

ULTRAESTRUCTURA
DE LOS GLOMERULOS CEREBELOSOS HUMANOS

— Dr. Orlando J. Castejón.

Instituto de Investigación Clínica.
Universidad del Zulia.
Apartado 1151.
Maracaibo - Venezuela.

INTRODUCCION

Los estudios efectuados con el microscopio de luz en cerebelo sometido a impregnación argéntica han demostrado, a nivel de la capa de los granos, zonas claras, libres de cuerpos celulares y limitadas por grupos de células granulosas, las cuales han sido denominadas por Held, en 1897, glomérulos cerebelosos (16) y por Ramón y Cajal e Illera (26), islotes plasmáticos. A nivel de estas zonas se efectúan los contactos sinápticos de las fibras musgosas y de los axones de Golgi con las dendritas de las células granulosas. De acuerdo a la descripción original de Ramón y Cajal e Illera (26), los glomérulos cerebelosos representan una articulación por engranaje entre las ramificaciones de las fibras musgosas y las ramificaciones digitiformes de los granos. Cada glomérulo está compuesto de tres elementos principales: arborizaciones terminales de las dendritas de los granos, excrecencias colaterales, y terminales de las fibras musgosas y de los plexos nerviosos finos de las células de Golgi. Se observan además, prolongaciones astrogliales (2,30).

Ramón y Cajal (27) distingue glomérulos grandes, medianos y pequeños. Los glomérulos grandes, abundantes en el tercio externo de la zona de los granos, corresponden frecuentemente a las ramificaciones terminales de las fibras musgosas; mientras que los medianos y los pequeños corresponden a las arborizaciones colaterales de esas fibras.

La organización submicroscópica de los glomérulos cerebelosos ha sido estudiada en algunos vertebrados, tales como ratas, gatos y monos, por Gray (14), Palay (22, 23), Fox (12, 13) y Szentagothai (32, 33). Estos dos últimos autores relacionaron los hallazgos de microscopía de luz con los de microscopía electrónica.

No se han publicado hasta ahora, estudios sistemáticos sobre la ultraestructura y la organización sináptica de la capa granulosa del cerebelo humano. Dahl y colaboradores en 1962 (5) y Fox y colaboradores en 1967 (13), han hecho algunas referencias y observaciones muy preliminares. Si consideramos que en la corteza cerebelosa existen diferencias estructurales e histoquímicas de acuerdo con la especie estudiada (17), se hace necesario hacer un estudio detallado de los glomérulos cerebelosos humanos.

En el presente trabajo se describen las características ultraestructurales de la organización sináptica de los glomérulos cerebelosos en la especie humana y se comparan los hallazgos con los ya reportados para otros vertebrados.

MATERIAL Y METODO

Se tomaron muestras quirúrgicas, de aproximadamente 5 a 8 mm de grosor, de zonas aparentemente normales de la corteza cerebelosa de cuatro pacientes, operados por diferentes estados patológicos del cerebelo y del tronco cerebral (méduloblastoma del vermis, aracnoiditis del ángulo pontocerebeloso, aneurisma de la cerebelosa anterior y tumor mesencefálico). Las muestras se fijaron inmediatamente en glutaraldehído al 4 o/o, en solución reguladora 0,1 M de fosfato de sodio, a pH 7,3-7,4 y osmolaridad de 730 mOs/litro. Al cabo de dos horas, fueron divididas en segmentos mas pequeños, de 1-2 mm, los cuales, al ser examinados con microscopio estereoscópico, mostraron zonas hemorrágicas. Los bloques de tejido continuaron su fijación en glutaraldehído fresco, por períodos de 2 a 24 horas; se lavaron en solución reguladora de fosfato de sodio y se fijaron posteriormente en solución al 2,5 o/o de tetraóxido de osmio en fosfato de sodio 0,1M, pH 7,4 y osmolaridad de 240-260 mOs/litro. Se hizo deshidratación en concentraciones crecientes de etanol y óxido de propileno e inclusión en Epon. Las secciones ultrafinas se obtuvieron con un ultramicrotomo LKB, provisto de cuchilla de vidrio, se recogieron sobre rejillas de cobre sin película de soporte, se estabilizaron con carbón y se tiñeron con solución acuosa saturada de acetato de uranilo. El estudio ultramicroscópico se realizó mediante un microscopio electrónico Siemens Elmiskop I. En las microfotografías electrónicas, las estructuras submicroscópicas se midieron con una máquina Universal Cambridge.

RESULTADOS

Se observan los glomérulos cerebelosos como áreas libres de células, limitados por las membranas plasmáticas de las células granulosas que los circunscriben. Los glomérulos grandes miden hasta 8 micras de diámetro, mientras que los pequeños y medianos miden hasta 1,3 y 4,5 micras de diámetro. Estas medidas se hicieron en microfotografías electrónicas de bajo aumento, como la ilustrada en la Fig. 1. Los terminales de las fibras musgosas o rosetas de Cajal (26) ocupan el centro de los grandes glomérulos (Fig. 1) y tienen un diámetro de 2,2 a 4,8 micras; mientras que los perfiles de las excrescencias colaterales, forman los glomérulos medianos y pequeños (Fig. 2). La forma de los terminales sinápticos de las fibras musgosas coincide con la ya descrita al microscopio de luz y electrónico por otros autores (11, 12, 13, 27, 31, 32), razón por la cual no entraremos a describirlos.

Los terminales sinápticos de las fibras musgosas contienen las siguientes estructuras (Figs. 1-7):

1. Numerosas mitocondrias hinchadas.
2. Vesículas sinápticas agranulares, esferoidales, pequeñas, de 315-500 Å de diámetro, muy numerosas; generalmente varios centenares en cada terminal.
3. Vesículas sinápticas agranulares, esferoidales, grandes, de 600-833 Å de diámetro, muy escasas; generalmente en proporción de 1:50 en relación al tipo anterior.
4. Vesículas granulares o de centro denso, esferoidales, de 640-730 Å de diámetro; generalmente de 2 a 12 en cada terminal.
5. Vesículas aplanadas, cuyo eje mayor mide 600 Å y su eje menor 200 Å; encontrándose en número de 2 a 15, en algunos terminales sinápticos.
6. Vesículas complejas, de 400-650 Å de diámetro, similares a las descritas por Gray (14) en cerebelo de rata. Estas vesículas muestran una esfera central, de 200-400 Å de diámetro que, en algunos casos, muestra un centro denso. La esfera central se halla rodeada por una corona de vesículas pequeñas, de 50-80 Å de diámetro.
7. Microtúbulos, dispuestos al azar entre las vesículas sinápticas y más visibles hacia la periferia del terminal.
8. Perfiles circulares de doble membrana limitante, de 0,13-0,19 micras de diámetro y de contenido claro.

