

## ASPECTE ALE INERVAȚIEI ȘI VASCULARIZAȚIEI GLANDEI PINEALE

ONISĂI LAZĂR, TOMA SEBASTIAN IONUȚ

Universitatea Transilvania din Brașov , Facultatea de Medicina

### Rezumat

#### *Introducere*

*Scopul studiului constă în evidențierea aspectelor inervației și vascularizației glandei pineale pe materiale de proveniență umană.*

#### *Materiale și metodă*

*Materialul cercetat a constat din 11 epifize, prelevate de la făt, nou-născut, adolescent și adult, prelevate împreună cu comisura habenulară. Fixarea pieselor recoltate s-a făcut în formol 10%. Pentru oprirea fixării, au fost spălate și deshidratate în soluții de alcool etilic. Clarificarea s-a făcut în tolueen și includerea în parafină. Colorarea s-a făcut cu tricromicul Masson, tionină și rezorcin-fuxină. Secțiunile au fost examinate și fotografiate.*

#### *Rezultate*

*În urma examinării preparatelor se pot observa: stroma conjunctivo-vasculară cu vase mari și celule puține complet nediferențiate, spații perivascularare mari (la o epifiză de făt de 4 luni), numeroase celule epifizare, vase sangvine și fibre nervoase, numeroase vase sangvine în diferite incidente cu un endoteliu plicaturat datorită nucleilor celulelor ce proemină în lumen. Stroma conjunctivă nervoasă formează trabecule în "y" la nivelul cărora se pot identifica fibre nervoase. Fiind secționată împreună cu comisura habenulară, în aceasta apar fibre de tip neuronal și capilar.*

#### *Discuții*

*Epifiza prezintă o bogată inervație glandulară cu sinapse direct pe celulele din foliculii acidofili sau izolat pe pinealocite. Vase de toate calibrele străbat parenchimul glandular. Capilarele au traiect sinuos și endoteliu evident datorită proeminenței celulare în interiorul lumenului.*

#### *Concluzii*

*Pinealocitele restante au o secreție controlată fotochimic comparată cu alternanța lumina-întuneric care acționează asupra ochiului, cu un "etalon" genetic înscris în aria supraoptică care funcționează ca un pace-maker. Nucleii suprachiasmatici controlează, prin intermediul sistemului nervos simpatic ciclul endogen de sinteză a melatoninei în celulele epifizare.*

**Cuvinte cheie:** Glanda pineală, nucleii suprachiasmatici, pace-maker

**Aspects regarding the innervation and vascularisation of the pineal gland**

### **Abstract**

#### *Introduction*

*Our aim is to highlight the aspect of the vascularization and innervation of the pineal gland on human origin materials.*

#### *Materials and method*

*The studied materials consisted of 11 epiphyses, taken from fetal, newborn, adolescent and adult taken together with the habenular comisure. The taken parts were fixed in 10% formalin washed and dehydrated in alcohol solutions. Clarification was made in toluene and inclusion in paraffin. The staining was performed with trichromic Masson. Sections were examined and photographed.*

#### *Results*

*After the examinations of the materials we can observe: conjunctiv-vascular stroma with large blood vessels and few undifferentiated cells, large perivascular spaces numerous epiphyseal cells, blood vessels and nerve fibers, numerous blood vessels in various incidents with endothelial cell nuclei due to foldings protruding in the lumen. Nervous stroma conjunctive is forming trabeculae in „y” and at this level we can identify nerv fibers.*

#### *Discussion*

*The epiphysis presents a rich glandular innervation with synapses directly on the cells from the acidophilus follicles or isolated on epiphyseal cells. Vessels of all sizes pass through the glandular parenchyma.*

#### *Conclusion*

*The remaining epiphysial cells have a photochemically controlled secretion comparing with the light-dark alternation that goes to the eye, with a genetical „standard” entered in the supraoptic area serving as a pace-maker. The suprachiasmatic nuclei controlles through the sympathetic nervous system the endogenous cycle of melatonin synthesis in epiphyseal cells.*

