

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DA NEUROSSECREÇÃO HIPOTALÂMICA NO HOMEM

ALEXANDRE ALENCAR*

Foi realizado um estudo histológico da região hipotalâmica anterior humana empregando-se a coloração pela hematoxilina crômica e a impregnação pelo carbonato de prata a fim de comparar os resultados obtidos com os dois métodos. Verificou-se que a impregnação argêntica fornecia imagens equivalentes às obtidas com a hematoxilina crômica. Todavia, não pode ser empregada isoladamente, devendo-se sempre fazer o controle com a hematoxilina crômica.

Em uma segunda parte do trabalho discute-se o fenômeno da degeneração das porções terminais e subterminais das fibras nervosas do feixe supra-óptico-hipofisário, coincidindo com a formação dos chamados "corpos de Herring". Conceitua-se estes neurônios que formam os núcleos supra-ópticos e paraventricular como um tipo de célula glandular, não obstante sua natureza neuronal, cuja eliminação do produto de elaboração coincide com a desagregação do pólo apical da célula.

O estudo morfológico da neurosecreção nos últimos tempos tem feito grandes progressos pelo emprego da histoquímica e principalmente pelo uso cada vez maior da microscopia eletrônica. Métodos histoquímicos que evidenciam grupamentos sulfurados de cisteína, muitas vezes ligados a produtos de elaboração neuronal foram usados em muitos trabalhos com grande sucesso (Sloper, 1958). A observação de Sterba, 1964, de que pseudo-isocianina reage metacromaticamente com a substância suporte dos neuro-hormônios com fluorescência secundária amarela muito intensa, abriu novas e importantes perspectivas no estudo da neurosecreção. De todos os métodos, porém, o que mais promissor se tem revelado é a microscopia eletrônica. Com as enormes ampliações que proporciona, os grânulos de elaboração neuronal são facilmente identificáveis, distinguindo-se com nitidez de outras formações vesiculares intra-axonais, tais como mitocôndrias, vesículas sinápticas, corpos lamelares multiconcêntricos, etc.

Na realidade a microscopia eletrônica tem revelado típicos "grânulos de secreção" em muitas fibras e células nervosas onde os métodos clássicos da microscopia óptica para este tipo de estudo (coloração pela hematoxilina crômica e pelo paraldeído Gomori) nada haviam revelado até então (Tafari, 1967). Variações na densidade eletrônica dos grânulos em condições normais (hidratação e desidratação fisiológicas) bem como em consequência da ação de agentes farmacológicos têm sido referidas (Sano, 1958). Em relação a este item, importante descoberta foi realizada por Tranzer & Thoenen, 1967, ao descobrirem

*Instituto Oswaldo Cruz, Caixa Postal 926, 20000 – Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido para publicação em 19 de setembro de 1975.

que a 6-OHDA seletivamente induzia alterações degenerativas nos neurônios produtores de catecolaminas, o que permitiu separar neurônios secretores peptidérgicos dos neurônios secretores de catecolaminas.

Todavia, apesar dos grandes progressos feitos com estes processos de vanguarda, muito se pode observar com os métodos clássicos de coloração pela hematoxilina crômica e pelo paraldeído de Gomori. Com efeito, a facilidade de ambos poderem utilizar material fixado em formol e incluído em parafina torna acessível o seu emprego em grande parte de material antigo, estocado nos laboratórios de neuropatologia. No presente trabalho empregamos não somente um destes processos clássicos — o da hematoxilina crômica de Gomori — como também a impregnação argêntica pelo carbonato de prata de Rio Hortega (algumas variantes). Na verdade, a finalidade precípua deste trabalho foi verificar, com o controle feito por método clássico já perfeitamente conhecido, até que ponto as imagens obtidas pela impregnação argêntica podiam ser válidas. Orientação neste sentido obtivemos nos trabalhos de Christ, Engelhardt & Diepen, 1958, no de Diepen, 1962 e na revisão feita por Dellmann, 1973. Nós próprios, em 1961, já havíamos usado a impregnação argêntica no estudo da neurosecreção utilizando, porém, material de cão. No presente estudo usamos, exclusivamente, material humano. O método da impregnação argêntica, devidamente controlado pelo da hematoxilina crômica, não somente confirmou o que já conhecíamos pelos métodos clássicos, como também revelou, com grande nitidez, aspectos morfológicos das terminações destas fibras nervosas, conhecidas como “corpos de Herring”. Além disso, constatamos que, apesar de o fenômeno da neurosecreção possuir uma abundantíssima literatura, em sua quase totalidade ela se refere ao estudo deste fenômeno em invertebrados ou em vertebrados muito distantes da espécie humana. Em material humano, principalmente o estudo da região hipotalâmica e haste hipofisária, as referências são geralmente ocasionais.

MATERIAL E MÉTODOS

O material com que executamos este trabalho é constituído pelo encéfalo de 20 pacientes cujo êxito letal deu-se em consequência de processos neurológicos vários, incluindo neoplasias. Tivemos o cuidado de utilizar somente casos em que a região dos núcleos da base fora poupada, estando morfológicamente íntegra. Não procuramos nenhuma correlação anátomo-clínica, pois não somente não dispúnhamos de material “normal” para comparar, como também as imagens obtidas eram quantitativamente tão variáveis que não permitiam nenhuma correlação. Mantivemo-nos exclusivamente no terreno morfológico. Todo o material foi fixado em formol a 10%, por imersão das peças no líquido fixador. A região hipotalâmica anterior era cuidadosamente retirada, fazendo-se em seguida a clivagem do material em duas metades; uma que era desidratada e incluída em parafina para ser corada pela hematoxilina crômica (cortes de 5 micra) e a outra sendo cortada em congelação (cortes de 25 micra). Os cortes obtidos em congelação eram impregnados pelo carbonato de prata de Rio Hortega, com as seguintes técnicas: nucleoplasmática, nuclear a quente, dupla impregnação e técnica para reticulina. Montagem e desidratação do corte sobre lâmina, diafanização em creosoto e montagem final em bálsamo do Canadá neutro sintético (Caedax).

RESULTADOS

Dividiremos o resultado das observações em dois grupos referentes a aspectos obtidos com a hematoxilina crômica e com a impregnação argêntica.

A — Aspectos obtidos com a hematoxilina crômica

1) *Núcleos hipotalâmicos magnocelulares*: Com este processo de coloração os núcleos magnocelulares do hipotálamo anterior (supra-óptico e paraventricular) mostravam

células nervosas com a substância de Nissl disposta na periferia do corpo da célula (Fig. 1), intensamente corada em azul-escuro, de maneira mais ou menos uniforme. Era evidente que os chamados grânulos de secreção confundiam-se com os de Nissl, apesar de o método empregado ser dito "específico" para neurosecreção, pois também são basófilos. Era praticamente impossível distingui-los no corpo celular. Ocasionalmente alguns neurônios, intensamente corados em azul-escuro devido ao grande acúmulo de grânulos, tornavam mais fácil identificar o que devia ser produto de secreção.