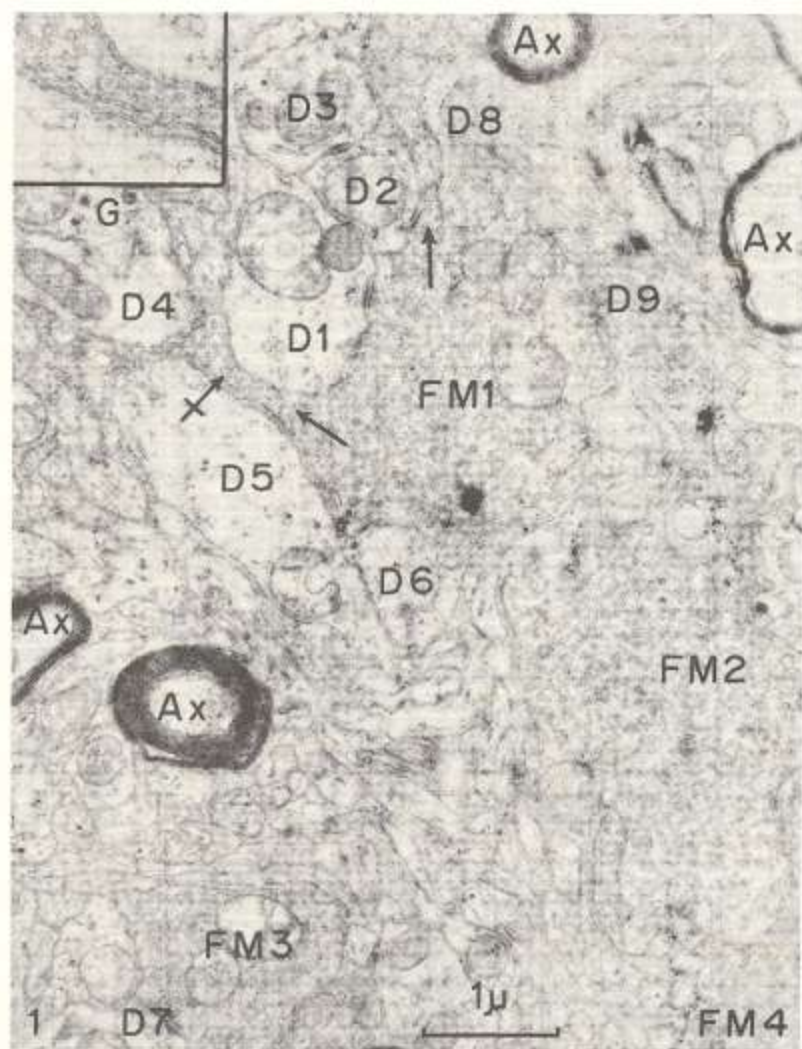


Fig. 1. Glomérulo cerebeloso mostrando los terminales sinápticos las fibras musgosas (FM1 - FM4) y sus ramificaciones colaterales (flechas), los cuales se hallan rodeados por numerosos perfiles denfríticos (Di - D9) de las células granulosas. Obsérvense los contactos sinápticos asimétricos entre FM1 y D1, D2 y D3, y entre FM3 y D7. Se observa una unión dentro-dendrítica entre D2 y D3. Hacia la periferia se encuentran axones mielinicos (Ax) y citoplasma glial (G). En el ángulo superior izquierdo se observa, a mayor magnificación, una vesícula compleja señalada en la figura con una flecha en cruz. Magnificación: 24.000X.

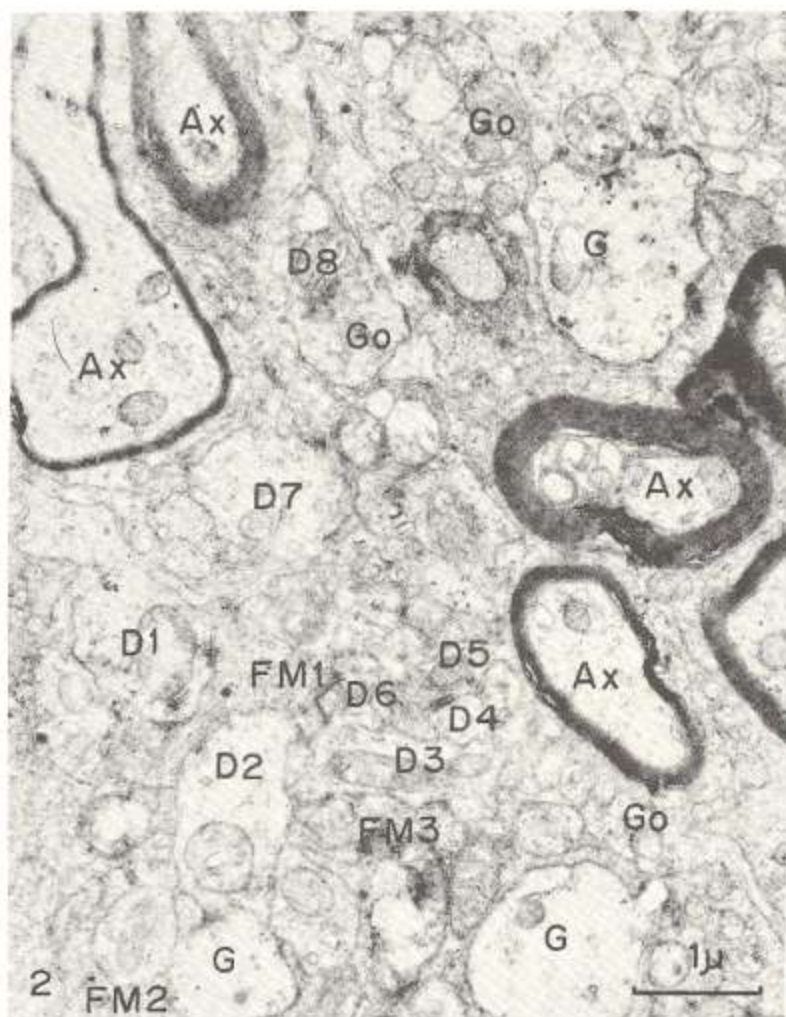


Fig. 2. Microfotografía electrónica de la región periférica de glomérulo mostrado en la figura anterior. Se observan las ramificaciones colaterales de los terminales de las fibras musgosas (FM1 - FM3). Nótese los contactos sinápticos asimétricos de FM1 con D1 y D6 y de FM3 con D3, y la unión dendro-dendrítica entre D4 y D5. Los terminales de Golgi (Go) muestran un pedículo preterminal delgado y escasas y aisladas vesículas esféricas y elipsoidales. Se observan además, axones mielínicos (Ax) y prolongaciones astrocitarias (G). Magnificación: 24.000X.

Las excrescencias colaterales de las fibras musgosas se dirigen hacia la periferia del glomérulo hasta la vecindad de la membrana del soma de las células granulosas. Pueden ser identificadas fácilmente por sus grandes dimensiones y por contener el mismo tipo de vesículas y estructuras antes descritas en la porción principal del terminal. En el curso de su trayecto muestran estrechamientos y dilataciones, en los cuales pueden observarse contactos sinápticos con prolongaciones dendríticas (Figs. 1 y 2). La membrana limitante de la porción terminal de estas excrescencias a menudo sigue paralela a la membrana de las células granulosas. Sin embargo, hasta ahora no hemos encontrado evidencia de sinapsis axosomáticas entre fibras musgosas y células granulosas (Fig. 10).

Los terminales principales y sus ramificaciones colaterales de las fibras musgosas se hallan rodeados por las ramificaciones terminales de las dendritas de las células granulosas, las cuales se alojan en depresiones de las fibras musgosas (Figs. 1, 2, 3, 4). Esta imagen confirma, a nivel submicroscópico, la descripción de Cajal de "sinapsis por engranaje". Las dendritas de las células granulosas aparecen como perfiles redondos, ovalados o poligonales, que contienen mitocondrias y numerosos microtúbulos (Figs. 1, 2, 4).

El contacto axodendrítico fibra musgosa-granulosa se caracteriza por (Figs. 3, 4, 5, 8):

- a) Mayor densidad electrónica de las membranas pre y postsináptica.
- b) Existencia de un material homogéneo de alta densidad electrónica, asociado a ambas membranas y frecuentemente en mayor cantidad a nivel de la membrana postsináptica, lo cual configura un contacto sináptico asimétrico. Sin embargo, en algunas microfotografías electrónicas se observó este material asociado a la membrana presináptica.
- c) Espacio sináptico, de 180-210 Å de ancho, que muestra en algunas microfotografías electrónicas, un material de moderada densidad electrónica.
- d) Presencia de finos canalículos, de 45 Å de ancho, que cruzan el material electrodenso, las membranas sinápticas y el espacio sináptico (Fig. 8).