**Keywords:** Pineal gland, suprachiasmatic nuclei, pace-maker

---

#### **Introducere**

Lucrarea de față se constituie într-un studiu al inervației și vascularizației glandei epifizei care are un rol esențial în mecanismul apariției pubertății dar și în menținerea unor diferite tipuri de ritmuri biologice. În acest sens, am luat în studiu evoluția glandei pineale din perioada fetală până la cea de adult, folosind un material exclusiv uman, mai puțin studiat până în prezent. Am încercat o verificare a teoriilor conform cărora epifiza reprezintă un așa zis transductor neuroendocrin, adică un viscer ce transformă impulsul nervos aferent retinian într-o neurosecreție endocrină. Astfel cuantificăm variabilitatea sintezei melatoninei responsabilă de efectele gonadale în diferite momente ale adolescenței, bazându-ne pe interrelații cu alte

structuri neuroendocrine. În prezent cercetările privind epifiza se orientează spre funcția glandei de „transductor neuroendocrin”, un organ care transformă impulsul nervos primit de la retină (despre gradul de iluminarea înconjurătoare) într-un semnal endocrin și anume sinteza melatoninei, responsabilă de efectele gonadale mediate de glanda pineala.

Am utilizat exclusiv materiale de proveniență umană în scopul aducerii de noi informații privind orginea embriologica, inervația, funcția epifizei și intercorelațiile dintre acestea.

#### **Materiale și metodă**

Materialul cercetat a constat din 11 epifize prelevate de la făt, nou-născut, adolescent și adult, conform tabelului următor:

Epifiza este situată posterior, pe linia mediană, ocupând spațiul format de raportul celor două emisfere cerebrale cu cerebelul. Este localizată inferior de spleniusul corpului calos între cei doi coliculi superiori. Epifizele au fost recoltate împreună cu comisura habenulară. Fixarea pieselor recoltate s-a făcut în formol 10%, timp de 2-3 zile. Pentru oprirea fixării, piesele au fost apoi spălate cu apă de robinet, timp de 3 ore și deshidratate în soluții de alcool etilic cu concentrații crescânde. Clarificarea s-a făcut în

EPIFIZE	NR.	VÂRSTA	SEX
FĂT	1	4 luni	Masculin
	2	7 luni	Feminin
	3	8 luni	Masculin
NOU-NASCUT	1	2 zile	Masculin
	2	4 zile	Feminin
COPIL	1	11 ani	Feminin
ADULT	1	58 ani	Feminin
	2	64 ani	Feminin
	3	72 ani	Masculin
	4	80 ani	Feminin
	5	87 ani	Feminin

Tabelul nr. I

toluen și includerea în parafină. Secțiunile, obținute din blocurile de parafină, de 5 microni, se lipesc pe lamă

cu albumină Mayer. Urmează apoi deparafinarea în băi de toluen și hidratarea în alcool etilic, în concentrații descrescânde până la apă.

Colorarea s-a făcut cu tricromicul Masson, tionină și rezorcin-fuxină. Secțiunile au fost examinate și fotografiate la microscopul Reichert, cu obiectiv: 10, 40, 60.

Pentru tehnica MASSON se urmaresc urmatorii pasi:

1. Secțiunile aduse la apă se colorează 10 minute cu hematoxilină ferică Weigert;
2. Spălare în apă de robinet;
3. Colorare în amestec Ponceau R și fuxină acidă, 10-15 minute;
4. Spălare în apă de robinet;
5. Colorare cu acid fosfomolibdenic 1%, 3-4 minute;
6. Colorare cu albastru de anilină- orange G timp de 1-2 minute;
7. Spălare în apă de robinet;
8. Deshidratare, clarificare și montare în balsam de Canada.

Tionina

9. Secțiunile colorate se introduc în soluție de tionină 1%, timp de 24 de ore, diferențierea se va face sub control microscopic.

