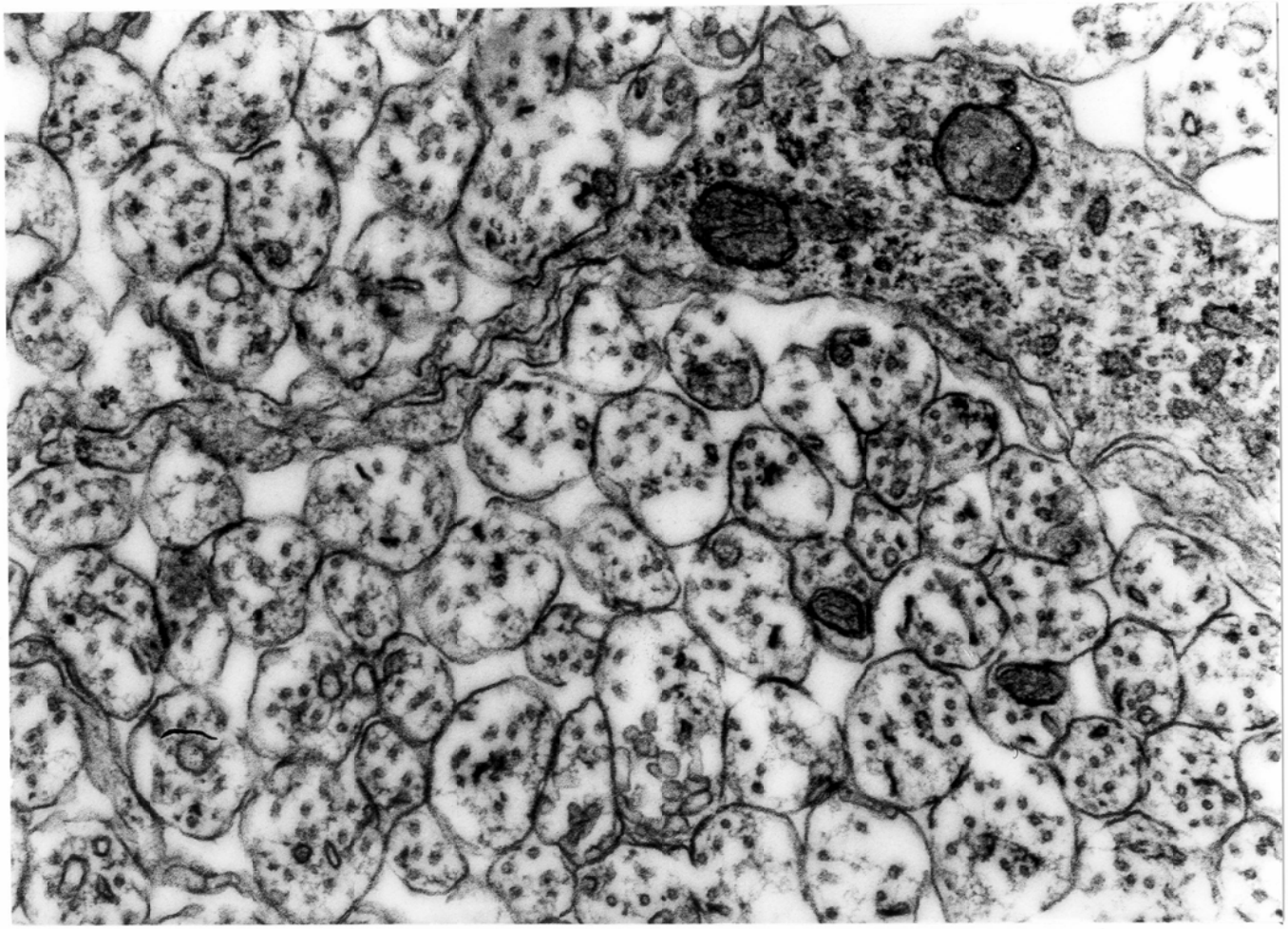
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 22.
Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en condiciones normales. Se observan numerosas fibras nerviosas amielínicas rodeadas por prolongaciones celulares. En las zonas de unión de las fibras se aprecian refuerzos subaxolemales.
67.500 X.

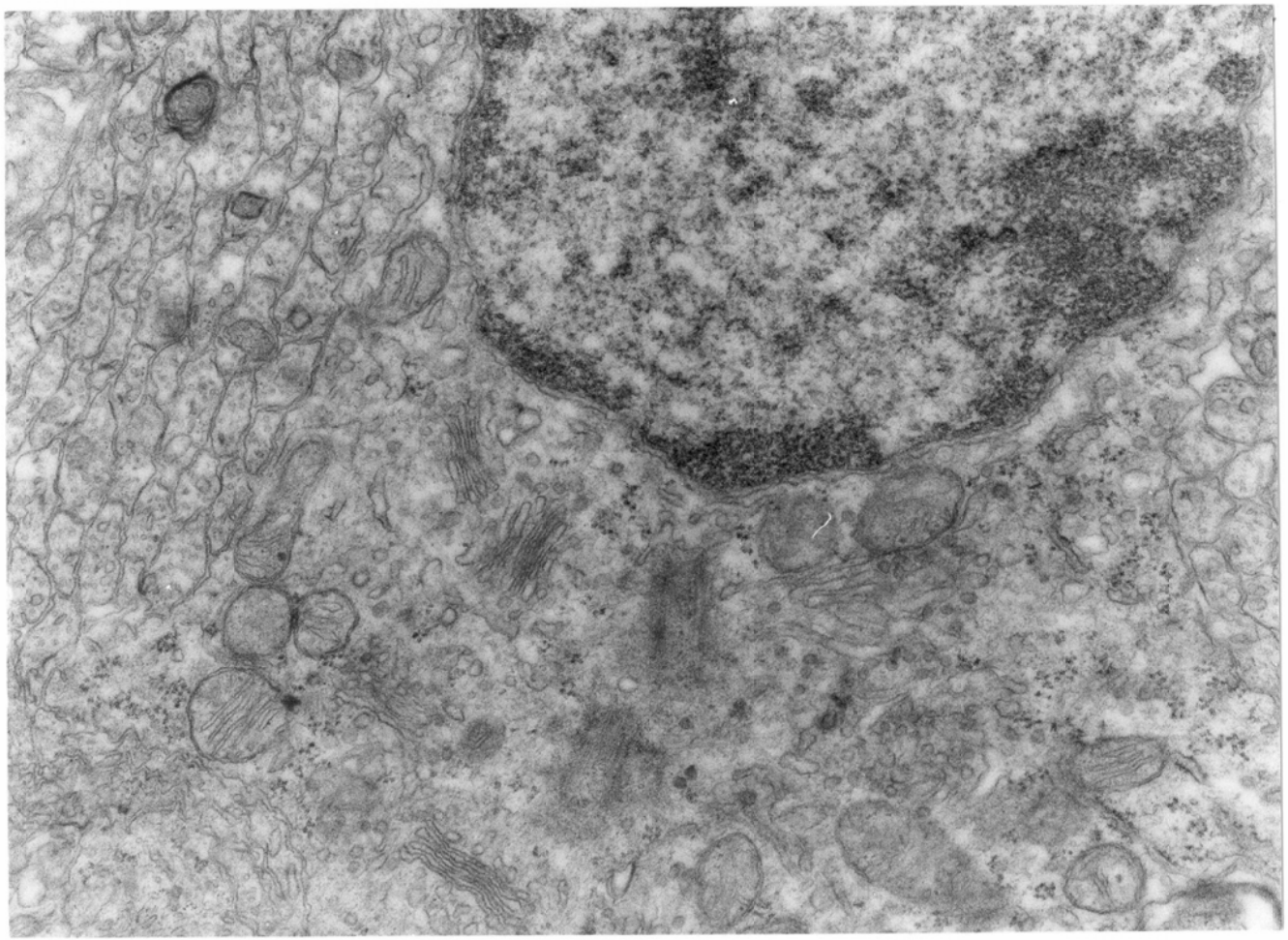
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 23.
Nervio óptico de rata de 6 días criada en oscuridad. Se observa un elemento celular en el que cabe destacar el gran desarrollo de sus orgánulos celulares y la presencia de centriolos.
35.750 X.