Las dendritas de las células granulosas se hallan unidas entre sí por contactos de tipo desmosomal (Figs. 1, 2, 4, 5), semejantes a los descritos por Gray en cerebelo de rata (14). Los engrosamientos o placas de unión de las dendritas son generalmente simétricos y se hallan separados por un

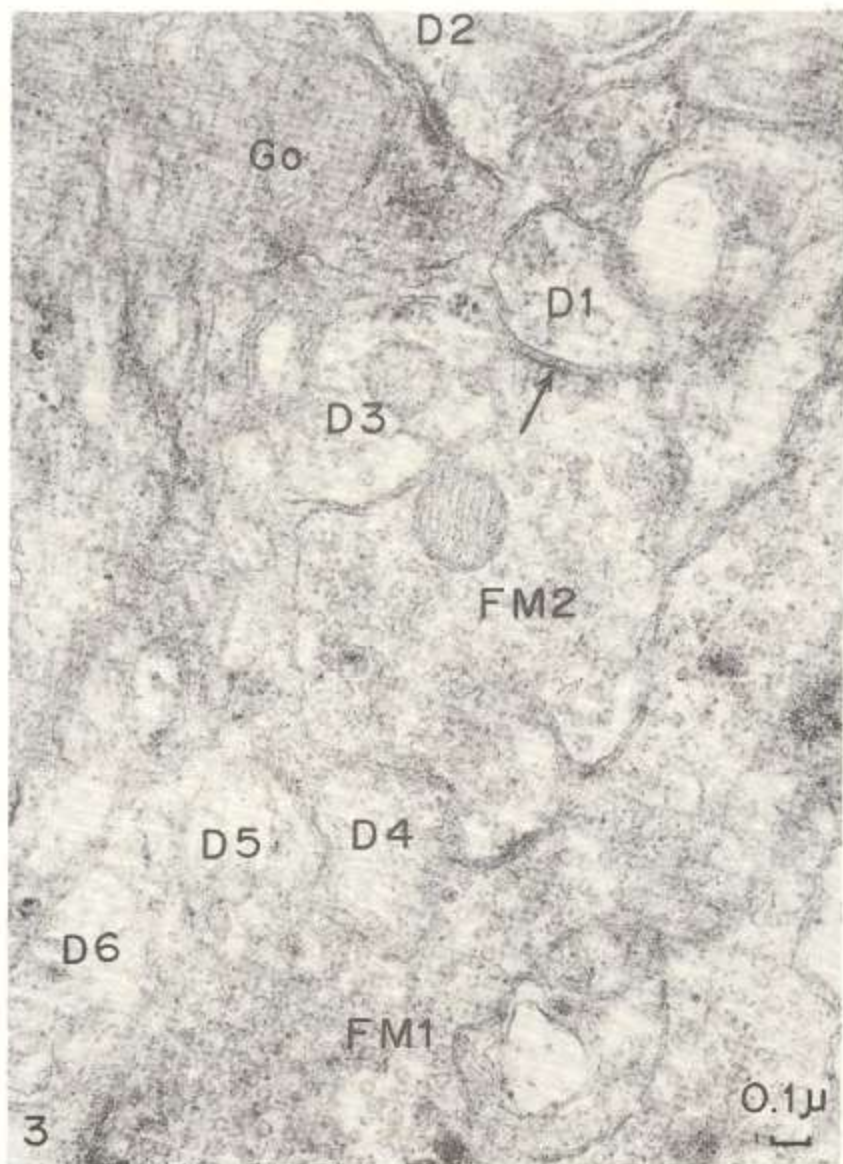


Fig. 3. Microfotografía electrónica de un terminal musgoso (FM1) y de una de sus ramificaciones colaterales (FM2), mostrando vesículas esferoidales claras. La flecha señala el contacto sináptico con una dendrita (D1). Se observa material electro denso asociado a la membrana presináptica y en la hendidura sináptica. En la parte superior de la figura se observa un terminal de Golgi (Go), con escasas vesículas esferoidales claras, estableciendo contacto sináptico simétrico con una dendrita (D2). Magnificación: 66.000X.

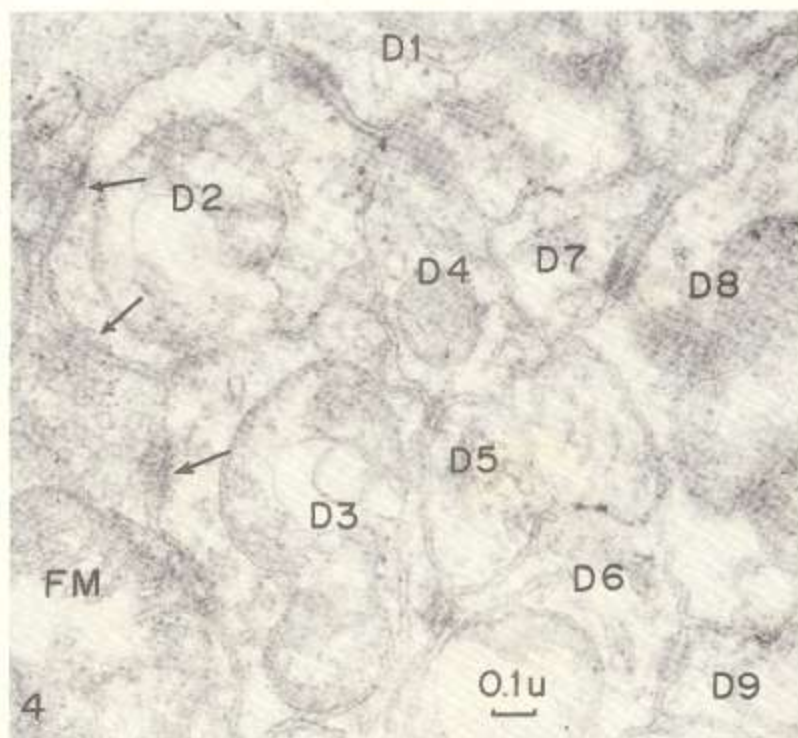


Fig. 4. Microfotografía electrónica mostrando numerosos perfiles dendríticos (D1-D9) en la vecindad de un terminal sináptico musgoso (FM), con el cual D2 y D3 establecen contactos sinápticos asimétricos, a nivel de los sitios señalados con las flechas. Se observan uniones dendro-dendríticas entre D1 y D2, D7 y D8, y D6 y D9. Estas uniones muestran densidades o placas de unión simétricas, separadas por un espacio extracelular dilatado, en comparación con el resto del espacio extracelular dendro-dendrítico, que contiene un material electrónicamente denso. Magnificación: 74.000X.

espacio de 200-250 Å de ancho, el cual puede ser claro o de moderada densidad electrónica. Se observan finos canalículos que cruzan los engrosamientos, las membranas dendríticas y el espacio que las separa (Fig. 9). Estas uniones no muestran una línea intercelular densa como la descrita en los desmosomas de las células epiteliales (19). Pueden observarse además uniones dendro-dendríticas asimétricas donde el material electrónico se halla asociado solamente a una de las membranas.