10. Deshidratare apoi clarificare și montare.

Pentru tehnica cu REZORCIN- FUXIN se urmaresc urmatoarele etape:

1. Secțiunile din alcool 80 de grade se trec în soluție rezorcin- fuxin , timp de 15 minute, apoi se spala în apă de robinet.
2. Colorare în hematoxilină ferică Weigert timp de 3-5 minute.
3. Spălare cu apă distilată urmată de colorare cu picrofuxină 30- 60
4. Spălare rapidă, urmată de diferențiere sub control microscopic, deshidratare și montare în balsam de Canada.
5. Hematoxilina - ferică Weigert timp de 3- 5 minute.

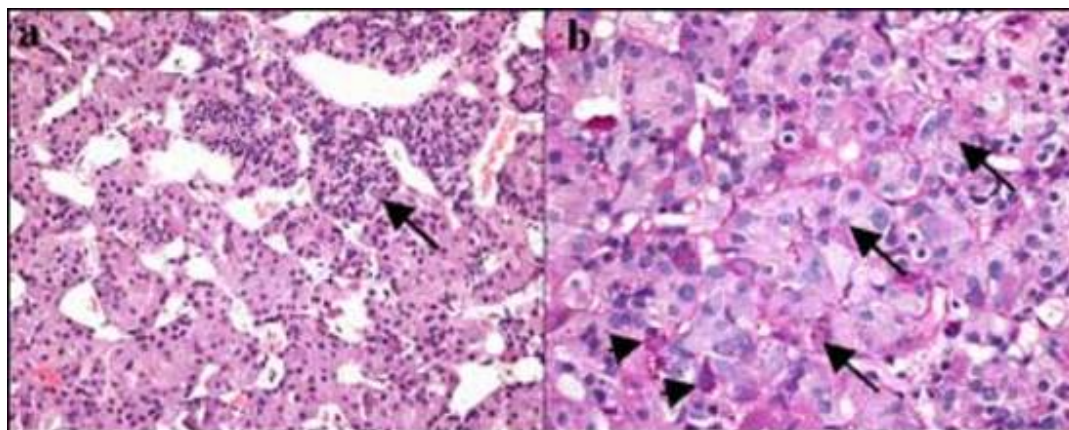


Fig. 1

#### Rezultate

La epifiză de făt în tehnica cu Tricomul Masson, după cum se poate observa există celule pineale cu nucleu mare și citoplasmă ușor bazofilă, celule gliale cu nucleu mic, fibre conjunctive și nervoase. Analizând această secțiune putem sesiza o imagine de ansamblu având numeroase celule epifizare și vase sanguine.

Tot la acest preparat, după cum putem observa, grupurile de celule acidofile sunt înconjurate de celule cu citoplasmă ușor bazofilă, de vase sanguine precum și de hematii.

Figura nr. 4

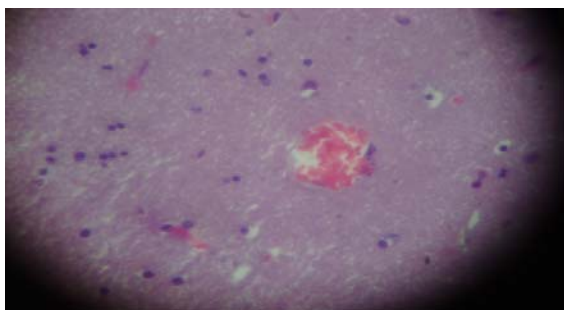


Figura nr. 2

Epifiză de nou-născut de 4 zile evidențiază două zone dintre care una cu celule cu citoplasmă acidofilă formând un pseudofolicul precum și alte celule acidofile izolate; de asemenea se vizualizează numeroase vase sanguine în diferite incidente având un endoteliu plicaturat datorită nuceilor celulelor ce proemina în lumen.