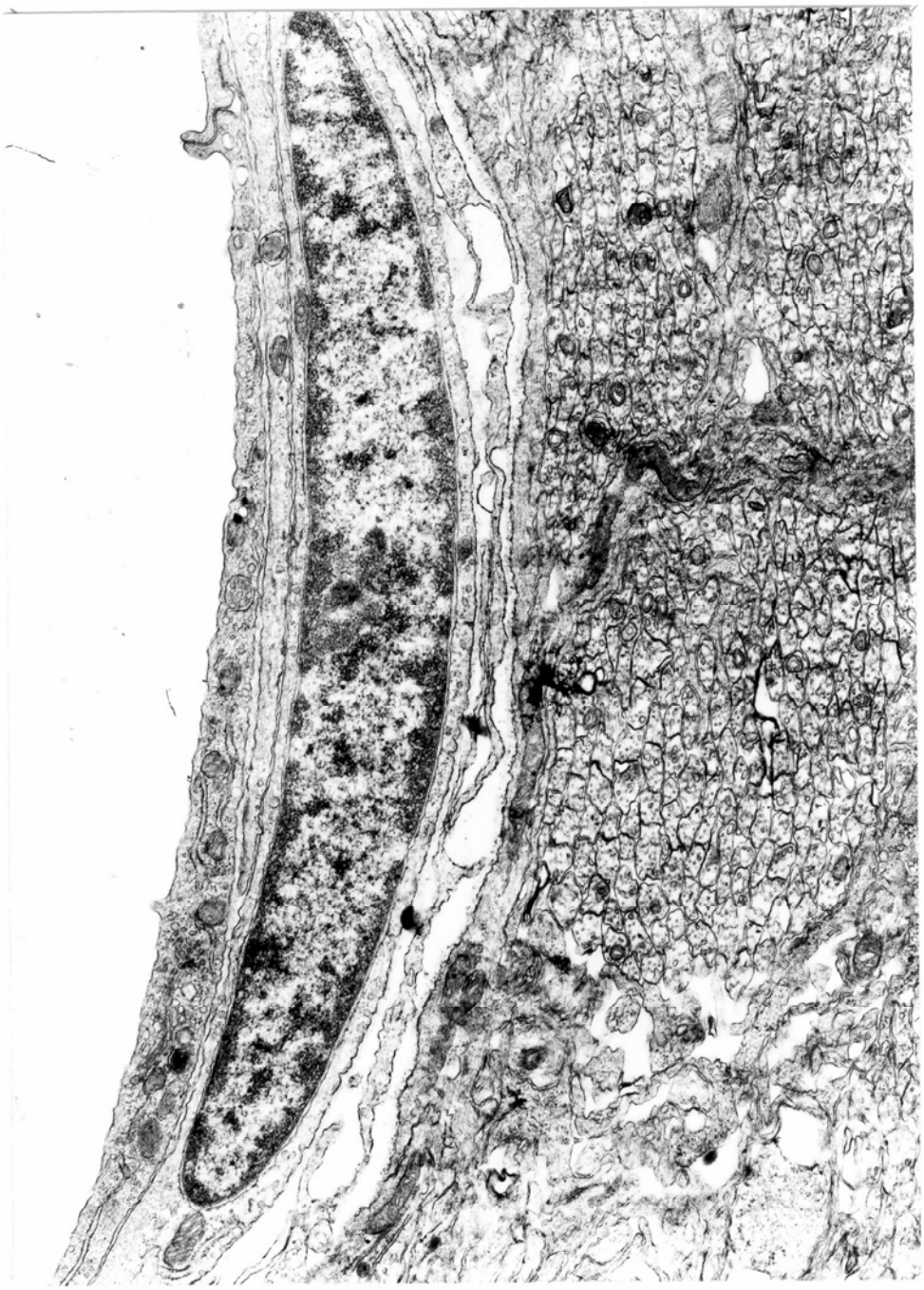
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 24.
Nervio óptico de rata de 6 días de vida criada en oscuridad. Se aprecia la luz de un vaso sanguíneo limitado por las células endoteliales, que se unen entre si mediante uniones tipo "zónula occludens".
20.525 X.