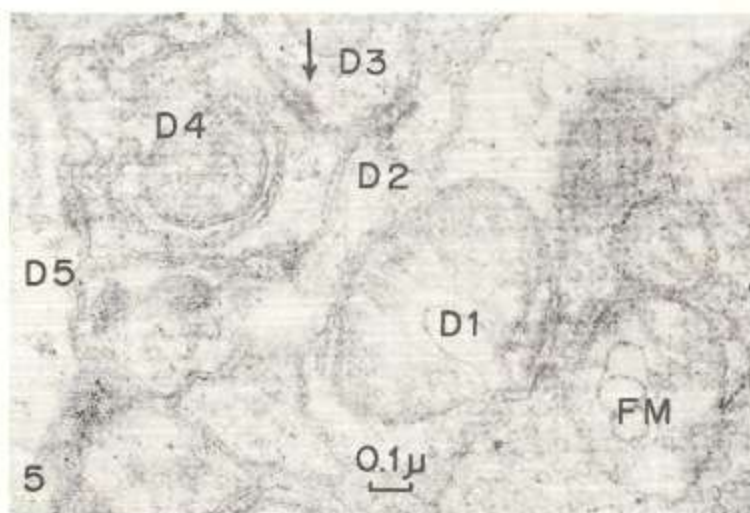


Fig. 5. Terminal musgoso (FM) mostrando contacto sináptico asimétrico con una dendrita de una célula granulosa (D1). Las dendritas D2, D3, D4 y D5 están conectadas por uniones de tipo desmosomal. A nivel de la unión entre D3 y D4 se observa una vesícula abierta (flecha), en contacto con el material electrodenso adosado a la membrana dendrítica. Magnificación: 78.000X.

En algunas secciones finas afortunadas se pueden observar hasta 50 perfiles de prolongaciones dendríticas alrededor de cada terminal sináptico musgoso, formando una especie de ovillo dendrítico. Generalmente pueden apreciarse tres o cuatro dendritas en serie, conectadas entre sí por uniones de tipo desmosomal. En algunas microfotografías electrónicas, el contorno de una prolongación dendrítica muestra tres o cuatro uniones de tipo desmosomal con los perfiles dendríticos vecinos. Algunos de estos perfiles podrían corresponder a las dendritas de las células de Lugaro(11), o a las ramificaciones dendríticas descendentes de las células de Golgi(32).

Formando parte del glomérulo y especialmente ubicados hacia la periferia del mismo, en la vecindad del soma de las células granulosas, se encuentran los terminales sinápticos de los axones de las células de Golgi. Son pequeños, de 0,5-0,8 micras de diámetro y muestran un pedículo preterminal largo y delgado (Figs. 2 y 3). Contienen una escasa cantidad de vesículas esféricas y elipsoidales agranulares, de 300-360 Å de diámetro promedio, las cuales se hallan dispersas en una matriz citoplasmática clara (Figs. 11 y 12). Estas características permiten diferenciarlos de las

excrecencias colaterales de los terminales de las fibras musgosas arriba descritas. La figura 11 muestra claramente la diferencia entre ambos tipos de botones sinápticos. Los terminales de Golgi pueden verse, algunas veces, hacia el centro del glomérulo, interpuestos entre las fibras musgosas y las dendritas de las células granulosas (Fig. 2).

Los terminales axónicos de Golgi establecen contacto sináptico con las dendritas de las células granulosas. La sinapsis puede ser simétrica (Fig. 3) o asimétrica (Fig. 10). No hemos encontrado, hasta el presente, evidencias de que los terminales de Golgi establezcan sinapsis axo-somáticas con las células granulosas.

Rodeando los glomérulos cerebelosos se observan prolongaciones astrocitarias y axones mielínicos (Figs. 1, 2, 10). Estos últimos podrían corresponder a las fibras trepadoras, a los segmentos mielinizados de las fibras musgosas, o a los axones de las células de Purkinje.

DISCUSION

El presente trabajo muestra en forma detallada, por vez primera, la organización submicroscópica de los grandes y pequeños glomérulos de la corteza cerebelosa humana, siendo básicamente comparable a la descripción original hecha por Ramón y Cajal (27) en el cerebelo de varios vertebrados. La porción terminal de las fibras musgosas constituye los grandes glomérulos, mientras que las excrecencias colaterales de estas

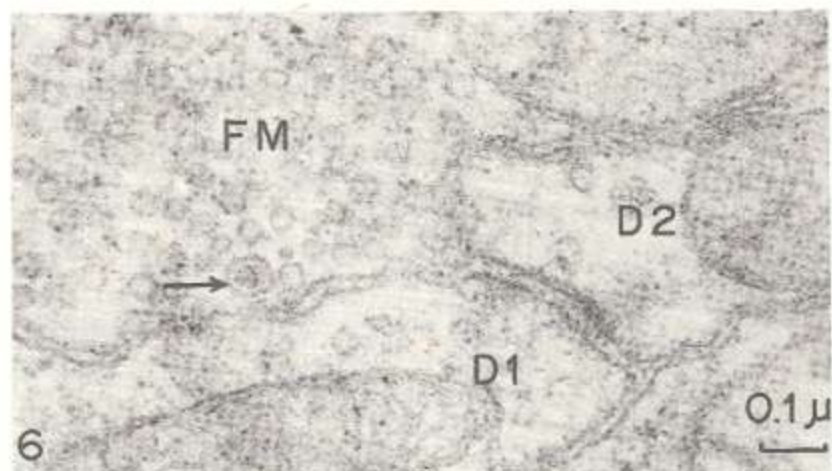


Fig. 6. Terminal musgoso (FM) mostrando vesículas esferoidales claras y una vesícula de centro denso (flecha). La unión dendrodendrítica entre D1 y D2 es asimétrica. Magnificación: 114.000X.

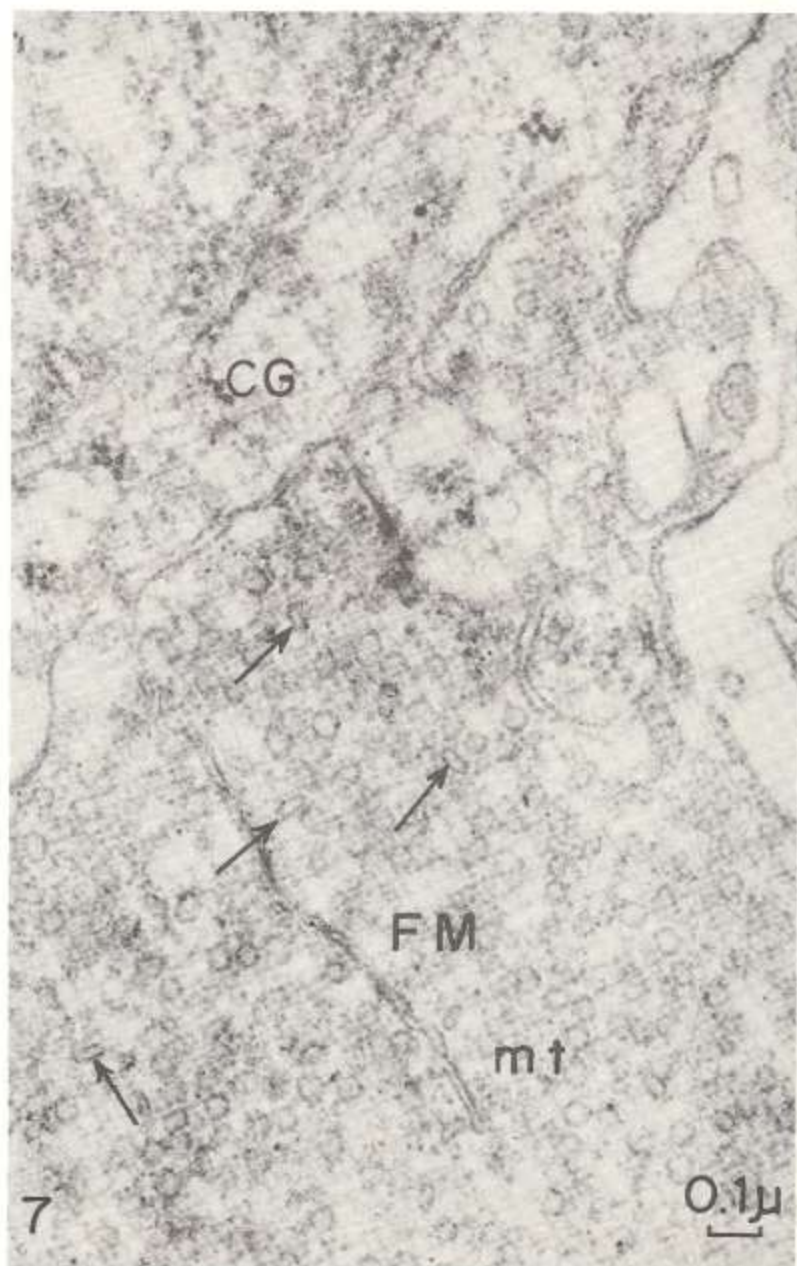


Fig. 7. Terminal musgoso (FM) en la vecindad de una célula granulosa (CG) mostrando vesículas esféricas claras, vesículas aplanadas (flechas) y un microtúbulo (mt). Magnificación: 72.000X.

fibras originan los medianos y pequeños glomérulos. Las fibras musgosas representan la terminación de los sistemas espino, ponto y vestibulocerebeloso (20, 28, 31).