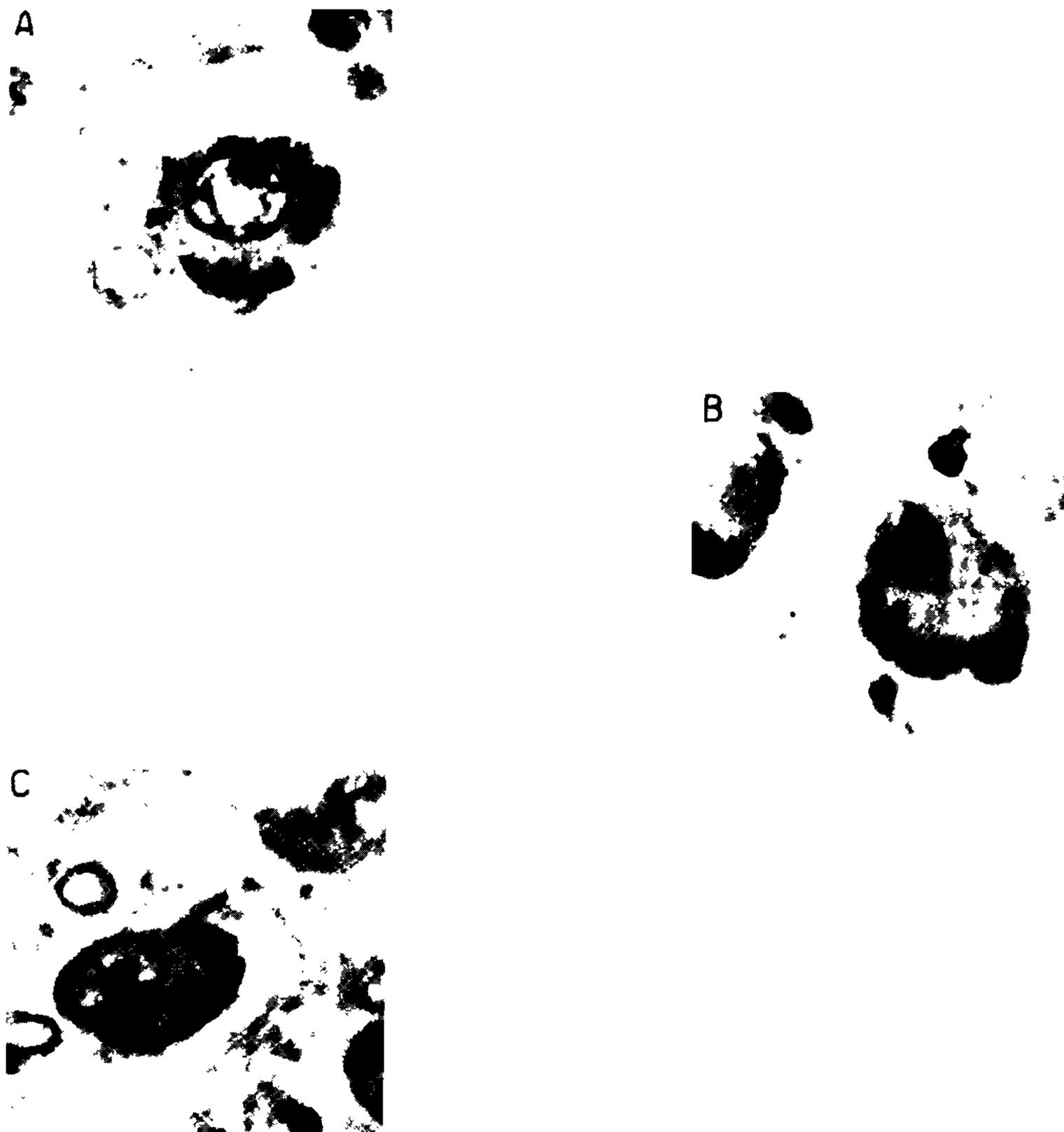


Fig. 1 – Neurônios secretores dos núcleos supra-ópticos e paraventricular do homem. Na periferia do corpo celular aparecem massas escuras, confundindo-se com a substância de Nissl, intensamente coradas em azul, na preparação original (em negro na fotografia).
Col.: Hematoxilina crômica de Gomori. Oc. 10 x; Obj. 100 X, Im., Leitz.

2) *Haste hipofisária*: Na haste hipofisária e na neuro-hipófise viam-se os chamados “corpos de Herring”, que são formações arredondadas, ovóides ou lobuladas, cujas dimensões variam desde 5 a 250 ou 300 micra em seu maior diâmetro (Fig. 2). Estes “corpos de Herring” mostravam-se granuloso (Figs. 3D e 4D), às vezes com uma porção central mais clara, como se fosse um grande vacúolo (Figs. 2A, C, D). A microscopia eletrônica tem mostrado que estes pequeninos grânulos, visíveis na microscopia óptica, são realmente aglomerados de grânulos elementares, limitados por uma membrana simples, com as porções centrais filamentosas ou constituídas por aglomerados de grânulos extremamente diminutos, às vezes formando cristais hexagonais (Bargmann & Gaudecker, 1969). Mediante a técnica dos cortes semi-seriados foi possível observar-se que as formações arredondadas (“corpos de Herring”) ligavam-se às fibras nervosas, sendo habitualmente porções terminais ou subterminais destas fibras (Figs. 3A, B e 4B). Alguns destes “corpos de Herring” aparentemente não se localizavam no término de fibras nervosas, parecendo ser dilatações no próprio trajeto das fibras, às vezes em posição nitidamente subterminal.

Na haste hipofisária a concentração de grânulos de secreção de todos os tamanhos era particularmente abundante, notadamente na adventícia dos vasos porta hipofisários (Fig. 5).

B – Aspectos obtidos com a impregnação argêntica

1) *Núcleos magnocefalares*: A impregnação argêntica não revelou nestes núcleos nenhum aspecto particular a não ser granulações finais, delicadas, difusamente distribuídas pelo corpo da célula. Tal como se observa com o emprego da hematoxilina crômica, era difícil distinguir secreção do que pudesse ser nucleoproteína citoplasmática granular ou condrioma.

2) *Haste hipofisária*: Foi no estudo da haste hipofisária que o uso da impregnação argêntica revelou-se de grande utilidade. Os “corpos de Herring” corados com a hematoxilina crômica às vezes mostravam-se granuloso, com a impregnação argêntica evidenciavam uma estrutura granular indiscutível (Fig. 6, Esq. 1). A continuidade entre estas formações e as fibras nervosas do feixe supra-óptico-hipofisário, com o seu componente paraventricular, podiam ser observadas com grande nitidez (Figs. 7 e 8, Esq. 2). Em sua maior parte eram porções terminais de fibras, de estrutura granular (Esq. 1) ou às vezes reticulada (Fig. 8, Esq. 2). Tais dilatações eram observadas em fibras de todos os diâmetros, desde elementos extremamente delgados, até fibras relativamente volumosas.

As dilatações subterminais, ocasionalmente múltiplas e de tamanhos variados, encontradas em pleno trajeto das fibras nervosas, também eram facilmente observadas (Fig. 9). Correspondem exatamente às dilatações pequenas, vistas com a hematoxilina crômica no trajeto de fibras nervosas secretoras. Tais dilatações, na impregnação argêntica, mostravam-se às vezes vacuolizadas em sua porção central, ocasionalmente mostrando o vacúolo uma estrutura finamente reticulada ou granulosa (Esq. 3).

A impregnação argêntica revelou, de maneira nítida, aspectos já entrevistos nas preparações coradas com a hematoxilina crômica, isto é, de que as fibras nervosas de todos os diâmetros apresentavam dilatações facilmente impregnáveis pelo carbonato de prata, não somente em suas porções terminais, como também nas subterminais ou ao longo de seu trajeto. Estas dilatações correspondem aos “corpos de Herring” observados com a coloração pela hematoxilina crômica.

