

Instabilité morphologique de synapses centrales

Par A. WEBER¹, Genève

L'existence de filaments nerveux semi-fluides et d'une extrême ténuité n'est possible que grâce à l'équilibre entre deux tensions, l'une superficielle et l'autre intérieure. Cette dernière résulte de l'effet concomitant de la pression osmotique, ajoutée à la turgescence du neuroplasma, toutes deux sous la dépendance du centre trophique du neurone. En effet, c'est au cytoplasme, aussi bien qu'au noyau de la cellule nerveuse que serait due, d'après PARKER², la pression de turgescence; elle est capable d'orienter les micelles anisotropes, qui forment une sorte de squelette de protéine, coagulable sous la forme de neurofibrilles (YOUNG³). Le mécanisme de cette action se manifesterait peut-être par des courants liquides, tels que ceux observés par SPEIDEL⁴, dans les filaments nerveux, ou bien devrait être rapporté, comme le suppose YOUNG⁵ à la diffusion d'une substance spéciale, provenant du corps du neurone. Quant à la pression osmotique de la cellule nerveuse, elle augmenterait, lors d'une lésion de ses prolongements, selon GERSH et BODIAN⁶, par la dépolymérisation des nucléo-protéines extra-nucléaires, dont l'amas forme les corps de Nissl.

Lorsqu'un nerf est sectionné, la pression interne diminue rapidement, puis disparaît dans la partie séparée de la cellule. Ainsi, la tension superficielle n'étant plus contre-balancée, les fibres nerveuses se transforment en une succession de petits renflements, reliés les uns aux autres comme les grains d'un chapelet, tandis que les filaments les plus ténus se résolvent en une rangée de granules indépendants entre eux (A. WEBER⁷).

Les phénomènes de croissance, aussi bien que ceux de régénération, démontrent, dans leur ensemble, combien est précaire dans les prolongements du neurone, l'équilibre entre les deux tensions, l'interne et l'externe. Durant l'organisation embryonnaire du corps des Vertébrés, se manifestent de nombreuses tentatives avortées lors de la poussée des fibres nerveuses. Ainsi E. CH. BONARD⁸ a constaté, dans le développe-

ment de l'innervation des gros vaisseaux chez l'embryon de Cobaye, des fibres nerveuses qui, plus spécialement dans l'adventice, subissent un remaniement constant. Elles abandonnent par exemple leur cône de croissance, en même temps que leur portion terminale s'atrophie et disparaît, tandis que la voie nerveuse se reconstitue, par une collatérale apparue au point où s'arrête la dégénérescence. Les traces de ces efforts infructueux se retrouvent sous forme de granulations alignées, que jalonnent le trajet des fibres évanouies. E. LEGAIT¹ a fait des remarques identiques en étudiant le développement de la vascularisation du corps thyroïde.

De même dans la régénération des fibres, au niveau des plaques neuromusculaires, après section des nerfs moteurs, J. BOEKE² observe que les ramifications des fibrilles nerveuses sont d'abord exubérantes; cependant, au bout de quelques mois, les ramuscules en excédent disparaissent par un véritable phénomène de régulation.

Cette labilité des filaments nerveux durant les phases du développement ou de la régénération, doit être rapprochée d'un certain nombre d'observations. Ainsi J. NAGEOTTE³ décrit dans les cicatrices des nerfs sectionnés, à l'intérieur des travées formées par les cellules de Schwann, un grand nombre de filets nerveux dus à la ramification d'un même neurite. Une seule de ces fibrilles arrive au contact de l'élément auquel elle est destinée; les collatérales inutiles dégèrent, de même, les fibres dévoyées et sans but, s'atrophient.

Etudiant le développement du nerf pathétique chez l'embryon de Poulet du troisième jour, J. FABRE et A. MÉGEVAND⁴ ont vu apparaître le long de ses fibres des filaments latéraux, qui vont se perdre dans l'épithélium épendymaire de la cavité ventriculaire voisine et qui ne sont visibles que durant un temps très court.

G. LEVI, en collaboration avec H. MEYER⁵, a de même remarqué des collatérales éphémères sur le trajet des prolongements nerveux, dans les cultures *in vitro*.

¹ Laboratoire de neuro-histologie, Institut d'anatomie de l'Université de Genève.

² G. H. PARKER, Amer. Natural. 63, 97 (1929).