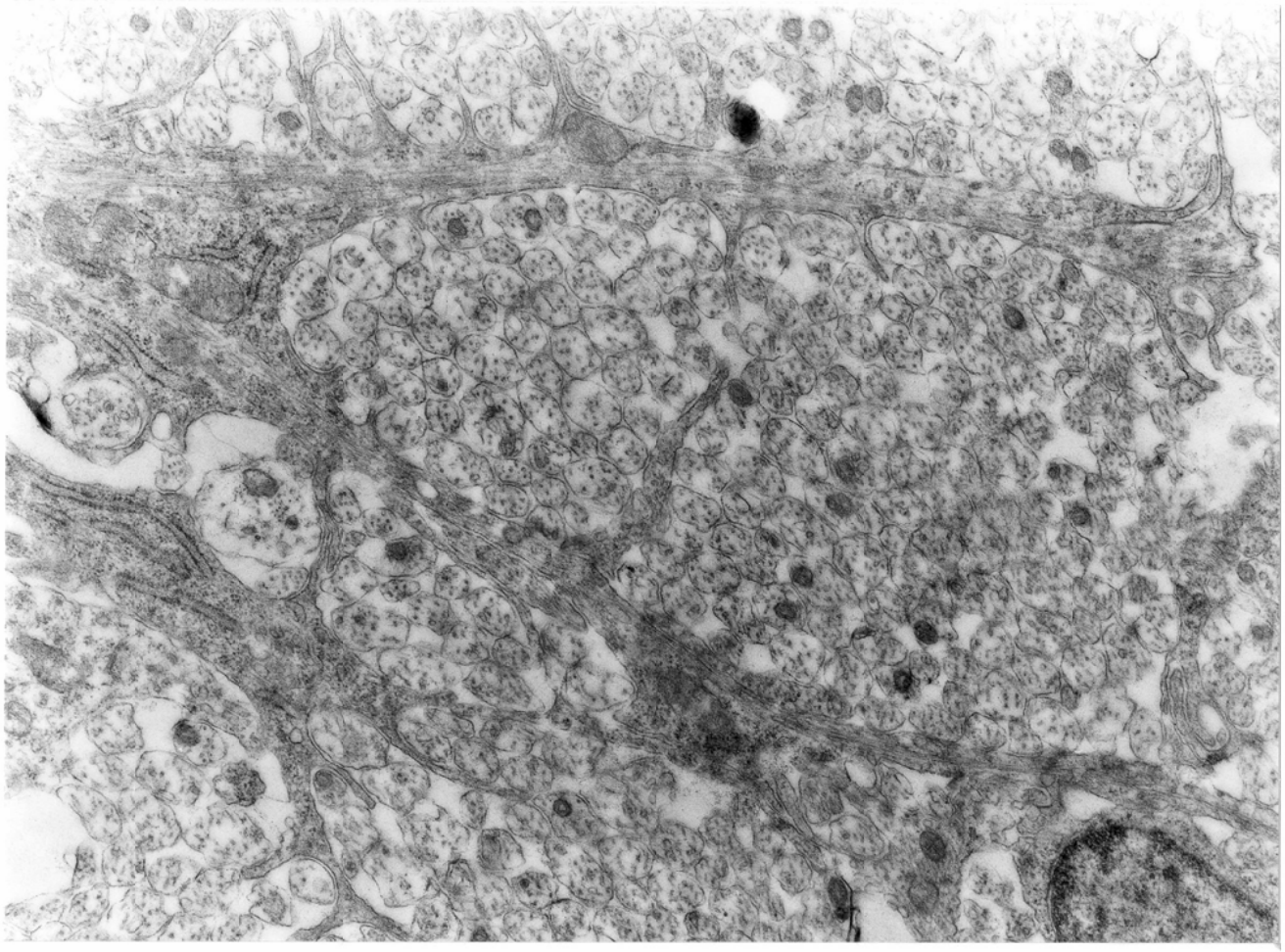
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 25.
Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en condiciones controles. Se observan numerosas prolongaciones celulares muy ramificadas que separan diferentes grupos de fibras.
33.400 X.

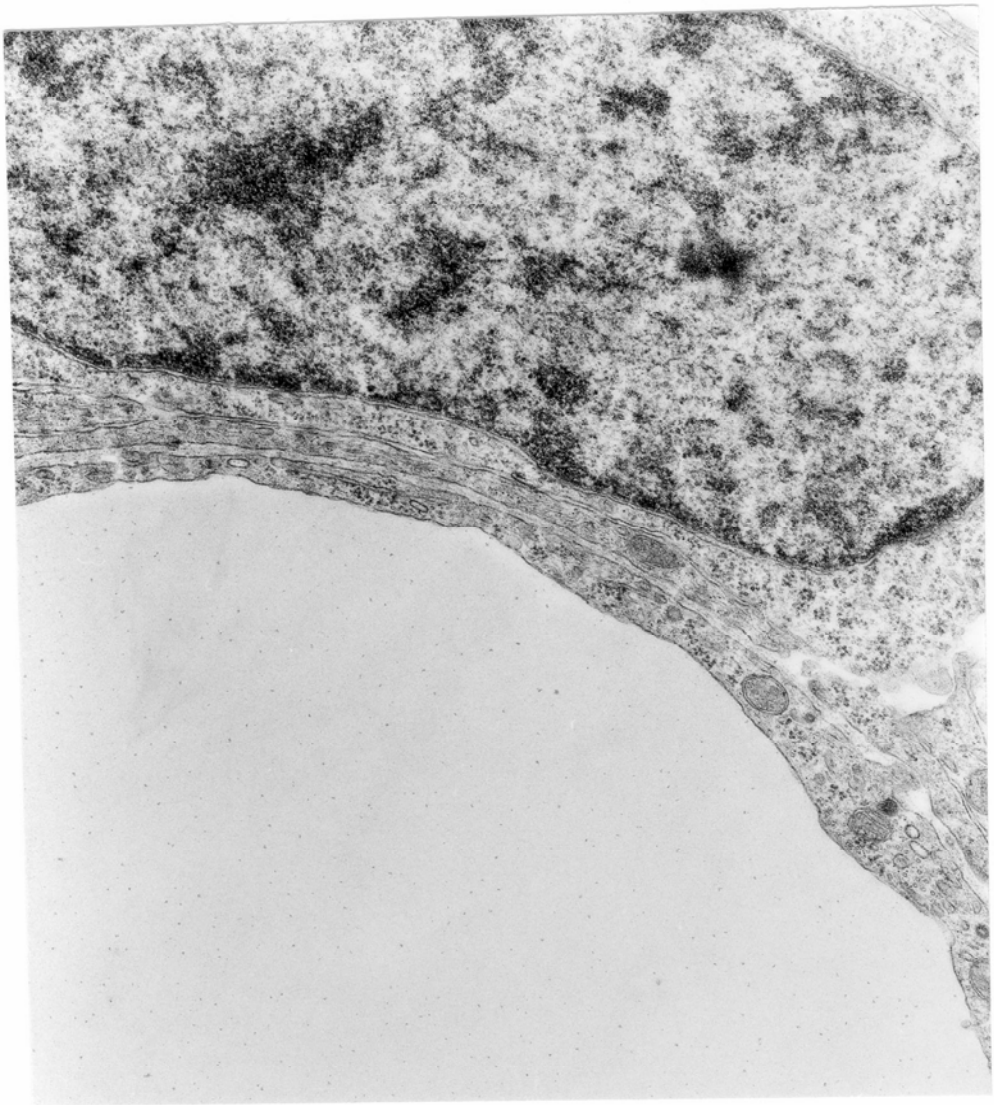
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 26.
Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en oscuridad. Se observa la luz vascular cuya pared está rodeada en su totalidad por elementos celulares gliales.
21.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