DISCUSSÃO

A correspondência de imagens obtidas com a hematoxilina crômica e as de impregnação argêntica pelo carbonato de prata, em si, é perfeita, embora tenhamos a opinião de que um método não exclui o outro. Ao contrário, completam-se. Com efeito, a hematoxilina crômica permite observações muito nítidas, nas quais os núcleos nervosos

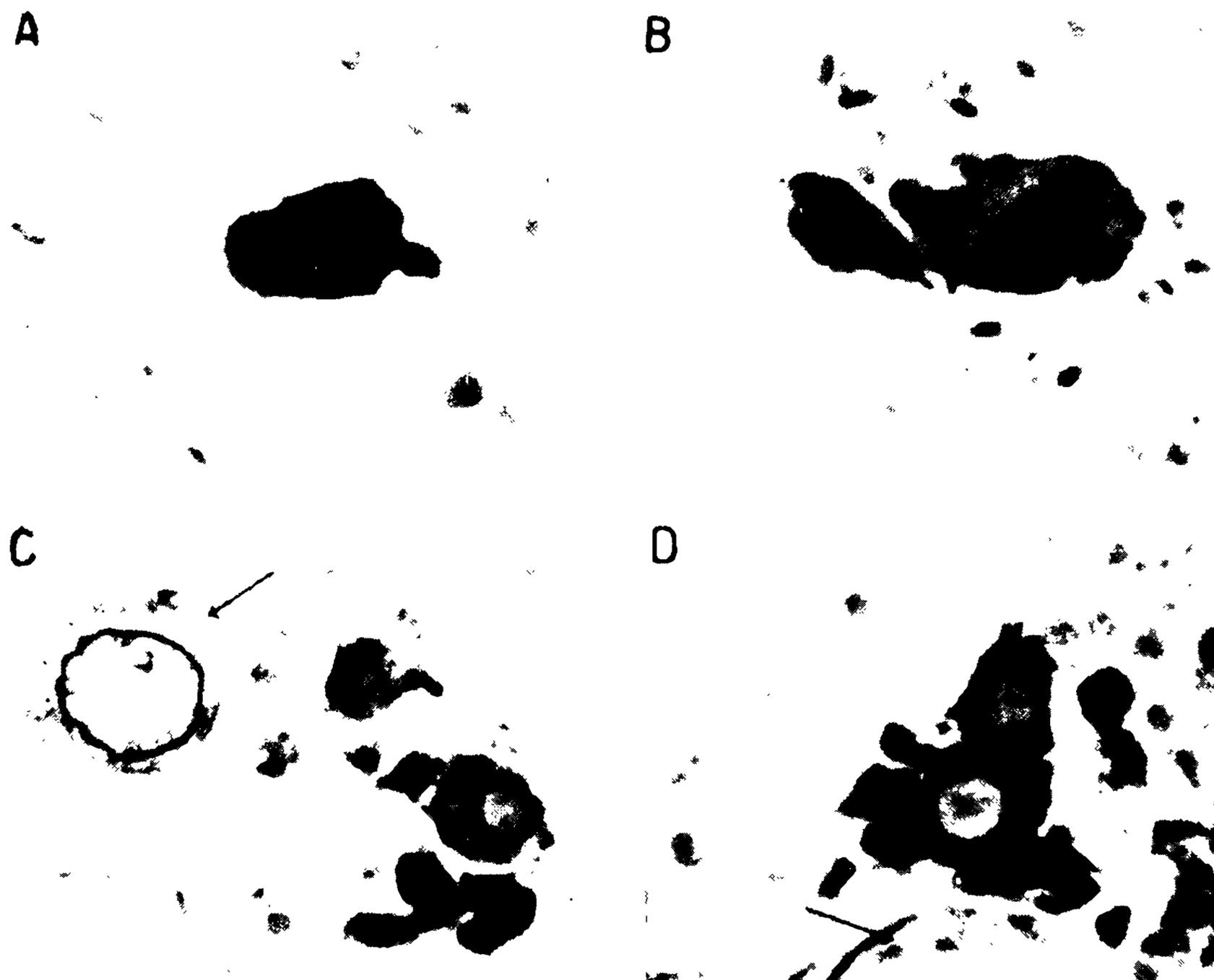


Fig. 2 - "Corpos de Herring" na haste hipofisária humana, alguns próximos à adventícia de vasos sanguíneos (sistema porta hipofisário) indicados por setas (C, D). Em algumas destas formações percebe-se a porção central mais clara, aparentemente um vacúolo. Col.: Hematoxilina crômica. Oc. 10 X; Obj. 24 X, Leitz.

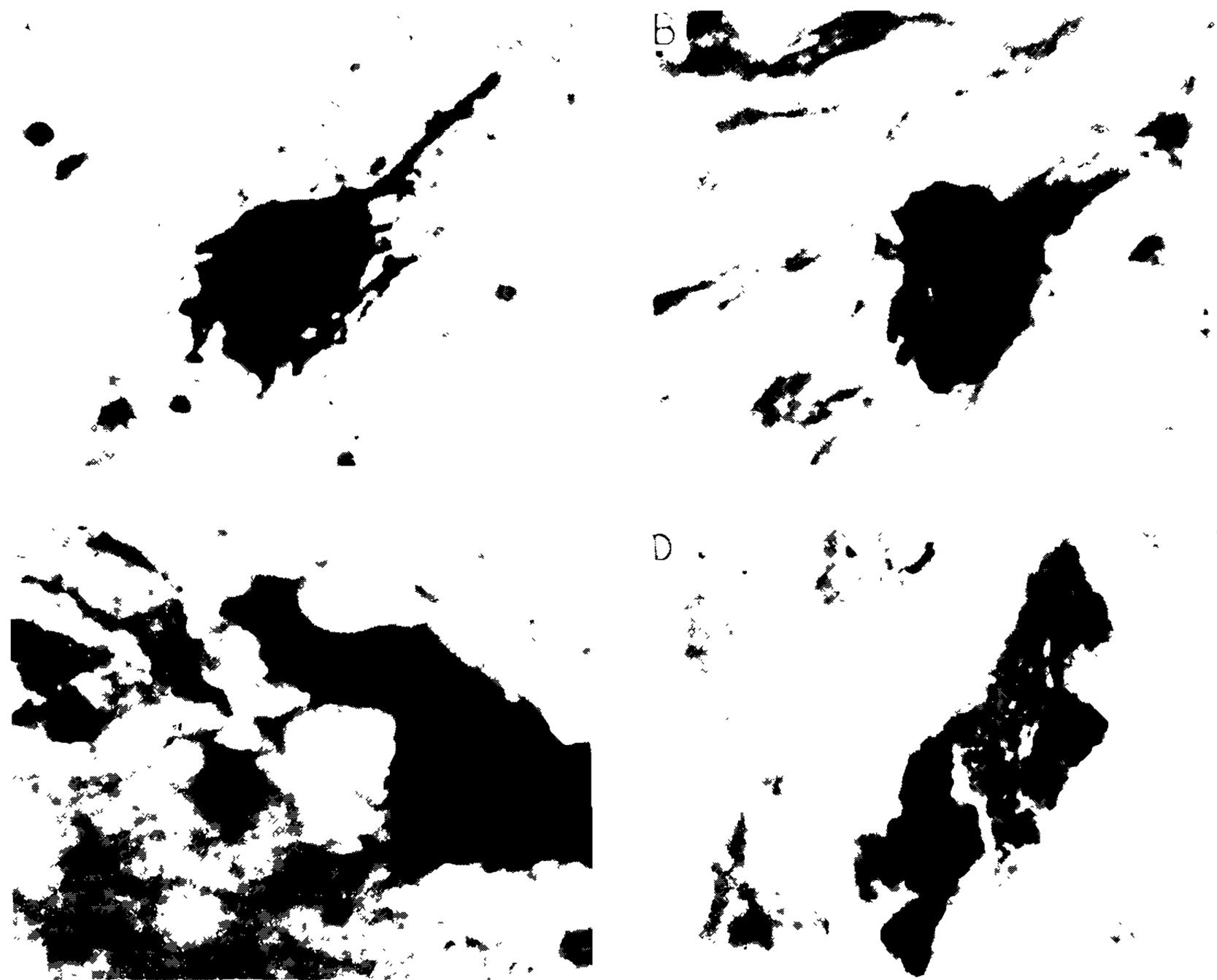


Fig. 3 - "Corpos de Herring" na haste hipofisária humana, em alguns vendo-se a fibra nervosa à qual estão presos, vendo-se também sua constituição granular. Col.: Hematoxilina crômica. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.