La organización ultraestructural de los glomérulos cerebelosos humanos es correlacionable con la ya descrita en otros vertebrados, como ratas, gatos y monos (12, 13, 14, 22, 23, 33, 34); donde también se reportan sinapsis axo-dendríticas de los terminales de las fibras musgosas y de los axones de las células de Golgi con las dendritas de las células granulosas. Estos estudios nos han servido de base para la identificación submicroscópica de los elementos constitutivos de los glomérulos cerebelosos en la especie humana.

Hemos encontrado, a nivel de las fibras musgosas, dos tipos de vesículas esféricas agranulares: pequeñas y grandes; las cuales semejan morfológicamente las vesículas excitatorias o tipo S descritas por Wallberg en la oliva inferior (35), por Uchizono en cerebelo de gato (34) y por

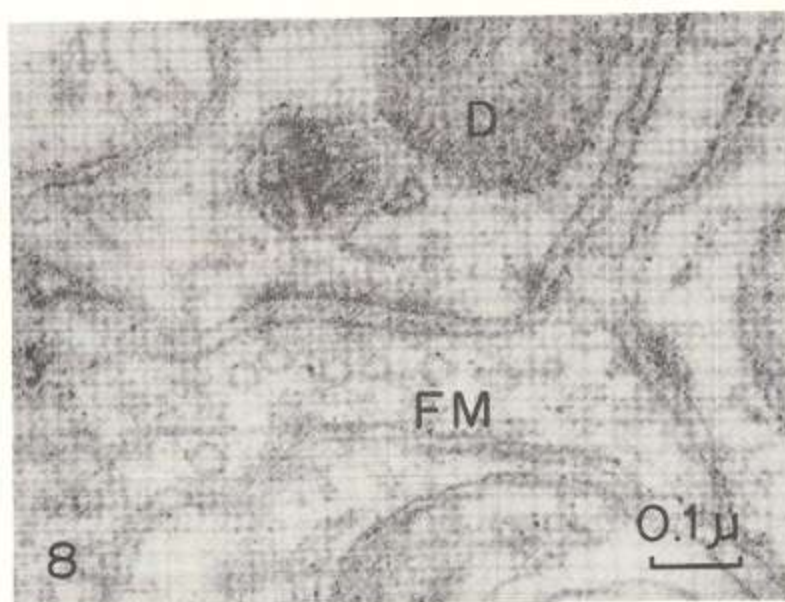


Fig. 8. Contacto sináptico entre un terminal musgoso (FM), una dendrita de una célula granulosa (D). Se observa la presencia de finos canaliculos a nivel de las membranas pre y postsináptica, que se dirigen hacia el citoplasma y algunos cruzando la hendidura sináptica. Magnificación: 120.000X.

Bodian en médula espinal (1). Las vesículas esféricas claras constituyen sitios de almacenamiento de la acetil-colina (6). La naturaleza colinérgica de las fibras musgosas fue establecida inicialmente por Hebb (15). Posteriormente, los estudios histoquímicos realizados por Csillik (4), Kasa y colaboradores (17, 18), y Phillips (25), demostraron alta actividad de la acetilcolinesterasa a nivel de estas fibras. Se ha demostrado también que el sistema sináptico fibra musgosa-granulosa es de naturaleza excitatoria (9, 10). La coincidencia de estos hallazgos parecen indicar la probable naturaleza colinérgica de las vesículas agranulares en las fibras musgosas de la especie humana. Se encontraron además vesículas granulares, semejantes a las descritas por el autor en los segmentos sinápticos de las fibras paralelas del cerebelo humano (3). Este tipo de vesículas fue también encontrado por Csillik en fibras musgosas de ratas (4) y por Fox y colaboradores, en glómulo cerebeloso humano (13). Su presencia está probablemente relacionada con la existencia de algunas aminas biógenas en el cerebelo.

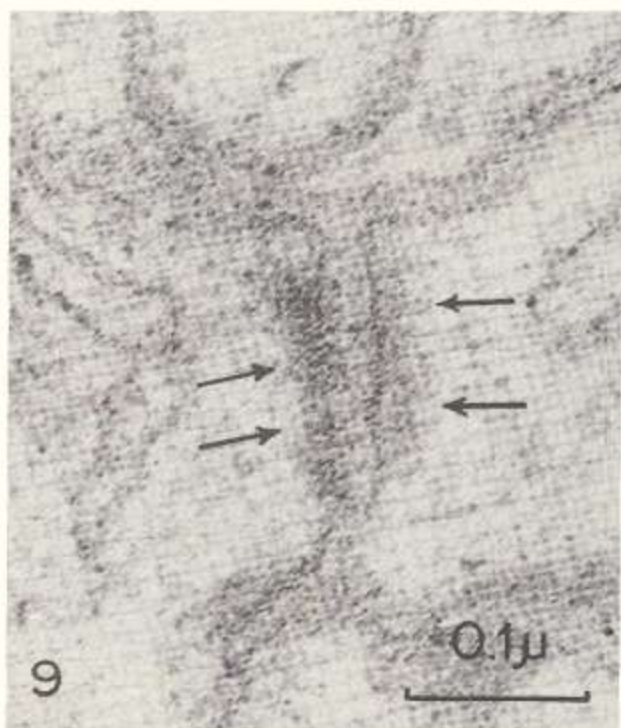


Fig. 9. Unión dendro-dendrítica mostrando el material electrodensó (flechas) unido a la superficie interna de cada membrana. Se observan, además, túbulos que traspasan ambas membranas y el espacio intercelular que los separa. Magnificación: 240.000X.

Las vesículas aplanadas reportadas en el presente trabajo a nivel de algunos terminales de las fibras musgosas, semejan las vesículas tipo F de Walberg (35) o de tipo inhibitorio de Uchizono (34). Su presencia en una sinapsis de naturaleza excitatoria (9, 10) debe ser tenida en consideración para estudiar los probables mecanismos inhibitorios en esta sinapsis. Existe la posibilidad de que estas vesículas correspondan a secciones tangenciales