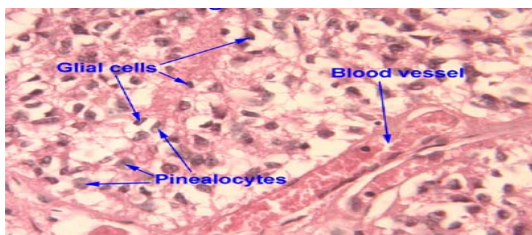


Figura nr. 3

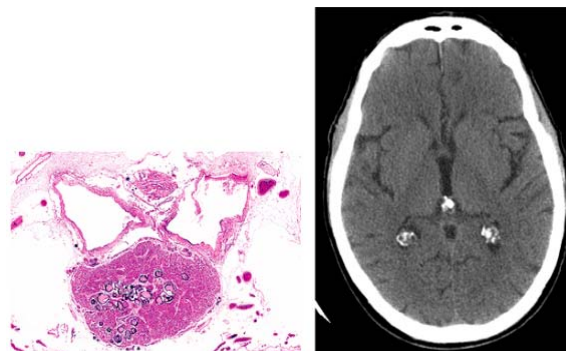


Figura nr. 5

Stroma conjunctiva nervoasă formează trabecule în „y” la nivelul carora se pot identifica celule epifizare diferențiate, fibre nervoase și conjunctive. În acest preparat se pot distinge diferite populații celulare: - celule bazofile diferențiate; - fibroblasti; - neuroni; - limfocite. La epifiza de făt de patru luni, în colorație rezorcin- fuxină se observă stromă conjunctivo-vasculară cu vase mari și celule puține, complet nediferențiate, spații perivascularare mari.

La epifiza de făt de 7 luni, putem observa numeroase vase sanguine și celule, unele cu tendința de formare de grămezi. În cazul epifizei prelevate de la fatul de 7 luni se evidențiază stromă conjunctivă cu celule cu citoplasmă acidofilă, grupate în grămezi izolate. Se pot astfel observa pseudofoliculi și celule gliale. În cazul epifizei de făt de 8 luni în tehnica cu tionina putem decela stroma conjunctivă cu multiple celule în mitoză.

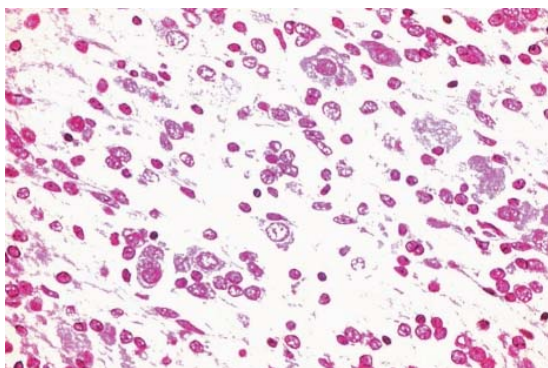


Figura nr. 6

La epifiza de copil de 11 ani are loc începutul dezorganizării cu apariția unor celule cu nuclei mici aflați într-o citoplasmă vacuolară populată cu numeroase celule acidofile. Se observă celulele cu granulații intracitoplasmice situate printre celulele acidofile.

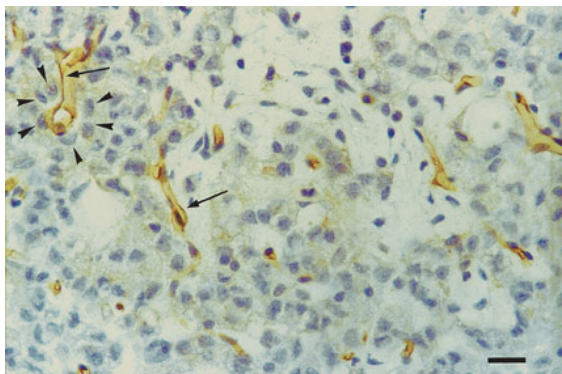


Figura nr. 7

La adult, după cum stim recoltarea epifizei nu s-a putut face decât împreună cu comisura habenulară înconjurată de țesutul pineal adiacent.