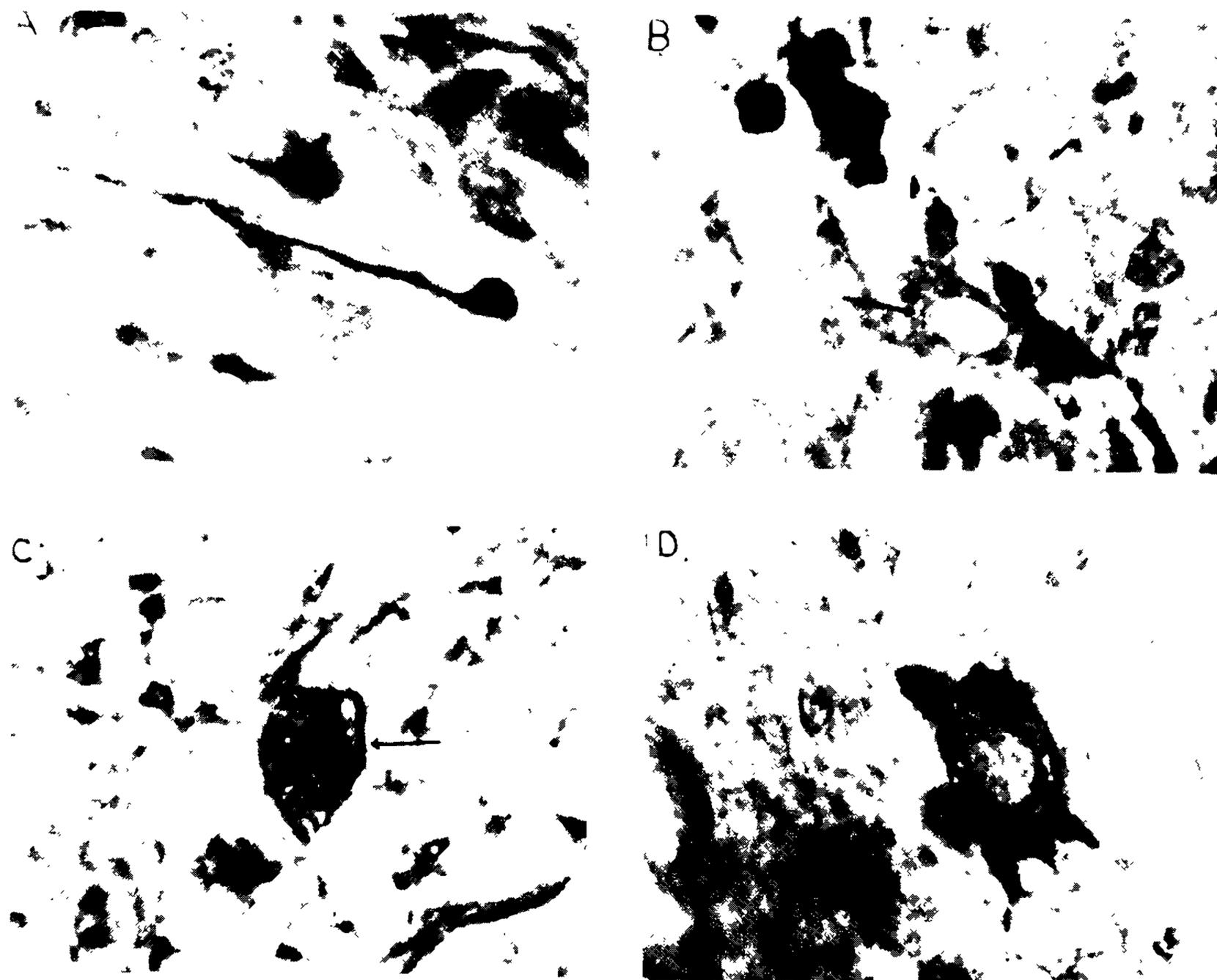


Fig. 4 – “Corpos de Herring” na haste hipofisária humana, vendo-se em A a fibra nervosa à qual estão ligados; em B, sua relação íntima com um vaso porta, indicado pela seta; em C, sua constituição granular; em D, sua constituição granular e o vacúolo central. Col.: Hematoxilina crômica. Oc. 10 X; Obj. 10 X, Leitz (em A) e 45 X, Leitz (B, C, D).