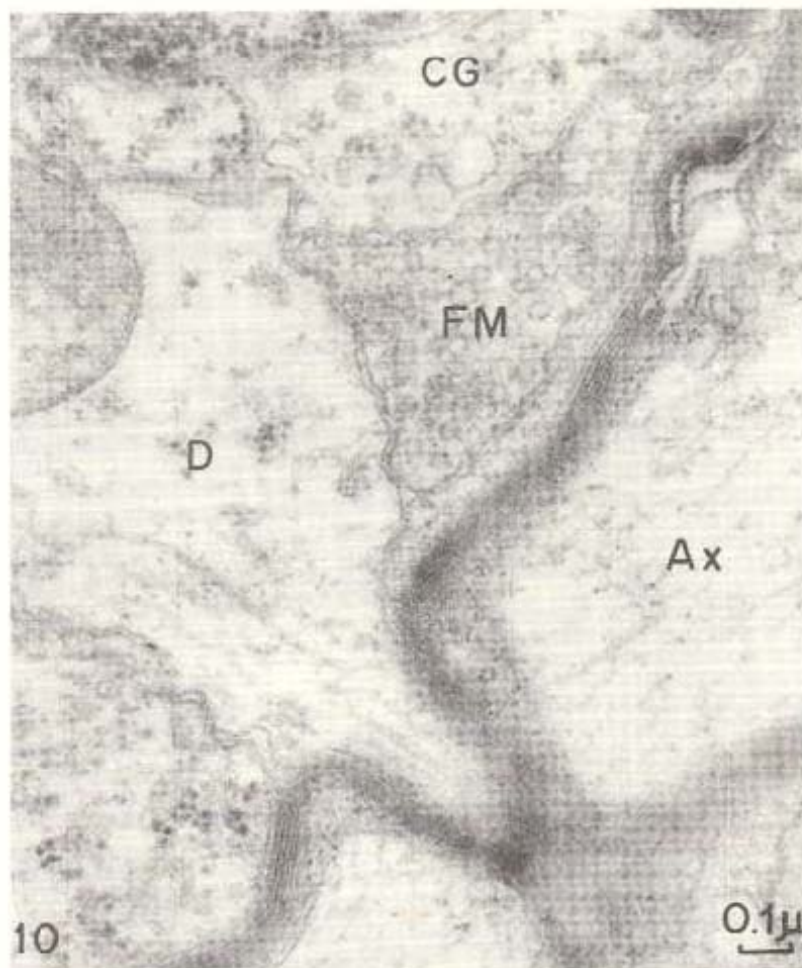


Fig. 10. Terminal sináptico de una fibra musgosa (FM), ubicado entre una célula granulosa (CG), una prolongación dendrítica (D) y un axón mielínico (Ax). La membrana del terminal sináptico sigue paralela a la membrana de la célula granulosa y de la cual está separada por un espacio intercelular de 75Å. No existen evidencias de contacto axo-somático. Magnificación: 84.000X.

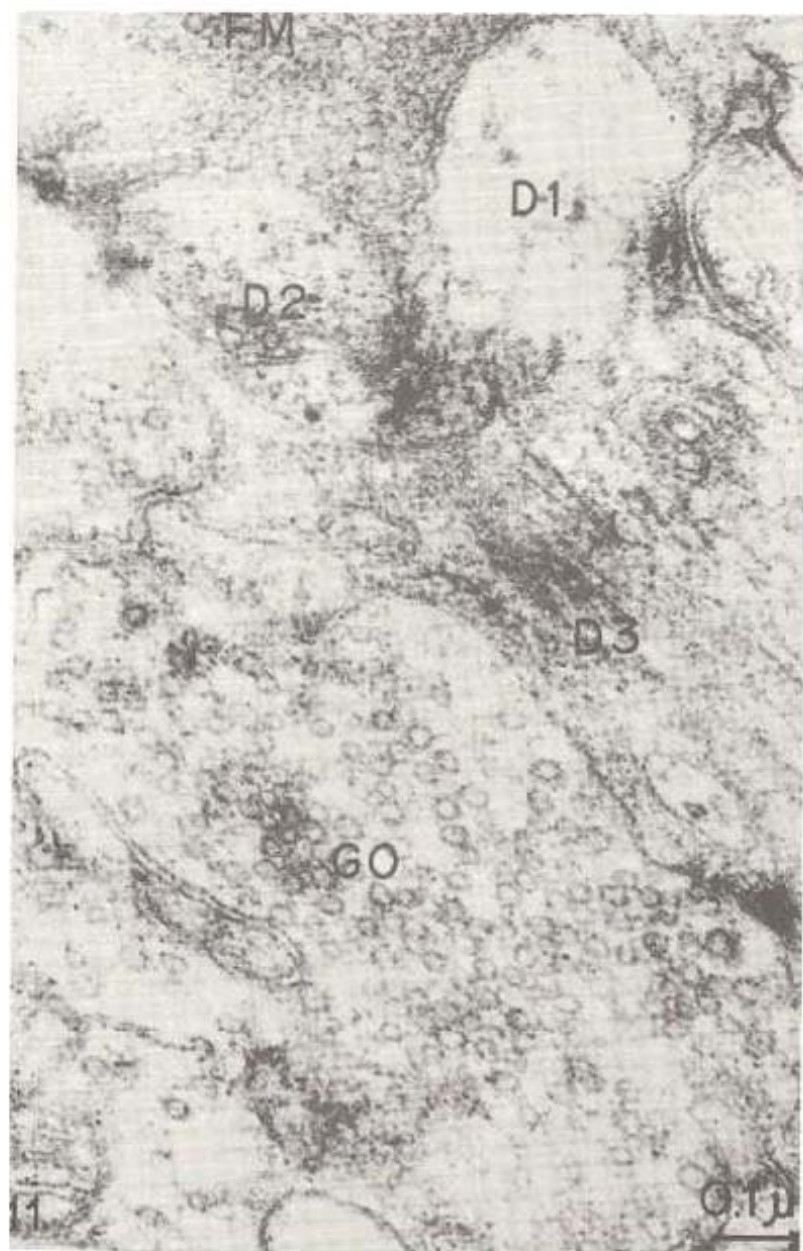


Fig. 11. Composición formada por dos microfotografías electrónicas para mostrar las diferencias entre un terminal musgoso (FM) y los terminales de Golgi (Go). En el primero, las vesículas sinápticas se hallan compactadas y en gran número por área, lo cual le confiere alta densidad electrónica; y en el segundo, las vesículas se hallan dispersas y la matriz citoplasmática es de baja densidad electrónica. Magnificación: 108.000X.

de microtúbulos; una posibilidad no descartable cuando se estudian microfotografías electrónicas de secciones ultrafinas no seriadas. También podrían representar, y ésto parece ser lo más acertado, signos degenerativos (36) de los terminales musgosos debidos a la naturaleza patológica del material examinado.