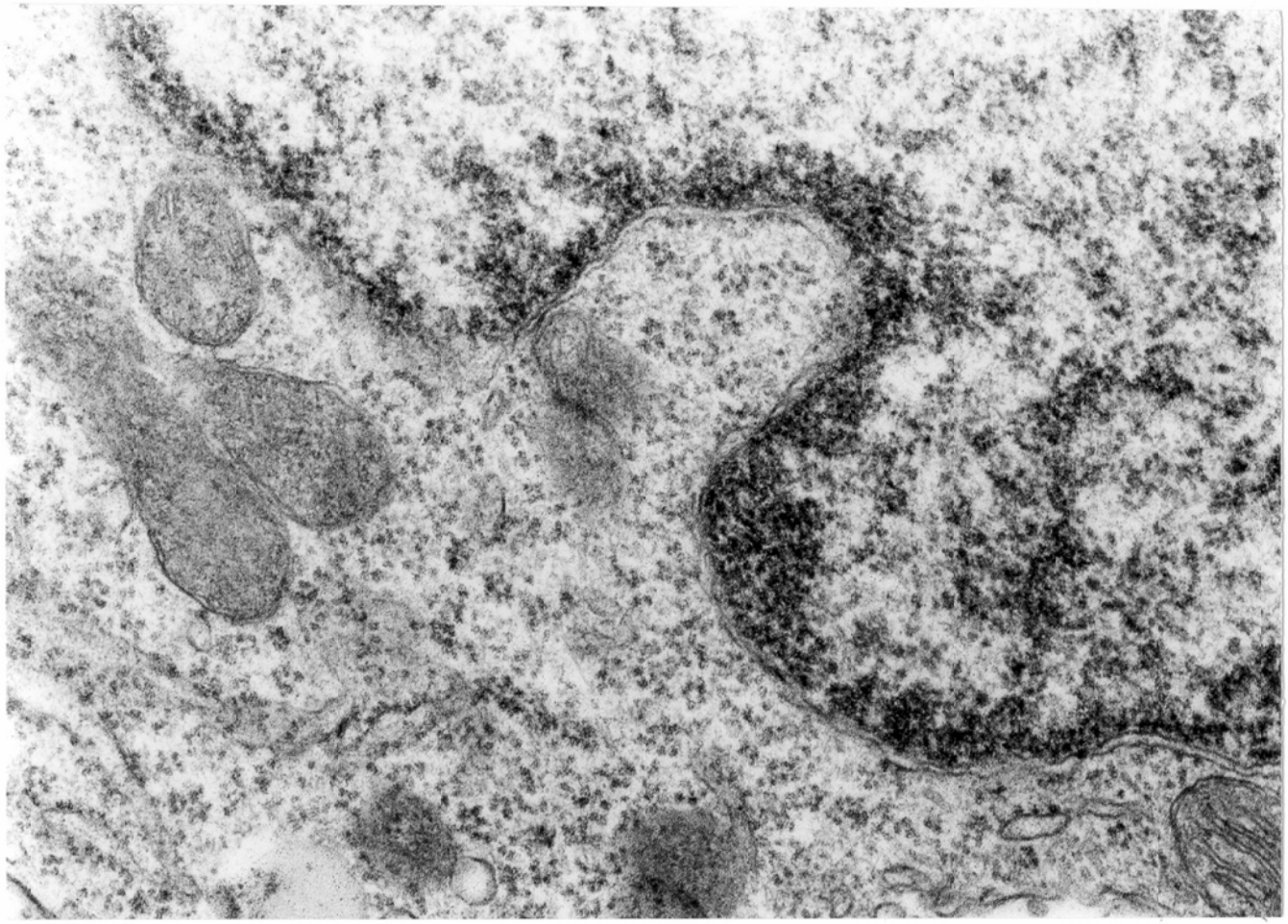
Fig. 27.
Nervio óptico de rata de 7 días criada en oscuridad. Destaca la presencia de un elemento celular en la vecindad de un vaso sanguíneo.
23.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 28.
Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en oscuridad. Se observa un elemento celular de núcleo irregular y cromatina adosada a la cara interna en el que destaca la gran abundancia de orgánulos celulares.
56.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



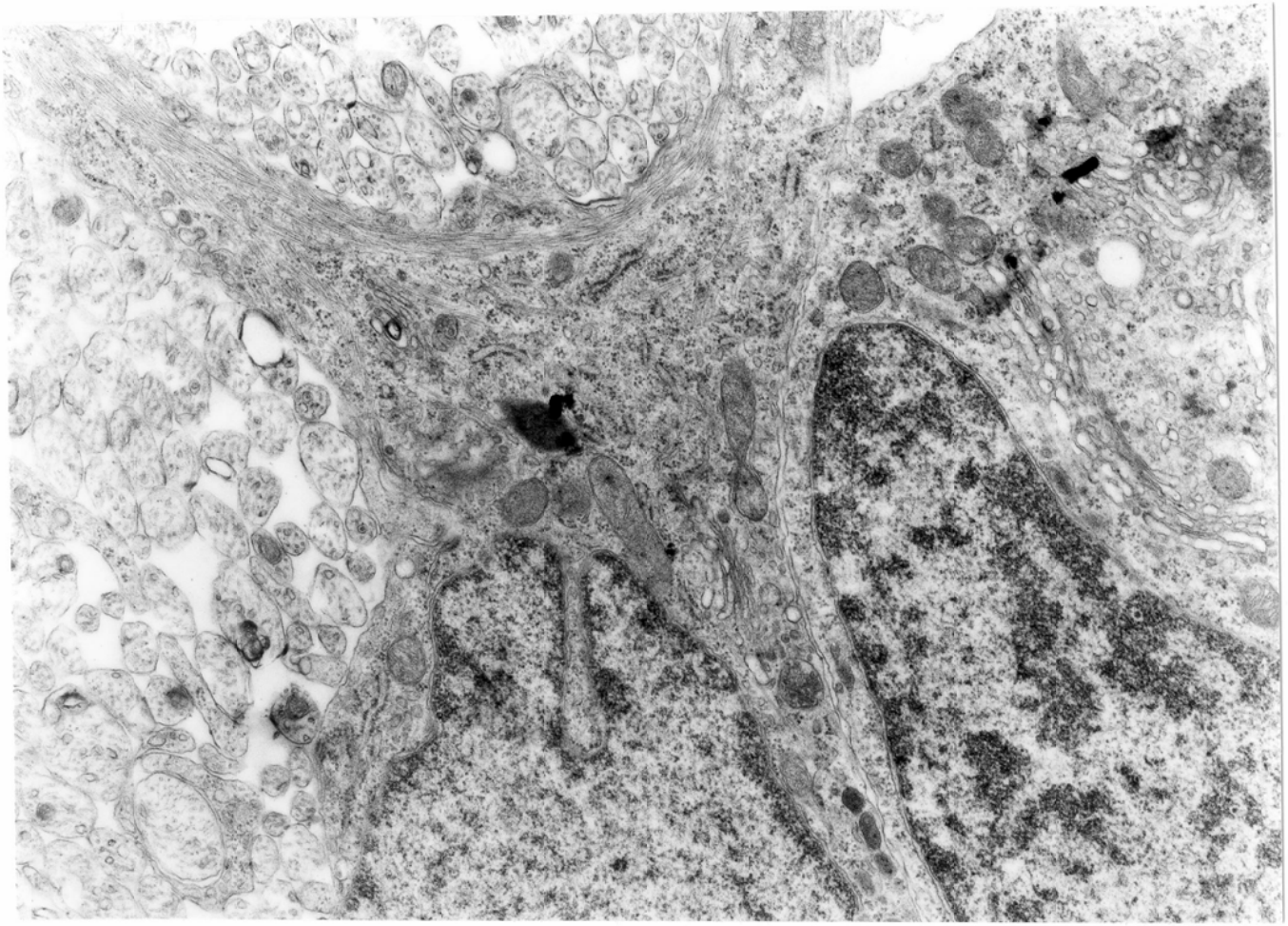
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 29.

Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en oscuridad. Apreciamos dos tipos celulares con patrones cromatínicos diversos. El citoplasma presenta una gran abundancia de orgánulos celulares.

21.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 30.
Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en oscuridad. Destaca la presencia de numerosos axones alguno de los cuales manifiestan un inicio de mielinización.
48.750 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

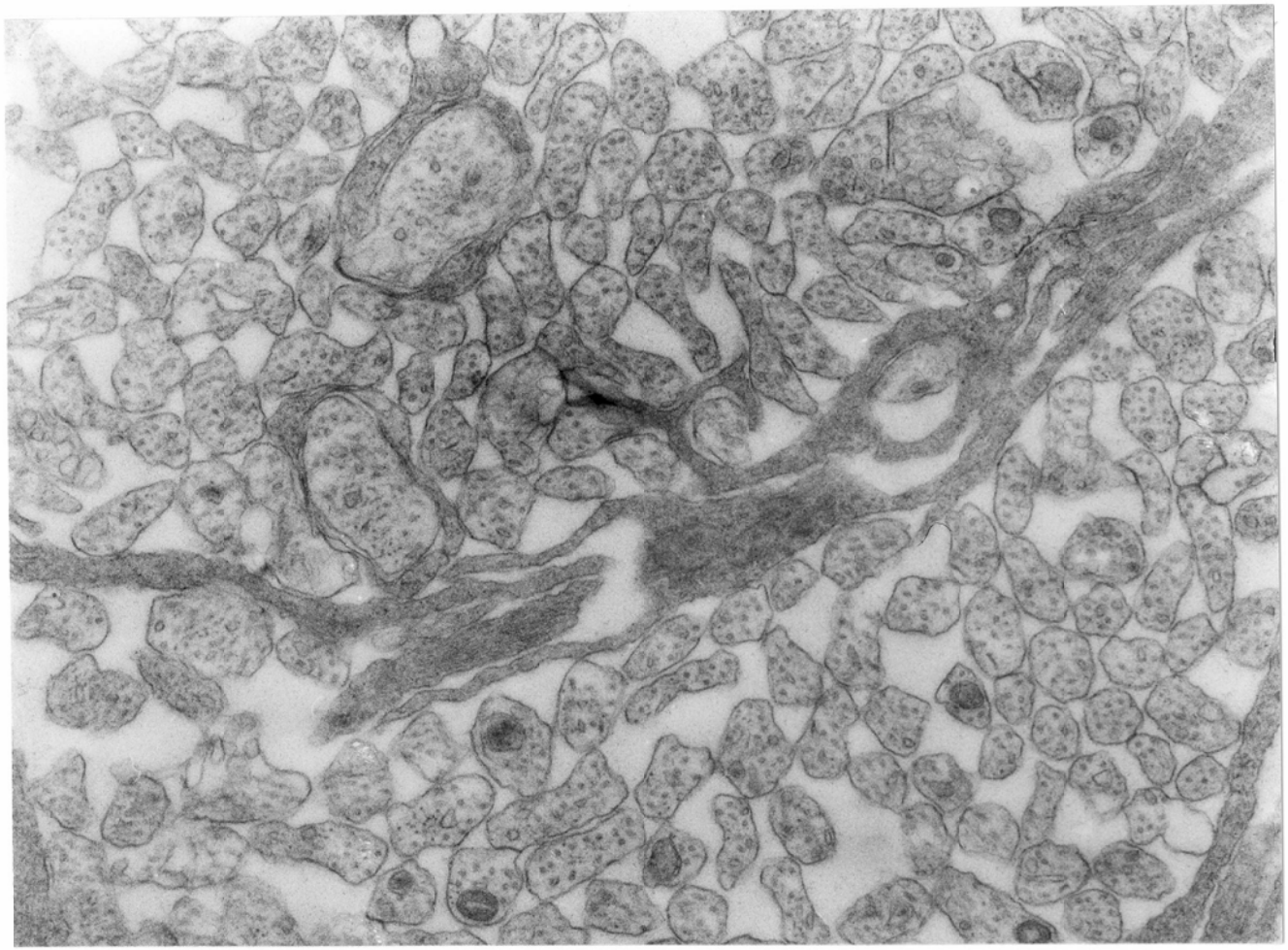
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 31.

Nervio óptico de rata de 9 días de vida criada en condiciones normales. Observamos numerosas fibras nerviosas separadas por prolongaciones celulares.

33.400 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 32.

Nervio óptico de rata de 15 días de vida criada en condiciones controles. Podemos apreciar elementos celulares de núcleo irregular y cromatina distribuída en pequeños acúmulos, rodeados de un anillo citoplásmico en el que destaca la gran abundancia de orgánulos celulares.