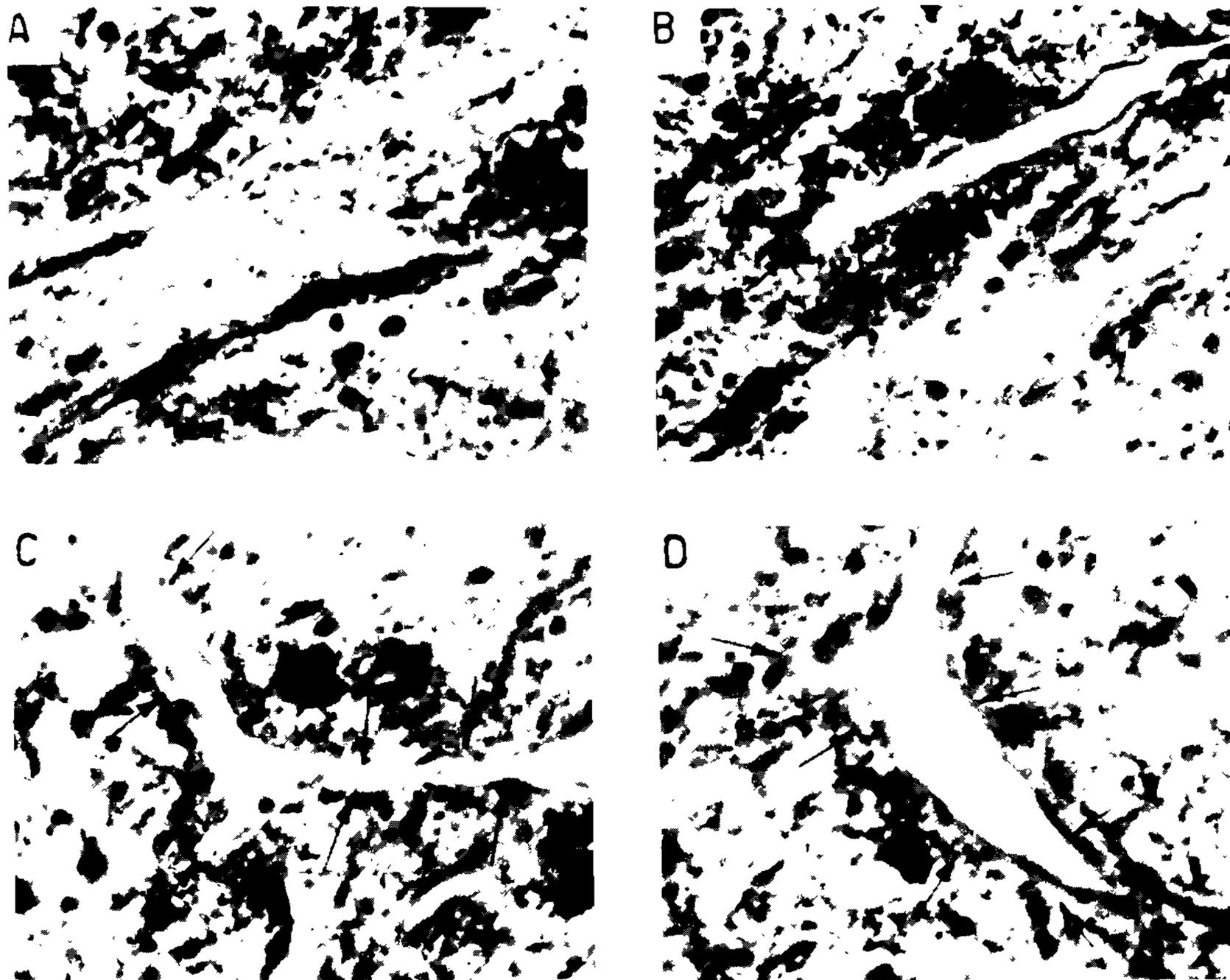


Fig. 5 – Haste hipofisária humana. Grânulos de neurosecreção intensamente corados em azul (em negro na fotografia). Notar a relação íntima destes grânulos com os vasos portas hipofisários, que aparecem indicados por setas. Col.: Hematoxilina crômica. Oc. 10 X; Obj. 45 X, Leitz.

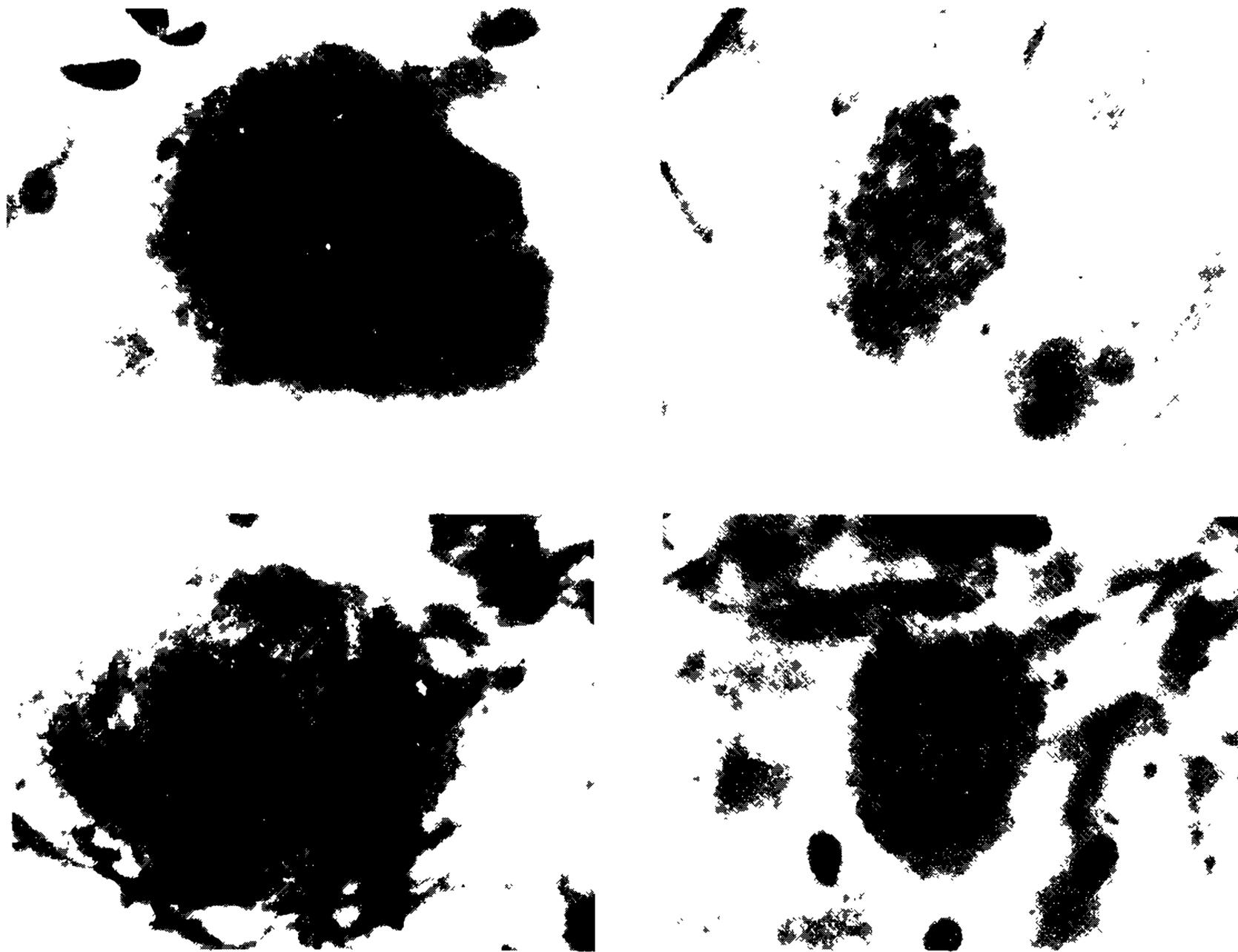


Fig. 6 – Quatro “corpos de Herring” de haste hipofisária humana, mostrando sua constituição granular. Col.: Cortes em congelação (25 micra) impregnados pelo carbonato de prata de Rio Hortega. Oc. 10 X; Obj. 100 X, Im., Leitz.