³ J. Z. YOUNG, Proc. Roy. Soc. 121, 319 (1936).

⁴ C. C. SPEIDEL, J. Exper. Zool. 61, 279 (1932).

⁵ J. Z. YOUNG, Nature 153, 333 (1944).

⁶ I. GERSH et D. BODIAN, J. Cell. comp. Phys. 21, 253 (1943).

⁷ A. WEBER, C. R. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève 62, 35 (1945).

⁸ E. CH. BONARD, C. R. Soc. Biol., Paris 142, 1415 (1948).

¹ E. LEGAIT, communication orale (1948).

² J. BOEKE, Brain 44, 1 (1921).

³ J. NAGEOTTE, L'organisation de la matière vivante (Paris 1922).

⁴ J. FABRE et A. MÉGEVAND, C. R. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève 58, 79 (1941).

⁵ G. LEVI et H. MEYER, Arch. Biol. 52, 133 (1941).

Ces filaments latéraux ou terminaux par rapport à la fibre, montrent un accroissement rapide, s'amincissent jusqu'à la limite de la visibilité, puis s'évanouissent. Ces deux auteurs n'ont malheureusement donné aucune indication sur le temps durant lequel sont visibles ces ramuscules.

C. C. SPEIDEL¹ a constaté des phénomènes analogues sur des nerfs cutanés, dans la queue parfaitement transparente de têtards vivants. Ce qui fait le grand intérêt de ses observations, c'est qu'il a pu suivre dans les mêmes fibrilles, depuis leur naissance, les modifications successives de leur aspect, jusqu'à la disparition de beaucoup d'entre elles, par fragmentation et transformation en granules, qui jalonnent l'emplacement primitif du filament. Ainsi sur la planche 2 du mémoire de C. C. SPEIDEL, une collatérale à laquelle il attribue le numéro 15, apparaît le 20 février et n'est plus visible, le 22.

Dans des cas pathologiques ou expérimentaux, il est fréquent d'apercevoir des manifestations semblables. A l'extrémité de nombreuses fibres en voie de régénération, il semble que la pression intérieure diminue ou disparaisse, tandis que persiste ou augmente la tension superficielle; dans ces conditions, les cônes de croissance ou les minuscules boutons qui terminent les fibrilles les plus fines, se gonflent en offrant l'aspect d'une sphérule, qui se flétrit et s'aplatit, pour prendre ensuite la forme d'une petite rondelle fortement teintée par l'argent réduit, avec un espace clair en son centre; en même temps disparaît le filament qui la portait. Le petit anneau reste alors sur place et persiste un certain temps, avant de se dissoudre par autolyse (A. WEBER, 1945, *loc. cit.*).

Ces rondelles se distinguent, par leur épaisseur, des petits anneaux ou bouclettes fréquentes aux extrémités nerveuses. Leur présence est la preuve indiscutable de tentatives avortées de régénération. A. PERRONCITO, S. R. Y CAJAL, J. FR. TELLO et J. NAGEOTTE ont entrevu ce phénomène.

Lors de la régénération des nerfs, A. PERRONCITO² a bien constaté l'apparition d'anneaux détachés, mais il suppose qu'en réalité, ils restent unis aux axones par un pédicule extraordinairement fin et pratiquement invisible. Dans des conditions semblables, CAJAL³ explique la transformation en anneaux, des cônes de croissance détachés de leur fibre, par ce fait qu'ils ont pénétré dans des exsudats pauvres en éléments nutritifs. L'action du froid dans la régénération d'un nerf, déterminerait des formations identiques; c'est CAJAL qui a constaté que ces rondelles isolées deviennent la proie des phagocytes. J. FR. TELLO⁴ a remarquable-

ment observé les effets des tentatives infructueuses de régénération du nerf optique, après sa section chez le Lapin: à l'extrémité des fibres, il se forme des anneaux qui s'isolent parce que le filament qui les supporte devient invisible.

J. NAGEOTTE¹, à l'occasion d'observations de régénération collatérale chez les tabétiques, ou lors de greffes sous-cutanées de ganglions rachidiens dans l'oreille de Lapins, a constaté à la surface du corps cellulaire des neurones sensitifs, ou sur la partie glomérulaire de leur neurite, des tentatives de reconstitution donnant naissance à ce qu'il nomme des *paraphytes*, prolongements terminés par des renflements, qui se transforment en rondelles, que le regretté Neurologue estimait être des anneaux de croissance. Sans qu'il y fasse allusion, NAGEOTTE a reproduit sur la figure 77, page 303, de son livre sur l'*Organisation de la matière vivante*, tous les stades de leur développement et de leur évolution, jusqu'à leur isolement, par disparition de leur fibre et leur amenuisement par autolyse.