În comisură sunt fibre, dar și numeroase celule de tip epifizar, neuronal și capilare.

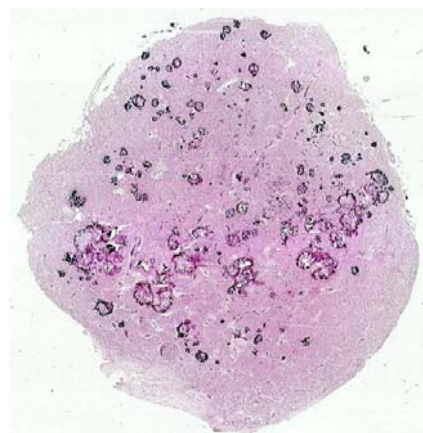


Figura nr 8

În secțiunea epifizară la adult se poate observa un capilar secționat transversal cu hematii precum și zone întinse acelulare.

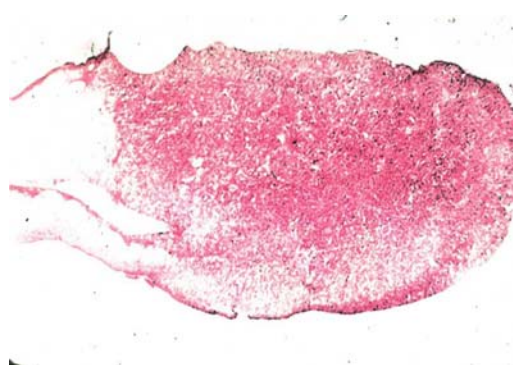


Figura nr. 9 Glanda pineală. ME. Secțiune sagitală. Se observă celularitate bogată și multiple zone mici de degenerescență.

#### Discuții

Trebuie realizată o incizie discretă pe fața ventriculară, care reprezintă recesul epifizar al



ventriculului al III-lea pentru a permite localizarea parenchimului glandular față de comisura habenulară, pe toată perioada dezvoltării intrauterine și până la naștere. Histologic, stadiile timpurii sunt corelate cu aspectul macroscopic.

În ultimul trimestru de sarcină epifiza apare ca o masă de celule mici, așezate în grămezi sau cordoane printre ochiurile rețelei vasculare din interior.

Pinealocitele fetale sunt asemănătoare celor de la adult, dar nu au butoni sinaptici. Spațiile perivascularare sunt la început largi dar descresc progresiv. Până la naștere aspectul rămâne aproape constant. Proliferările sunt mai marcate în ultimul trimestru al sarcinii.

Celulele seamănă uimitor ca descriere cu "fotoreceptorii" descriși în literatură, motiv pentru care le considerăm și noi "pinealocite" adevărate, secretoare de melatonina. Alte celule piramidale cu nucleu mic, intens cromatic, se întâlnesc în toată glanda, dar par a fi numeroase în spațiile perivascularare. După formă și dimensiuni par a fi celule gliale.

În interiorul lor vedem numeroase fibre colagene dar și terminații nervoase cu traiect sinuos și varicozități sinaptice ce se apropie mult de toate tipurile celulare.

Se sugerează deci o bogată inervație glandulară, cu sinapse direct pe celulele din foliculii acidofili sau izolat pe pinealocite. Vase de toate calibrele străbat parenchimul glandular. Capilarele cu traiect sinuos au un endoteliu evident datorită proeminenței celulare în interiorul lumenului.

Glanda epifiză posedă un sistem vascular deosebit de bine dezvoltat. Preponderent vascularizația este asigurată de către arterele coroidiene posterioare ce provin din arterele cerebrale posterioare în traiectul lor pe fața dorso-laterală a mezencefalului.

Ramurile arteriale se ramifică în capsula glandei înainte de a penetra parenchimul.

Întreg parenchimul glandular este bogat și uniform vascularizat. Capilarele sunt fenestrate, ceea ce permite un schimb accentuat între celule și sistemul circulator. Capilarele provin dintr-un plex periglandular care formează o rețea densă organizată în jurul glandei.