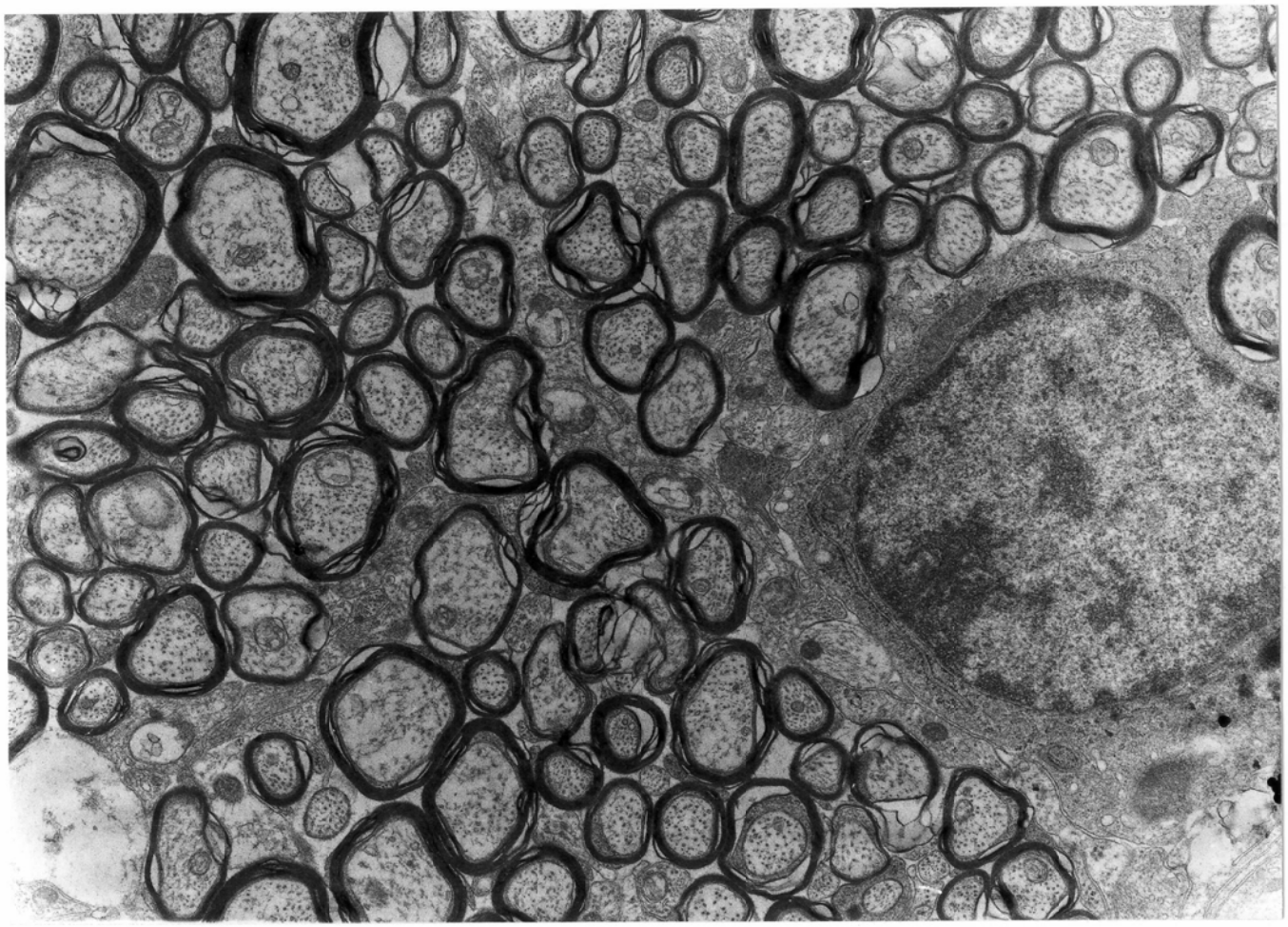
18.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 33.
Nervio óptico de rata de 30 días de vida criada en condiciones controles. Destaca un oligodendrocito en las proximidades de numerosas fibras nerviosas mielínicas.
15.000 X.

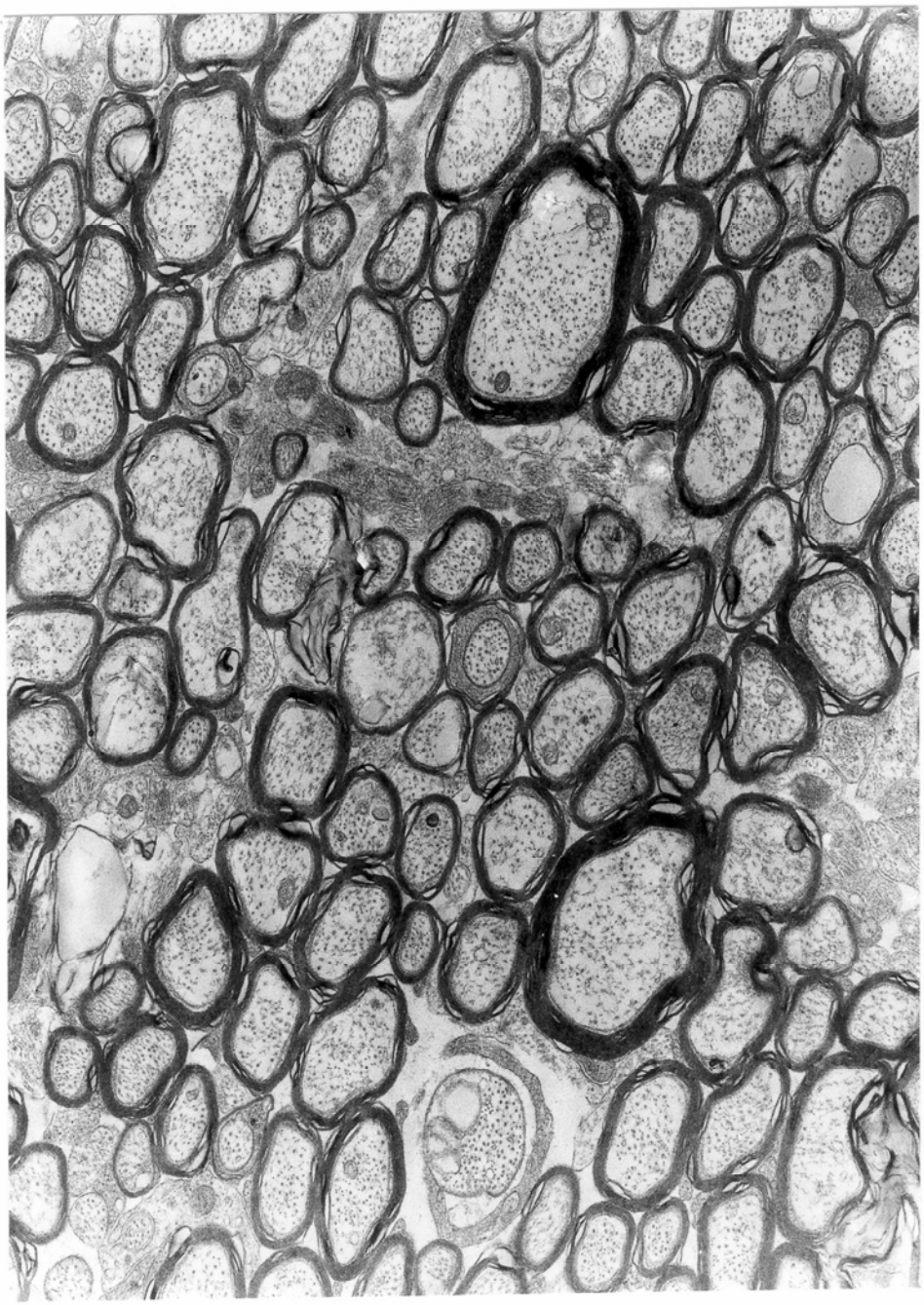
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 34.
Nervio óptico de rata de 30 días de vida criada en condiciones controles. Los axones mielinizados presentan una cubierta cuyo grosor está en relación con las dimensiones de las fibras. 15.000 X.