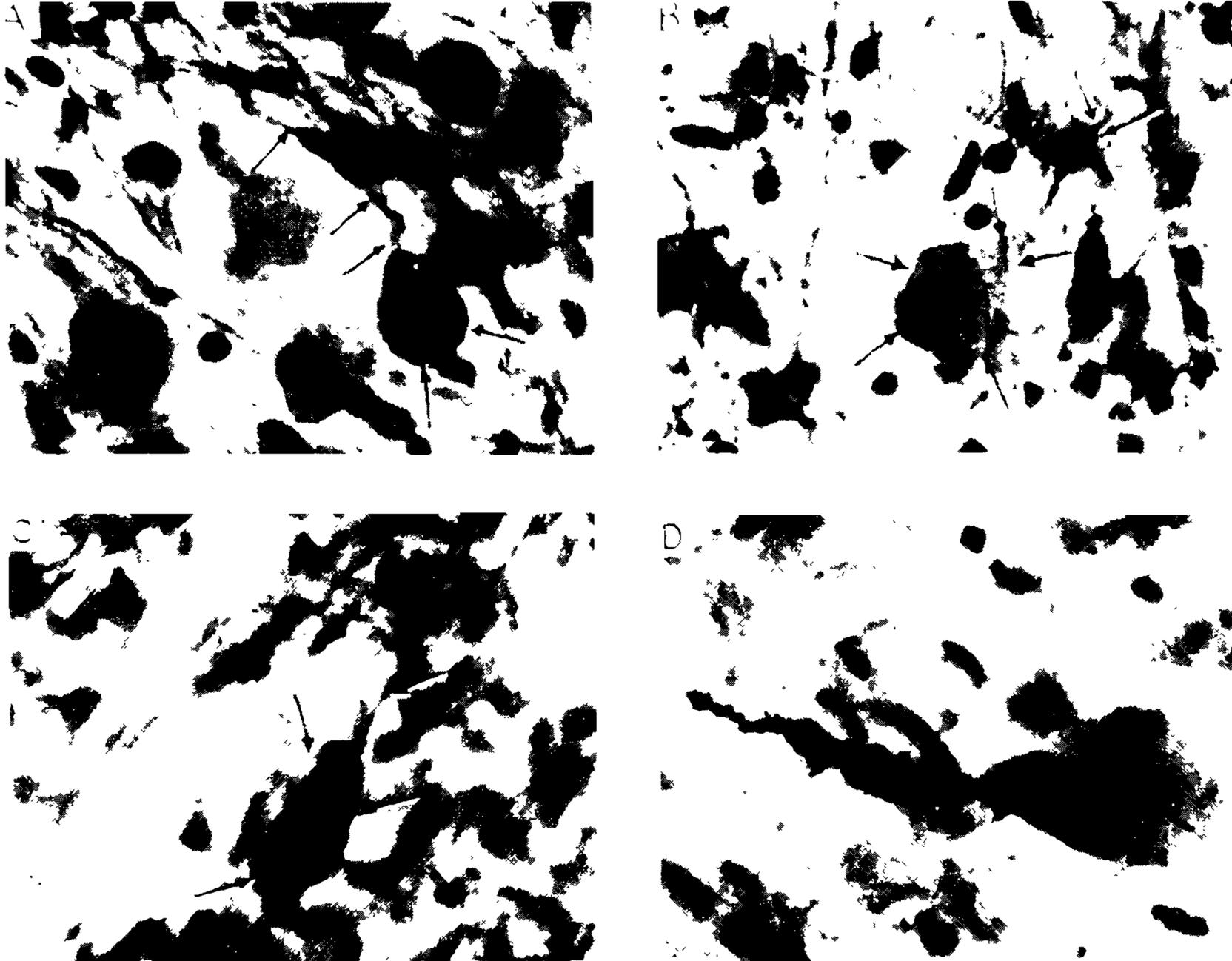


Fig. 7 -- "Corpos de Herring" de haste hipofisária humana, vendo-se a fibra nervosa à qual estão ligados (indicados por setas). Na fig. D observamos nítidos fenômenos "degenerativos" na fibra nervosa, traduzidos pela irregularidade de seu contorno. Col.: Cortes em congelção (25 micra) impregnado pelo carbonato de prata. Oc. 10 X; Obj. 100 X, Im., Leitz.



Fig. 8 - "Corpos de Herring" de haste hipofisária humana, mostrando sua constituição granular ou reticulada.
Col.: Cortes em congelação (25 micra) impregnados pelo carbonato de prata. Oc. 10 X; Obj. 100 X, Im., Leitz.



Fig. 9 – Fibras nervosas do feixe supra-óptico-hipofisário humano, na haste hipofisária, mostrando dilatações, compactas ou vacuolizadas, correspondentes a acúmulos de secreção, simulando degenerações.

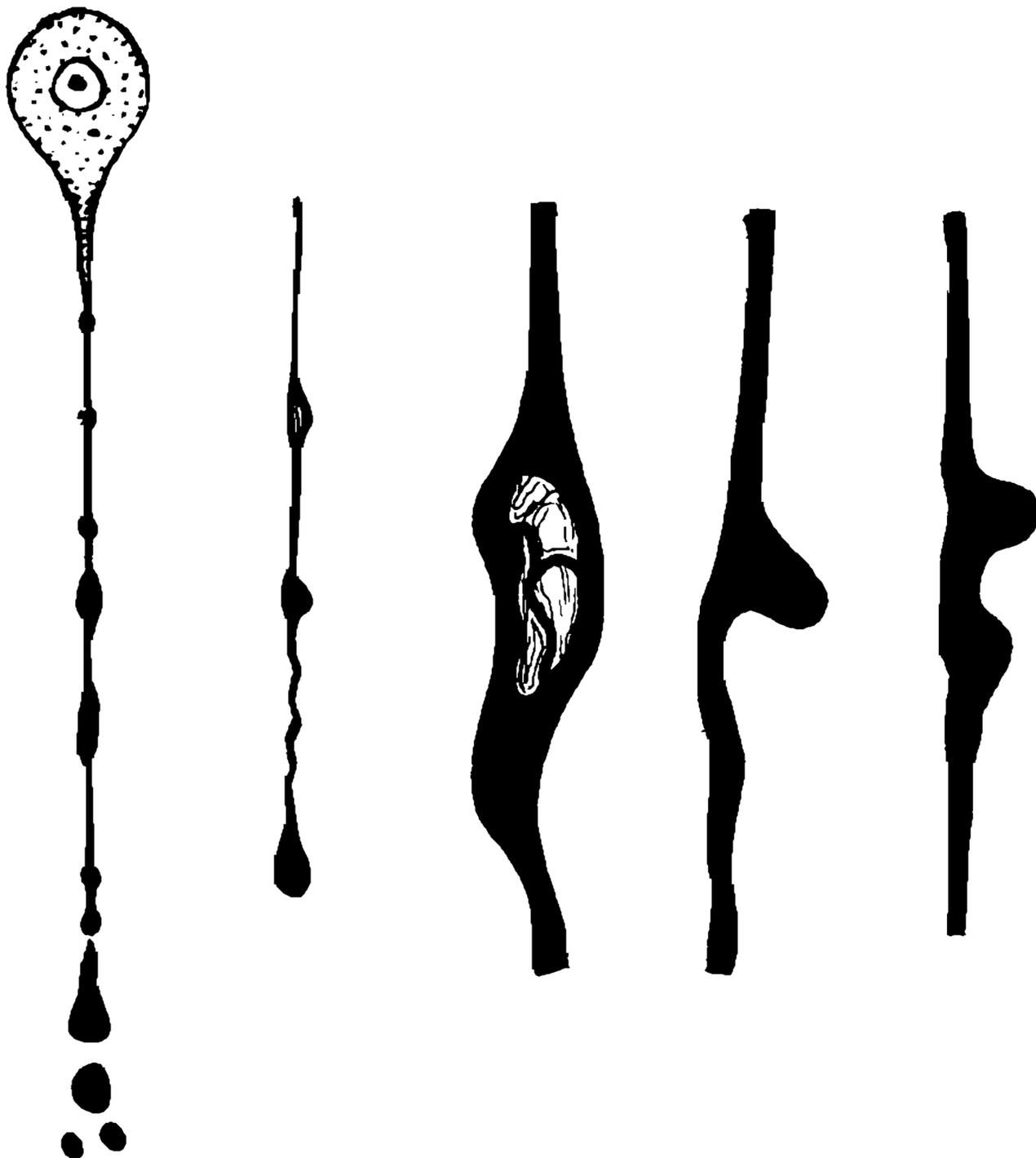
Col.: Cortes em congelação (25 micra) impregnados pelo carbonato de prata. Oc. 10 X; Obj. 100 X, Im., Leitz.



Esq. 1 – Representação gráfica de dois “corpos de Herring” de haste hipofisária humana, mostrando o primeiro constituição granular grosseira e o segundo grânulos finos com distribuição irregular. Aprox. 1000 X.