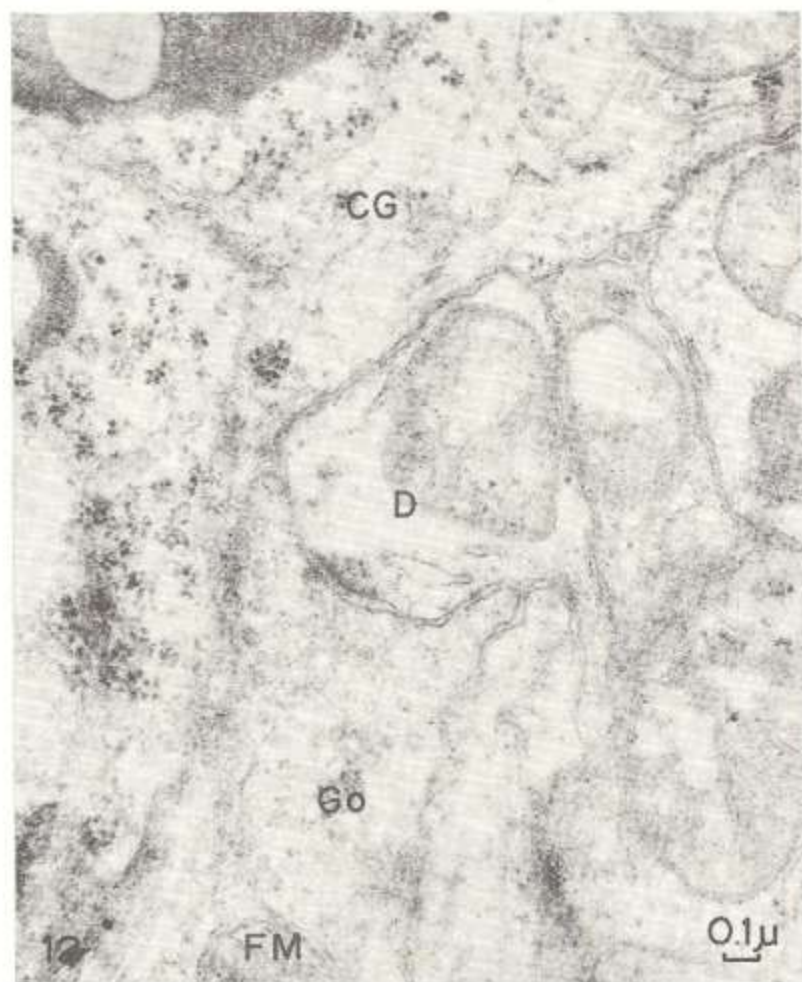


Fig. 12. Se observa un terminal de Golgi (Go) estableciendo contacto sináptico asimétrico con una dendrita (D), en la vecindad de una célula granulosa (CG). El terminal de Golgi contiene escasas vesículas esferoidales agranulares, las cuales se hallan aisladas dentro de un citoplasma claro. En la parte inferior de la figura se observa un segmento de un terminal musgoso. Magnificación: 66.000X.

Se encontraron además, microtúbulos similares a los descritos por Uchizono (34) en las fibras musgosas del gato. Presumiblemente, tienen participación en el transporte axónico del mediador químico o de sustancias tróficamente activas, como ha sido sugerido por Schmitt (29).

Además se observaron perfiles circulares de doble membrana limitante, hallazgo aún no reportado en las fibras musgosas de otros vertebrados. Estos podrían corresponder a secciones transversales de las invaginaciones de las dendritas de las células granulosas dentro de las fibras musgosas, debido a la disposición de ambas estructuras en una articulación por engranaje. Las microespinas dendríticas granulosas, reportadas por Fox y colaboradores en el cerebelo de algunos primates (13), no han sido observadas hasta ahora por nosotros.

El contacto sináptico entre fibras musgosas y granulosas muestra características similares a las descritas por Gray en la rata (14). Los canalículos observados a nivel de las membranas sinápticas y del espacio sináptico semejan a los organelos intersinápticos descritos por Kasa (18) en el cerebelo de algunos vertebrados.

Los botones sinápticos de las fibras musgosas estudiadas fueron siempre del tipo terminal. No hemos observado todavía la variedad "en passage" reportada por O'Leary y colaboradores (21) en cerebelo de pato.

Se observaron numerosas uniones dendro-dendríticas simétricas y asimétricas. No se encontraron evidencias submicroscópicas, por ejemplo, vesículas sinápticas, que permitieran suponer de que éstas sean uniones funcionantes. Su finalidad podría ser la de sostener un complejo multisináptico, que tiene como centro una fibra musgosa de grandes dimensiones. Uniones simétricas dendro-dendríticas han sido también reportadas por Pappas (24), en la región talámica medial del gato.

Se observaron los pequeños terminales axónicos de las células de Golgi, con características similares a las reportadas por Szentagothai (33) en cerebelo de gato y por Fox y colaboradores (14) en cerebelo de *Macaca mulatta*. De acuerdo a los estudios electrofisiológicos de Eccles y colaboradores (7, 8), la sinapsis de los axones de Golgi con las dendritas granulosas, es de naturaleza inhibitoria.

Tomando en consideración la sugerencia hecha por Szentagothai, en su estudio sobre cerebelo de gato (32), de la probable existencia de sinapsis axoaxónica entre los axones de Golgi y fibras musgosas, hemos tratado de localizarla en el cerebelo humano, con resultados infructuosos.

En la periferia del glomérulo se observaron segmentos de citoplasma glial, de naturaleza astrocitaria. A diferencia de las sinapsis espinosas de la capa molecular (3), los contactos sinápticos de las fibras musgosas y los axones de Golgi, antes descritos, no están envueltos individualmente por citoplasma neuróglia.

Es necesario tener en cuenta en la interpretación de las microfotografías electrónicas de la corteza cerebelosa humana, estudiadas en el presente trabajo, que se trata de un tejido edematoso debido a la presencia de un tumor intracranial. Por esta razón, la apariencia que muestra dicho tejido es muy similar al aspecto que muestra un tejido defectuosamente fijado. El estudio sobre los problemas de fijación del tejido nervioso humano será objeto de un futuro trabajo.

RESUMEN

Se estudiaron al microscopio electrónico muestras de la corteza cerebelosa de cuatro pacientes, operados por diferentes alteraciones patológicas de la fosa posterior y del tronco cerebral.

Se distinguieron glomérulos pequeños, medianos y grandes, de 1, 3 a 8 micras de diámetro. Dentro de los terminales de las fibras musgosas y sus excrescencias colaterales, se encontraron las siguientes estructuras: 1) Numerosas mitocondrias hinchadas. 2) Centenares de vesículas esféricas agranulares pequeñas, de 315-500 Å de diámetro. 3) Menor proporción de vesículas esféricas agranulares grandes, de 600-730 Å de diámetro. 4) Menor proporción de vesículas aplanadas (eje mayor, 600 Å; eje menor, 200 Å). 5) Vesículas de centro denso, de 640-730 Å de diámetro. 6) Vesículas complejas, de 400-650 Å de diámetro. Los tres últimos tipos de vesículas se encontraron en escasa cantidad. 7) Se encontraron además microtúbulos y perfiles circulares de doble membrana, de 0,13-0,19 micras de diámetro.

Las fibras musgosas establecen sinapsis en engranaje, asimétricas, con las dendritas de las células granulosas. El espacio sináptico, de 180-210 Å de ancho, está surcado por finos canalículos, de 45 Å de ancho, que traspasan las membranas sinápticas. Las células granulosas muestran numerosas uniones dendro-dendríticas simétricas o asimétricas.

Los terminales sinápticos de Golgi, localizados preferentemente en la periferia del glomérulo, y de 0,5-0,8 micra de diámetro, contienen escasas vesículas agranulares esféricas y elipsoidales, de 300-360 Å de diámetro y muestran un pedículo preterminal largo y delgado. Establecen contacto sináptico simétrico o asimétrico con las dendritas de las células granulosas.

Alrededor del glomérulo se observaron segmentos de citoplasma neuróglíco, de naturaleza astrocitaria. Se hallan además terminales musgosos y de Golgi en contacto con la membrana plasmática de las células granulosas, sin evidencias de sinapsis axo-somáticas. Se discuten los hallazgos en relación con la información estructural, histoquímica y electrofisiológica existente en otros vertebrados.

SUMMARY

Four specimens of the cerebellar cortex of patients operated on four different pathological alterations of the posterior fossa and brain stem were studied under the electron microscope.

Small, medium and large glomeruli, from 1.3 to 8 micra in diameter were distinguished. Within the mossy fibre terminals and their collateral excrescences, the following submicroscopic structures were found: 1) Numerous swollen mitochondria. 2) Hundreds of small spheroidal agranular vesicles, 315-500 A in diameter. 3) A lesser proportion of large spheroidal agranular vesicles, 600-730 A in diameter. 4) Flattened vesicles (major axis, 600 A; minor axis, 200 A). 5) Dense cored vesicles, 640-730 A in diameter. 6) Complex vesicles, 400-650 A in diameter. The last three types of vesicles were found in a scarce amount. 7) In addition microtubules and double membrane profiles, 0.13-0.19 micron in diameter, were found.

The mossy fibres establish gearing, asymmetrical synapses with the dendrites of the granule cells. The synaptic cleft ranges from 180-210 A wide. Fine canaliculi, 45 A in width, pass through the electron dense material and are seen bridging the synaptic cleft. Granule cell dendrites are interconnected by numerous symmetric or asymmetric dendro-dendritic junctions.