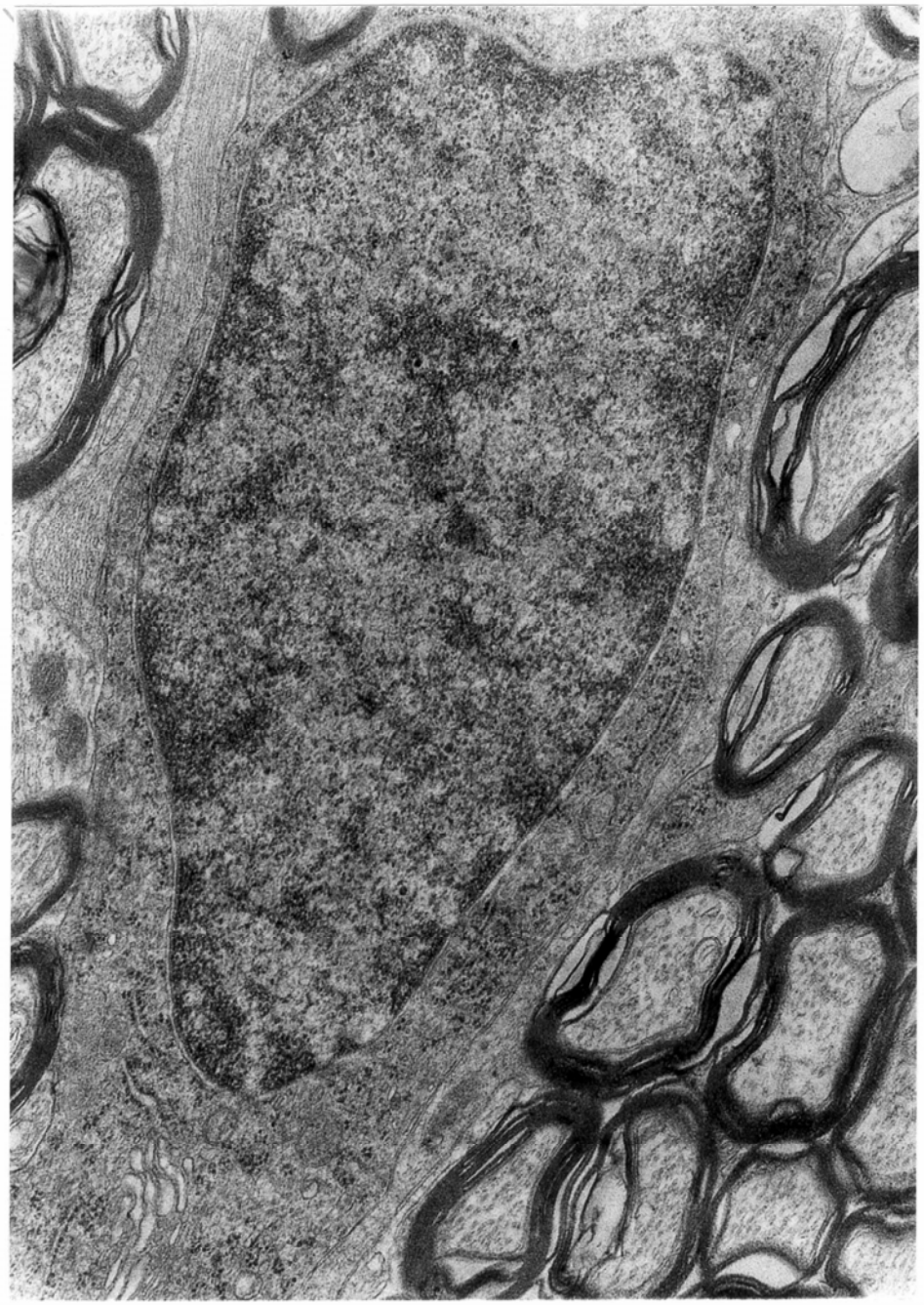
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 35.
Nervio óptico de rata de 120 días de vida criada en condiciones controles. Se observa un elemento oligodendroglial maduro entre los axones mielinizados.
21.000 X.