Esq. 2 – Representação esquemática de “corpos de Herring” de haste hipofisária humana. Cada um deles liga-se a uma fibra nervosa, sendo habitualmente a porção terminal, ou subterminal de uma fibra nervosa próxima à adventícia de um vaso sanguíneo. Muitos mostram-se aparentemente vacuolizados em sua porção central, às vezes com aspecto reticulado. Aprox. 1000 X.



Esq. 3 – Representação esquemática de fibras nervosas do feixe supra-óptico-hipofisário humano, mostrando dilatações onde a substância secretada se acumula (“corpos de Herring” subterminais) mostrando um aspecto “degenerativo”. O último desenho mostra um neurônio completo, com as porções terminais e subterminais em processo “degenerativo” secretor, com desagregação da fibra. Aprox. 1000 X.

secretoras destacam-se claramente pela cor azul intensa, mesmo quando observados os cortes com fraco aumento. A impregnação, por não ser seletiva, mostra uma imagem confusa quando observada com aumento fraco, somente fornecendo dados morfológicos de valor usando-se aumentos médios e fortes. Nesta última alternativa os “corpos de Herring” revelam nítida constituição granular. Tais grânulos devem ser aglomerados das partículas elementares vistas na microscopia eletrônica, as quais possuem dimensões muito inferiores às que se observam impregnadas pela prata. Além disso, permite a impregnação argêntica ver-se a relação entre axônio, grânulo de secreção, continuidade e integridade anatômica, ou não, da fibra secretora. Mostra ela claramente que nos locais onde a secreção se acumula, ao longo do trajeto da fibra, ou em suas porções terminais formando os chamados “corpos de Herring” parece haver alteração profunda da constituição anatômica da fibra. Possivelmente o axônio neste ponto, tal como nós o conhecemos do ponto de vista morfológico clássico, está profundamente alterado. As dilatações terminais e subterminais do seu trajeto interrompem sua continuidade anatômica, pelo menos aparentemente. As imagens vistas com a impregnação argêntica são muito semelhantes às observadas em fibras nervosas comuns, não secretoras, quando em processo de degeneração secundária ou waleriana, e em casos de distrofia neuro-axonal. Uma pergunta perfeitamente cabível é se os grânulos acumulados, ao serem liberados, o fazem destruindo ou não a membrana axonal. Trabalhos recentes (Dreifuss et al., 1974), parecem indicar que o processo se faz por exocitose. Bodian, 1966, estudando macacos, defende a idéia de que a secreção dos neurônios é do tipo apócrina representando os “corpos de Herring” fragmentos de fibras secretoras, terminais ou subterminais, onde o processo de secreção e liberação dos neuro-hormônios está se processando.

Tello, 1912, ao estudar a neuro-hipófise humana já assinalara a existência destas formações arredondadas, chamando-as de “bolas de degeneración” e identificando-as como um fenômeno de natureza degenerativa. Cajal, em 1913 e 1928, igualmente a elas faz referência. Haggren, 1975, em uma série de trabalhos, conceituou o fenômeno como sendo uma “degeneração fisiológica”. Realmente, estas fibras nervosas, além de morfológicamente se assemelharem a uma fibra nervosa em processo de degeneração secundária, pela presença de varicosidades e aparência glandular, mostra uma argentofilia muito aumentada, o que é característico de toda fibra nervosa que tem seu metabolismo alterado quando entra em processo degenerativo ou reacional. Na fibra nervosa em processo de secreção as vacuolizações, inclusive nas porções centrais dos “corpos de Herring” correspondem a acúmulos de neurotúbulos e neurofilamentos, estando na periferia os grânulos de secreção e as formações sinaptóides (Polenov & Garlov, 1971). Em neuropatologia existem várias condições semelhantes que são chamadas genericamente de “distrofia neuro-axonal” (Jellinger, 1971, Lampert, 1967 e 1971 e Rozdilisky et al., 1971). Na doença de Hallervorden-Spatz, que é uma entidade clínica bem definida (Bini & Papetti, 1943, Gross et al, 1957, Hallervorden & Spatz, 1922, Indravasu & Dexter, 1968, Rabinowicz & Wildi, 1957, Seltelberger, 1952 e Seltelberger et al., 1963), as fibras nervosas de determinados feixes apresentam dilatações e varicosidades, o que permite seguir anatomicamente estes feixes por longos trajetos do eixo cérebro-espinhal. As células nervosas ligadas a estas fibras também mostram processos degenerativos reacionais, com alteração profunda do metabolismo do ferro que se acumula nos centros nervosos. Este tipo de alteração é chamado de “distrofia neuro-axonal” porque compromete simultaneamente todo o neurônio, isto é, fibra e célula nervosa, diferindo portanto da degeneração secundária pelo fato de que, nesta última, a alteração da fibra é inicial, secundariamente dando-se a alteração do corpo celular. Do ponto de vista da microscopia eletrônica encontram-se também profundas diferenças entre uma fibra nervosa em processo degenerativo secundário e a distrofia neuro-axonal, sendo esta última encarada mais como um processo reacional hipertrófico do que propriamente degenerativo. A distrofia neuro-axonal (Jellinger, 1971 e Seltelberger, 1953 e 1957), também pode ter uma ocorrência familiar, em carências de vitamina E (Alencar et al, 1974 e Lampert et al., 1964) e também nos feixes espino-cerebelares na chamada atrofia agranular do cerebelo.

As imagens obtidas com a impregnação argêntica que usamos parecem confirmar o ponto de vista de Bodian, 1966 e Polenov & Garlov, 1971, de que haveria realmente uma "degeneração fisiológica" destas fibras secretoras. O material humano que utilizamos não parece diferir muito, quanto a este aspecto, do que se vê em peixes e em macacos (Bodian, 1966, Polenov & Garlov, 1971, Ledens, 1965 e Wittkowski, 1968).