The Golgi synaptic terminals, 0.5-0.8 micron in diameter, are localized mainly in the periphery of the glomerulus. They contain a scarce and mixed population of spheroidal and ellipsoidal agranular vesicles, 300-360 A in diameter, and show a thin preterminal pedicle. The Golgi endings are seen establishing symmetric or asymmetric synaptic contacts with the granule cell dendrites. Surrounding the glomerulus, glial cytoplasm, of an astrocitary nature was observed. Mossy and Golgi terminals were observed in contact with the plasma membrane of the granule cells, without evidence of axo-somatic synapses. These findings are discussed in relation with the existing structural histochemical and electrophysiological information reported in other vertebrates.

AGRADECIMIENTO

Nuestra gratitud al Dr. José R. Guzmán, neurocirujano del Hospital Universitario de Maracaibo, por el suministro de las muestras de la corteza cerebelosa. A la Sra. Zoila de Mejía, Sr. José Espinoza y Srta. Nelly Montiel, por su asistencia técnica; a la Srta. Marina Medrano, por su asistencia secretarial, y al Sr. Eduardo Añez, por su ayuda en la preparación del material fotográfico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - BODIAN, D. "Synaptic types on spinal motoneurons: An electron microscopic study". Bull. Johns Hopkins. 119: 16-45. 1966.
- 2 - BOEKE, J. "Sur les synapses a distance. Les glomérules cérébelleux, leur structure et leur développement". Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 49: 9-32. 1942.
- 3 - CASTEJON, O.J. "Ultraestructura de la capa molecular de la corteza cerebelosa humana". Invest. Clín. No. 28: 41-66. 1968.
- 4 - CSILLIK, B. "Histochemical aspects of the cerebellar cortex". Acta Neurol. Belg. 65: 251-259. 1965.
- 5 - DAHL, V.; OLSEN, S.; BIRCH-ANDERSEN, A. "The fine structure of the granular layer in the human cerebellar cortex". Acta Neurol. Scand. 38: 81-97. 1962.
- 6 - DE ROBERTIS, E. "Ultrastructure and cytochemistry of the synaptic region". Science. 56: 907-914. 1967.
- 7 - ECCLES, J.C.; LLINAS, R.; SASAKI, K. "Golgi cell inhibition in the cerebellar cortex". Nature. 204: 1265-1266. 1964.
- 8 - ECCLES, J.C.; LLINAS, R.; SASAKI, K. "Inhibitory systems in the cerebellar cortex". Proc. Aust. Ass. Neurol. 3: 7-14. 1965.
- 9 - ECCLES, J.C. "Functional meaning of the patterns of synaptic connections in the cerebellum". Perspect. Biol. Med. 8: 289-310. 1965.

- 10 — ECCLES, J.C. "Circuits in the cerebellar control of movement". *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 58: 336-343. 1967.
- 11 — FOX, C.A. "The intermediate cells of Lugaro in the cerebellar cortex of the monkey". *J. Comp. Neur.* 112: 39-54. 1959.
- 12 — FOX, C.A. "The structure of the cerebellar cortex". *Correlative Anatomy of the Nervous System*. Pags. 193-198. MacMillan Co. New York. 1962.
- 13 — FOX, C.A.; HILLMAN, D.E.; SIEGESMUND, K.A.; DUTTA, C.R. "The primate cerebellar cortex: A Golgi and electron microscopic study". *Prog. Brain Res.* 25: 174-225. 1967.
- 14 — GRAY, E.G. "The granule cells, mossy synapses and Purkinje spine synapses of the cerebellum: Light and electron microscope observations". *J. Anat. (Lond.)*. 95: 345-356. 1961.
- 15 — HEBB, C.O. "Chemical agents of the nervous system". *Internat. Rev. Neurobiol.* 1: 165-193. 1959.
- 16 — HELD, H. "Beiträge zur Struktur der Nervenzellen und ihrer Fortsätze". *Arch. Anat. Physiol.* 21: 204-292. 1897.
- 17 — KASA, P.; CSILLIK, B.; JOO, F.; KNYIHAR, E. "Histochemical and ultrastructural alterations in the isolated archicerebellum of the rat". *Neurochem.* 13: 173-178. 1966.
- 18 — KASA, P. "Ultrastructural localization of acetylcholinesterase in the cerebellar cortex with special reference to the intersynaptic organelles". *Histochemie*. 14: 161-167. 1968.
- 19 — LUZARDO BAPTISTA, M.J.; CASTEJON, O.J. "Ultraestructura de las células espinosas de la mucosa bucal humana normal". *Invest. Clín.* No 27: 17-38. 1968.
- 20 — MISKOLCZY, D. "Über die Endigungsweise der spino cerebellarem Bahnen". *Z. Anat. Entwickl. Gesch.* 96: 537-542. 1931.
- 21 — O'LEARY, J.L.; PETTY, J.; SMITH, J.M.; O'LEARY, M.; INUKAI, J. "Cerebellar cortex of rat and other animals. A structural and ultrastructural study". *J. Comp. Neur.* 134: 401-432. 1968.
- 22 — PALAY, S.L. "The electron microscopy of the glomeruli cerebellosi". *Cytology of Nervous Tissue*. *Proc. Anat. Soc. Great Britain and Ireland*. Taylor & Francis. Pags. 82-84. 1961.
- 23 — PALAY, S.L. "The structural basis for neural action". *Brain Function*. Brazier, M.A.B. (Ed.). Vol. II. Pags. 69-108. 1964.
- 24 — PAPPAS, G.D. "Electron microscopy of neuronal junctions involved in transmission in the central nervous system". *Nerve as a Tissue*. Rodahl, K. e Issekutz, B. (Eds.). Hoebe Medical Division. 1966.

- 25 - PHILLIPS, J.W. "Acetylcholinesterase in the feline cerebellum". *J. Neurochem.* 15: 691-698. 1968.
 - 26 - RAMON Y CAJAL, S.; ILLERA, R. "Quelques nouveaux details sur la structure de l'écorce cérébelleuse". *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid.* 5: 1-22. 1907.
 - 27 - RAMON Y CAJAL, S. "Sur les fibres mousseuses et quelques point doutes de la texture de l'écorce cérébelleuse". *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid.* 24: 215-251. 1926.
 - 28 - ROSIELLO, L. "Sull'origine delle fibre muschiose del cervelletto". *Riv. Neurol.* 10: 437-455. 1937.
 - 29 - SCHMITT, F.O. "Fibrous proteins-neuronal organelles". *Proc. Nat. Acad. Sc.* 60: 1092-1101. 1968.
 - 30 - SCHROEDER, A.H. "Die Gliarchitektonik des menschlichen Kleinhirns". *J. Psychol. Neurol. (Lpz).* 38: 234-457. 1929.
 - 31 - SNIDER, R.S. "Alterations which occur in mossy terminals of the cerebellum following transection of the branchium pontis". *J. Comp. Neur.* 64: 417-435. 1936.
 - 32 - SZENTAGOTHAI, J. "Anatomical aspects of junctional transformation". *Information Processing in the Nervous System. Vol III. Proc. Intern. Union Physiol. Sc. XXII International Congress. Leiden.* 1962.
 - 33 - SZENTAGOTHAI, J. "The use of degeneration methods in the investigation of short neuronal connexions". *Prog. Brain Res.* 14: 1-32. 1964.
 - 34 - UCHIZONO, K. "Morphological background of excitation and inhibition at synapses". *J. Electron Microscopy* 17: 55-66. 1968.
 - 35 - WALLBERG, F. "A special type of synaptic vesicles in boutons in the inferior olive". *J. Ultrastruct. Res.* 12: 237. 1965.
 - 36 - WALLBERG, F. "Morphological correlates of postsynaptic inhibitory processes". *Wenner-Green Center International Symposium Series. Vol. 10: 7-14.* 1968.
-