O mare parte din drenajul venos se face în joncțiunea venelor cerebrale interne.

În comparație cu alte organe, epifiza are cea mai bogată densitate capilară (pe gram de țesut) față de

oricare altă glandă endocrină, și este întrecută doar de cea de la nivel renal. Debitul sanguin a fost calculat la 4 ml/min/g.

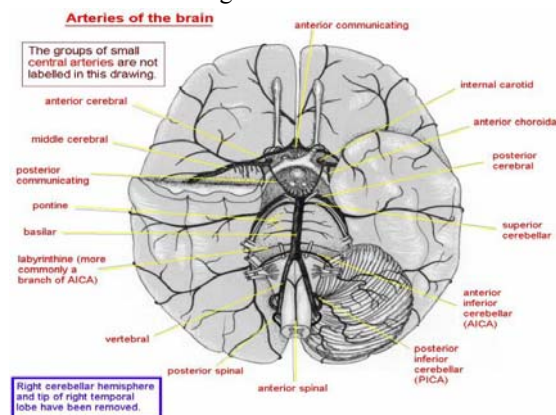


Figura nr. 10– Vascularizație arterială a regiunii pineale

Totodată, se pare că există o distribuție inegală a sângelui în glandă, vascularizația "corticală" fiind de 1,2-2 ori mai mare decât a "medularei".

Perfuzia parenchimului este mai mare noaptea decât ziua, o schimbare legată probabil de creșterea nocturnă a metabolismului indolilor.

Prin îndepărtarea ganglionului cervical, care reduce metabolismul, scade fluxul sanguin în organ la aproximativ 2/3 din nivelul normal.

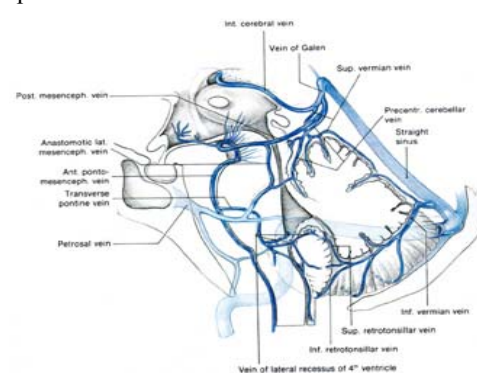


Figura nr. 11 - Vascularizația venoasă a regiunii pineale

Conexiunile nervoase ale epifizei sunt de un interes special deoarece activitatea secretorie a glandei se bazează pe o inervație simpatică intactă. În acest context epifiza este o glandă relativ aparte printre alte glande endocrine. Denervarea simpatică a unui

număr de glande endocrine (de exemplu tiroida) este de obicei doar un mic impediment în producerea și eliberarea hormonilor iodați; dimpotrivă denervarea epifizei inhibă sever activitatea endocrină.

Neuronii simpatici se găsesc în ganglionul cervical superior și că fibrele postganglionare ale acestora se termină în glanda epifiza. Aceste fibre ajung la glandă de-a lungul vaselor sanguine la nivelul plexului pericarotic intern. Din acest plex se desprind în apropierea glandei cei doi nervi epifizari numiți și nervii conari care penetrează glanda la polul distal. Fibrele nervoase sunt amielinice și se termină în spațiile pericapilare și ocazional între pinealocite. Terminațiile nervoase conțin un număr mare de vezicule granulare omogene care caracterizează neuronii simpatici în oricare altă regiune a organismului.

Butonii terminali conțin granule de serotonină și norepinefrină. Serotonina este prezentă atât în terminațiile nervoase, cât și în interiorul pinealocitelor.

Neurotransmițătorul, norepinefrina, este eliberat în timpul perioadei de întuneric și influențează producția de indoli în glandă.

Axonii neuronilor multipolari din retină formează nervul optic și deservesc atât procesele vizuale cât și pe cele neuroendocrine epifizare.