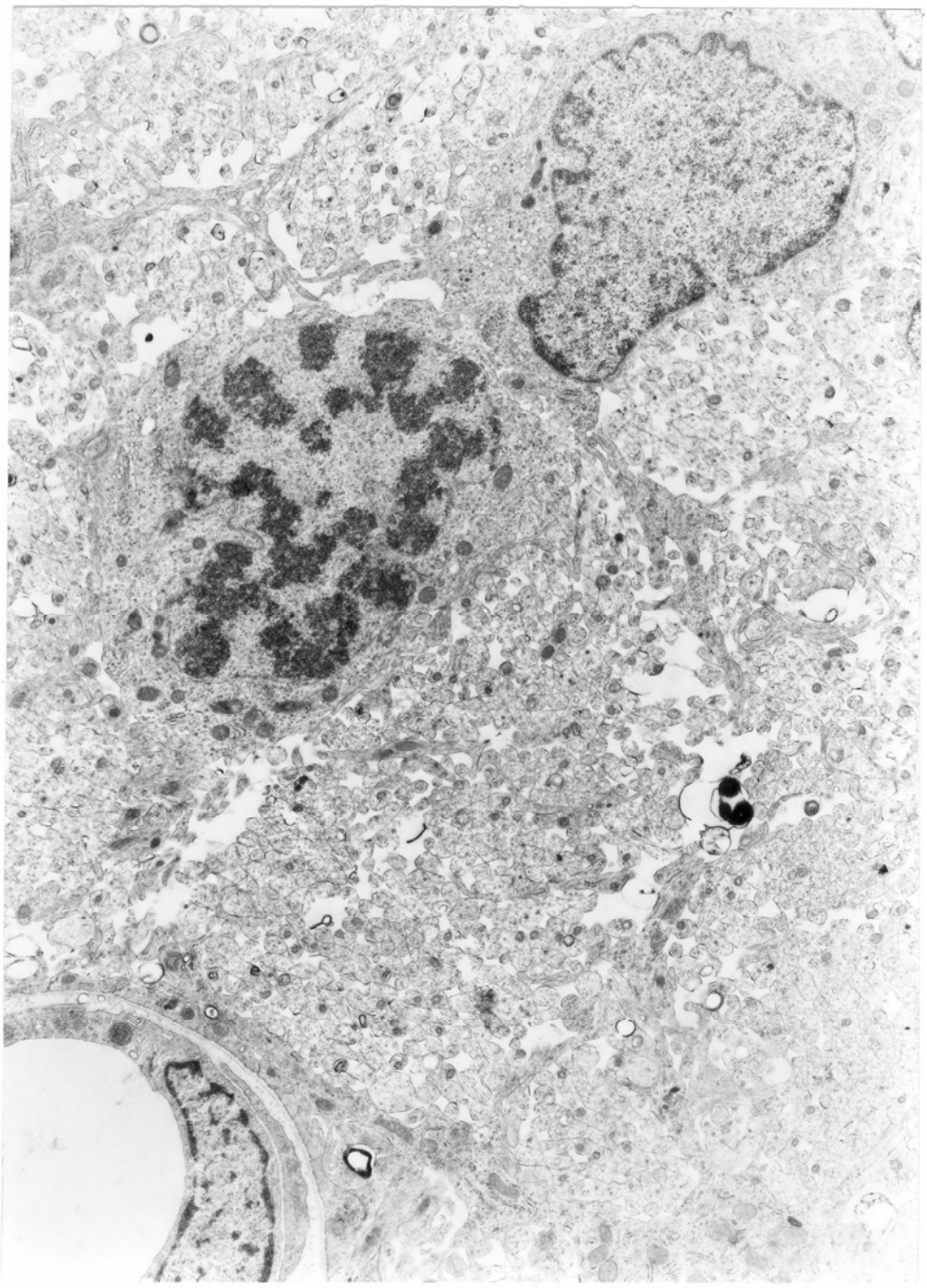
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 36.
Nervio óptico de rata de 7 días de vida criada en oscuridad. Se observa un vaso sanguineo en cuya proximidad apreciamos una célula en mitosis.
7.500 X.

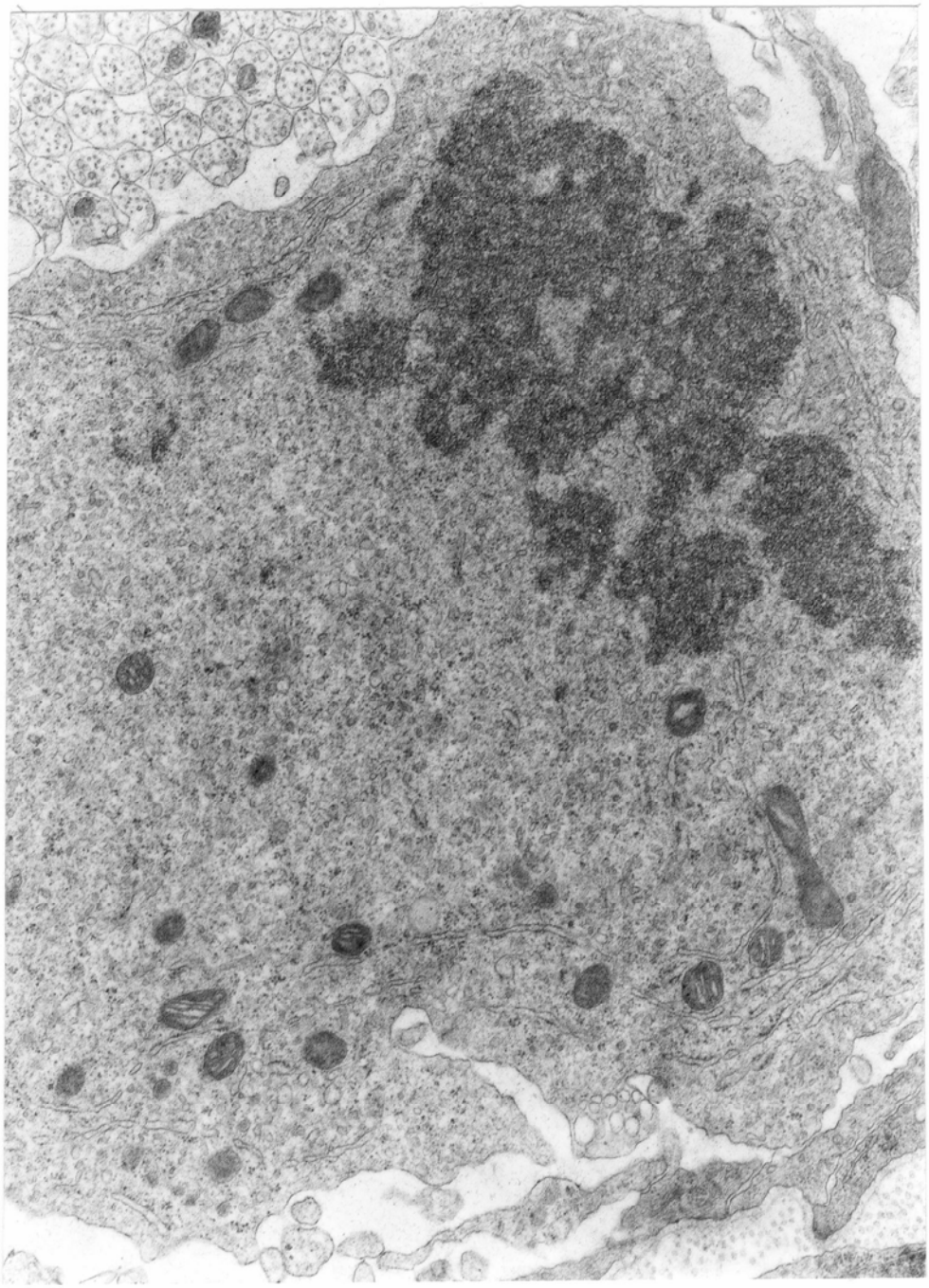
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fig. 37.
Nervio óptico de rata de 6 días criada en oscuridad. Apreciamos una mitosis en la vecindad de un espacio perivascular en el que abundan las fibras de colágena cortadas transversalmente.
21.000 X.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003