O estudo destas preparações impregnadas pelo carbonato de prata levou-nos a tentar uma analogia entre estes neurônios secretores e os tipos de células glandulares classicamente conhecidos. Neste tipo celular a elaboração dos produtos de secreção, fazendo-se no corpo da célula a partir da zona de Golgi, como hoje se admite, e correndo ao longo do axônio como desde os trabalhos de Bargmann, 1949 e 1966 e Bargmann & Scharrer, 1951, se sabe, torna válido considerar-se esta célula, não obstante sua natureza neuronal como Dreifuss, 1973 demonstrou, como uma célula secretora cujo pólo apical, onde a substância secretada se acumula, seja extraordinariamente longo (Esq. 1). A analogia feita por Bargmann & Scharrer, 1951 é perfeitamente válida, restando esclarecer se a passagem dos grânulos elementares, de dentro para fora da fibra, para serem absorvidos pelo sangue (na haste hipofisária e na neuro-hipófise) ou pelo líquido céfalo-raquidiano (Wittkowski, 1968), faz-se com interrupção ou não da membrana axonal. Com as preparações coradas com a hematoxilina crômica, ou pelo paraldeído, não é possível resolver-se o problema. Todavia, usando-se a impregnação argêntica vê-se claramente que o axônio, que é o local do neurônio secretor onde os grânulos elementares se deslocam, acumulando-se em um ponto ou outro, mostra-se anatomicamente alterado. O acúmulo de grânulos elementares faz-se em tal quantidade que parece interromper anatomicamente a continuidade da fibra nervosa. Se a fibra permanecesse íntegra, veríamos, com a impregnação argêntica, os grânulos por baixo da membrana axonal, estando o axônio propriamente dito conservado. Ao contrário, com a impregnação constatamos que a continuidade do axônio está anatomicamente interrompida, pela presença de quantidade gigantesca de granulações. Em outras ocasiões, a porção central do "corpo de Herring", notadamente quando não é muito volumoso e ainda está claramente ligado à fibra nervosa, vacuolizada, mostra que há, realmente, alteração anatômica da fibra. Em microscopia eletrônica verifica-se que estas vacuolizações estão cheias de neurotúbulos e de neurofilamentos (Jellinger, 1971 e Polenov & Garlov, 1971), com uma disposição diferente da que se observa normalmente. Do ponto de vista da microscopia óptica é uma imagem em tudo semelhante à de uma fibra nervosa em processo de degeneração secundária. Como aqui se trata de um fenômeno fisiológico (degeneração fisiológica de Hagen) secreção e eliminação de substância devem coexistir com destruição e regeneração local do axônio, pois de outro modo o feixe supra-óptico-hipofisário (com seu componente paraventricular) rapidamente desapareceria, o que a prática mostra não ser verdade. Tratar-se-ia, portanto, de uma secreção neuro-apócrina como Bodian, 1966 e Polenov & Garlov, 1971, conceituaram. Uma extensa revisão sobre os sistemas neurosecretores em geral e sobre o significado dos "corpos de Herring" foi feita recentemente por Dellmann, 1973. A maioria dos autores tende a adotar o conceito de "degeneração fisiológica" para estes neurônios, não obstante saber-se que a liberação dos neuro-hormônios se faz por exocitose (Dreifuss et al., 1974).

Tudo parece indicar que nestes neurônios hipotalâmicos a secreção e acúmulo de substância faz-se predominantemente nas porções terminais ou subterminais do axônio, havendo destruição parcial e talvez regeneração contínua, coincidindo com o fenômeno secretório. O material humano que estudamos comporta-se aparentemente de maneira idêntica aos demais sistemas neurosecretores hipotálamo-hipofisário dos outros vertebrados.

SUMMARY

Morphological aspects of hypothalamic neurosecretion, in the man

The author performed a histological study of the anterior region of the human hypothalamus staining with chrome hematoxylin and silver carbonate in order to compa-

re the results obtained by both methods. The two stains produced similar results. However, it was found that the silver carbonate impregnation should not be used exclusively, but should always be checked with chrome hematoxylin.

The second part of this paper deals with the degeneration of the terminal portions of the nerve fibers of the supra-optical-hypophyseal tract, with formation of the so-called "Herring bodies". The neurons are thought to function as a type of neuroglandular cell, whose production of secretions coincides with the dissolution of the cells' apical pole.

- GROSS, H., KALTENBACH, E. & UIBERRAK, B., 1957 – “Über eine spatinfantile Form der Hallervorden-Spatzchem Krankheit. I. Klinisch-anatomische Befunde. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 176 : 77-103
- HAGGEN, E., 1955 – Über die feinere Histologie einiger Abschnitte des Zwischenhirns und der Neurohypophyse. II Mitteilung. *Acto. Anat. (Besel)* 25 : 1-33.
- HALLERVORDEN, J. & SPATZ, H., 1962 – Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra. *Zentralbl. Gesamte Neurol.* 79 : 254 - 302.
- INDRAVASU, S. & DEXTER, R. A., 1968 – Infantile neuroaxonal dystrophy and its relationship to Hallervorden-Spatz disease. *Neurology (Minneapolis)* 18 : 693-699.
- JELLINGER, K., 1971 – Neuroaxonal dystrophy: its natural history and related disorders. In “Progress in Neuropathology” vol. II, 129-180, H. M. Zimmerman, Ed.
- LAMPERT, P. W., BLUMBERG, J. M. & PENTSCHEW, A., 1964 – An electron microscopic study of dystrophic axone in the granules and cuneate nuclei of vitamin E deficient rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*
- LAMPERT, P. W., 1967 – A comparative electron microscopic study of reactive, degenerating, regenerating and dystrophic axons. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26 : 345-368.
- LAMPERT, P. W., 1971 – Fine structural changes of neurites in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berlin)*. Suppl. V, 49-53.
- LEDERIS, R. 1965 – An electron microscopical study of the human neurohypophysis. *Z. Zellforsch.* 65 : 847-868.
- POLENOV, A.L. & GARLOV, P.E., 1971 – The hypothalamo-hypophysial system in Acipenseridae 1. Ultrastructural organization of large neurosecretory terminals (Herring Bodies). *Z. Zellforsch.*, 116 : 349-374.
- RABINOWICZ, T. & WILDE, E., 1957 – Spastic amaurotic axonal idiocy. A familial juvenile form of a lipido-glyco-proteidic thesaurismosis including a pallidal siderosis. In Cumings, J. N., and Lowenthal, A., Ed. *Cerebral Lipidoses*. Oxford, Blackwell, pp. 34-43.
- ROZDILSKY, B., BOLTON, C. V. & TAKEDA, M., 1971 – Neuroaxonal dystrophy. A case of delayed onset and protracted course. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 17 : 331-340.
- SANO, Y., 1958 – Beobachtungen zur Morphologie der Neurosekretion bei Wirbeltieren. *Zweites Internationales Symposium über Neurosekretion*, 63-67, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- SELTELBERGER, F., 1952 – Eine unbekannte Form von infantiler Lipoid-Speicher-Krankheit des Gehirns. In *Proceedings of the First International Congress of Neuropathology*, Roma, Vol. 3 : 223-233, Torino, Rosenber & Selier, Ed.
- SELTELBERGER, F., 1953 – Eine eigenartige Stoffwechselerkrankung der Ganglienzellen im Zentralnervensystem. In *Proceedings of the Fifth International Congress of Neurology*, Lisboa, vol. 3, 481-484.

- SELTELBERGER, F., 1957 – Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im Zentralnervensystem. Proceedings of the Third International Congress of Neuropathology, Bruxelles, Acta Med. Belg. 127-147.
- SELTELBERGER, F., GOOTZ, M. & GROSS, H., 1963 – Beitrag zur spatinfantile Form der Hallervorden-Spatzchen Krankheit. II. Histochemische Befunde. Erörterung der Nosologie. Dtsch. Z. Nervenheilkd. 176 : 104-125.
- SLOPER, J. C., 1958 – The application of newer histochemical and isotopo techniques for the localization of protein-bound cystine or cysteine to the study of hypothalamic neurosecretion. In Symposium über Neurosekretion 20-25, Springer Verlag, Berlin, Gottinger, Heidelberg.
- STERBA, G., 1964 – Grundlagen der histochemischen und biochemischen Nachweises von Neurosekret (Trägerprotein der Oxytozine) mit pseudoisozyaninen. *Acta Histochem.* (Jena) 17 : 268-291.
- TAFURI, W. L., 1967 – Comunicação à VII Reunião da Sociedade Brasileira de Patologistas, Salvador, Bahia, 5 a 9 de julho.
- TELLO, F., 1912 – Algunas observaciones sobre la histologia de la hipofisis humana. Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid. 10 : 145-184.
- TRANZER, J. P. & THOENEN, H., 1967 – In Dellmann (12, p. 251).
- WITTKOWSKI, W., 1968 – Elektronenmikroskopische Studien zur intraventricularen Neurosekretion in den Recessus infundibularis der Maus. *Z. Zellforsch.* 92 : 207-216.