Cea mai mare parte din fibre fac sinapsă în corpul geniculat lateral și coliculi superiori. O parte însă (fibrele retino-hipotalamice) se îndreaptă spre nucleii suprachiasmatici ipsi și contralaterali.

Printr-o cale polisinaptică impulsul este transmis în regiunea tuberală medială a hipotalamusului și apoi în hipotalamusul lateral. Axonii din această regiune intră în fasciculul longitudinal medial și coboară prin trunchi până în măduva cervico-toracală (C8-T1), unde fac sinapsă cu neuronii din centrul ciliospinal simpatic, localizat în coloana intermedio-laterală.

Axonii neuronilor preganglionari părăsesc sistemul nervos central prin rădăcina anterioară și au traseu ascendent în trunchiul simpatic spre ganglionul cervical superior. De la acest nivel informația despre gradul de iluminare este transmisă la epifiza prin intermediul căii descrise mai sus.

În mod cert, dacă sunt distruse anumite conexiuni neuronale între nucleul suprachiasmatic și epifiza, activitatea de sinteză a glandei va fi compromisă.

Pe lângă acestea există și o inervație parasimpatică (comisurală și peptidergică).

Inervația simpatică este esențială în producția principalului hormon indolic al pineale, melatonina (MLT). Glanda pineală poate prezenta chiar ea însăși activitate neuro-endocrină cu ritmicitate zilnică.

Fibrele nervoase aferente de la pineală la encefal nu există decât în perioada embrionară. Lumina din mediul înconjurător influențează sinteza melatoninei și a derivaților indolici pe cale nervoasă. Astfel, din rețina semnalele fotonice codificate neural merg prin tractul retino-hipotalamic și prin tractul geniculato-hipotalamic la nucleul suprachiasmatic hipotalamic. De aici, prin nucleul paraventricular și hipotalamusul tuberal, ajung în hipotalamusul lateral. Neuronii acestuia trimit fibre care fac sinapse în coarnele intermediolaterale ale măduvei toracice superioare cu neuronii vegetativi.

Neuronii medulari prin fibre preganglionare fac la rândul lor sinapse în ganglionii cervicali superiori. Fibrele postganglionare simpatice ajung în glanda pineală prin nervii conari, dar și printr-un contingent de fibre simpatice ce inervează întâi habenula.

Fibrele nervoase cerebropineale au originea în hipotalamusul paraventricular, în nucleii habenulari, în nucleii comisurii posterioare dar și în corpii geniculați laterali (ex. la șobolan) și au o distribuție regională în organul pineal. Fibrele comisurale au și un contingent sărac de fibre simpatice.

Putem afirma deci că există o proiecție directă a impulsurilor nervoase optice din corpii geniculați laterali la organul pineal, fără medierea sistemului vegetativ simpatic.

Lezarea nucleului paraventricular conduce la dispariția bioritmului circadian al melatoninei pineale, ceea ce dovedește că nucleii paraventriculari hipotalamici au un rol important în conexiunea dintre nucleul suprachiasmatic și glanda pineală.

Prin nucleii paraventriculari trec ambele căi nervoase pinealopete, cea medulară simpatică și cea direct comisurală (prin fibrele direct hipotalamo-pineale). În biosinteza hormonilor indolici pineali, fibrele comisurale cerebro-pineale aparent intervin prin fibre peptidergice și serotoninergice.

Putem observa o schema a inervației glandei epifize în contextul conexiunilor multiple.

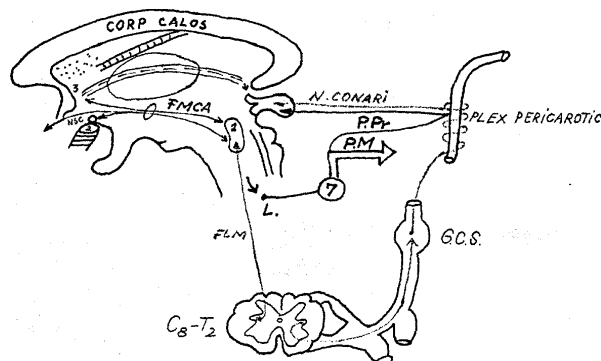


Figura nr. 12

#### Concluzii

La om epifiza rămâne un organ rudimentar până la naștere, deși apar celule cu aspect de pinealocite, care au în citoplasmă granule de secreție. Aceste celule ar putea fi sursa principală de melatonină din serul și LCR-ul fătului.

Degenerescenta și dezorganizarea foliculilor epifizari se suprapune peste perioada în care titrul melatoninei serice se prăbușește și coincide perioadei pubertare.

Procesul de degenerescentă este deci programat genetic. Este un mecanism complex în care intervenția limfocitelor sugerează și o implicare imunitară.

Pinealocitele restante pot fi principala sursă a melatoninei de la adult. Secreția lor este controlată fotochimic prin compararea alternanței lumină-întuneric care acționează asupra ochiului, cu un "etalon" genetic înscris în aria supraoptică care funcționează ca un pace-maker. Nucleii suprachiasmatici controlează, prin intermediul sistemului nervos simpatic, ciclul endogen de sinteză a melatoninei în celulele epifizare.

Complexul retină-nucleu suprachiasmatic - simpatic - epifiza funcționează ca un traductor neuroendocrin care asigură organismului un ceasornic biologic responsabil de majoritatea bioritmurilor legate de lumină, incluzând aici și ritmul de secreție endocrină

de 24 ore, dar și pe cele sezoniere ("calendar biologic").

Melatonina pare a fi implicată și în alte funcții ale sistemului nervos prin declanșarea sau blocarea unor circuite cerebrale. Aspectul capricios al degenerescentei epifizare, cu numeroase variante individuale, rasiale și climaterice, explică instalarea capricioasă a pubertății, care rămâne însă sub controlul direct al "ceasornicului epifizar".

Epifiza nu trebuie privită ca un organ izolat. În acest fel reproducerea, caracteristică principală a materiei vii, este adaptată la evoluția ciclică sezonieră planetară pentru a asigura speciei modalitatea optimă de supraviețuire.

Cuvinte cheie: neurotransductor, nervi conari, ceasornic epifizar

#### Bibliografie

1. Andrabi, S.A., Sayeed, I., Siemen, D., Wolf, G. And Horn, T.F. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for antiapoptotic effects of melatonin 2004 FASEB J. 869-871
2. Binkely, S. The pineal endocrine and nonendocrine function. Prentice Hall 1998, 20-27, 204-205
3. Fucuchara c, Aguzzi J., Bullock n. Effect of long-term exposure to constant dim light on the circadian system of rats. Neurosignals. 2005;14(3):117-25
4. Hendrickson Anita and Douglas E. Kelly Development of the amphibian pineal organ; cell proliferation and migration. 2002 Anat.ee. 165: 211 – 228
5. Kappers, J. Innervation of the epiphysis crebr in the albino ret.1999 Anat. Rec. 136:220-221
6. Lincoln, G.A Seasonal changes in the pineal gland related to the reproductive cycle of the male hare, *Lepus europaeus*. J.Reprod. Fertil 46:489-491
7. Macchi M, J Bruce Fiziologia omului pineala si seminficatie functionala de melatorina Neuroendocrinol Frontul 2004 25(3-4):177-95
8. Novotna, B. L., Ulvrosa and J. Hroada Some observations on the pineal body of macaques. Folia 2002 Morphol 14:1-6



9. S Baconnier, Lang S, M Polomska, Hilczer B, G Berkovic, G. Meshulam Microcristale Calcit in glanda pineala a creierului uman : fizice si chimice primele studii 2002 Bioelectromagnetics 23(7): 488-95

10. Un Natesan, Geetha L., M. Zatz Ritm si sufletul in pineala aviara , tesut Celulare Res 2002, 309(1) :35-4