C'est également dans les tentatives infructueuses de régénération du nerf optique sectionné chez de grosses larves d'*Axolotl*, que j'ai observé², trois semaines après l'opération, l'apparition fréquente de petites rondelles, abandonnées dans les tissus de la cavité orbitaire. Ces mêmes aspects ont été remarqués parfois aussi lors de phénomènes de dégénérescence. Ainsi, dans l'involution des appareils synaptiques péricellulaires, au niveau des ganglions cardiaques, après section des nerfs vagues, B. J. LAWRENTJEW³ a constaté que les anneaux terminaux des fibrilles s'épaississent et persistent plus longtemps que le filament qui les supporte.

Les anneaux en question sont généralement caractérisés, chez toutes les espèces, par leur diamètre qui oscille entre 1 μ et 0,5 μ , et aussi par l'épaisseur de leur circonférence, qui ne laisse le plus souvent en leur centre, qu'une minuscule lumière. On ne les trouve jamais sur le trajet d'une fibre nerveuse, mais uniquement à l'extrémité de filaments le plus souvent très fins; cependant, il est possible de les rencontrer également au niveau de la terminaison d'axones de moyen calibre ou bien de dendrites. Dans la majorité des cas, on les voit apparaître à l'extrémité de fibrilles nerveuses si fines et si faiblement imprégnées qu'elles sont à la limite de la visibilité, constituant ce que j'ai décrit sous le nom d'*appareil métaterminal*⁴.

Cette forme délicate et fragile des terminaisons se présente sous deux aspects principaux: dans certains cas, elle se montre à l'extrémité de fibres bien imprégnées par l'argent réduit et relativement fines, sous les dehors de filaments extraordinairement ténus, parfois ramifiés et dont l'argyrophilie est faible; la longueur de

¹ C. C. SPEIDEL, J. Comp. Neurol. 76, 57 (1942).

² A. PERRONCITO, Arch. ital. Biol. 46, 273 (1906).

³ S. R. Y CAJAL, Trav. du Labor. de Recherches biol. Univ. de Madrid 5, 47 (1907).

⁴ J. FR. TELLO, Trav. du Labor. de Recherches biol. Univ. de Madrid 5, 237 (1907).

¹ J. NAGEOTTE, l. c. (1922).

² A. WEBER, Rev. suisse Zool. 52, 383 (1945).

³ B. J. LAWRENTJEW, Z. mikr.-anat. Forsch. 16, 383 (1929).

⁴ A. WEBER, C. R. Soc. Phys. et d'Hist. nat. Genève 60, 211 (1943).

ces fibrilles dépasse rarement 10 μ , leur épaisseur étant voisine de celle des cils vibratiles; elles sont donc à la limite de la visibilité, même lorsqu'elles sont observées avec les meilleures combinaisons optiques des microscopes ordinaires. On rencontre au point où elles s'arrêtent, un grain minuscule et parfois sur leur trajet, quelques granules à peine visibles. Cependant l'appareil métaterminal ne possède pas toujours cette structure qui correspond à de véritables «collatérales terminales»; il peut apparaître comme un réseau d'une ténuité extrême, de forme circulaire, ou le plus souvent ovalaire et dont la texture n'est souvent perceptible que grâce à de fines granulations situées aux points nodaux de ce réticulum¹.

Qu'il soit filiforme ou réticulé, l'appareil métaterminal subit les mêmes altérations d'origine expérimentale ou pathologique: les granulations auxquelles aboutissent les filaments isolés, ou bien celles qui précèdent les points nodaux du fin réticulum, se gonflent et prennent un aspect vacuolaire ou l'apparence d'une petite massue, ainsi que l'a bien montré H. C. B. DENBER².

Ces quelques considérations préliminaires étaient nécessaires à la compréhension des phénomènes que j'ai observés dans les centres nerveux du Lapin adulte, au niveau des synapses interneuronales.

Dans ces recherches, il est nécessaire d'obtenir avant tout une fixation excellente des tissus; l'imprégnation argentique est pour ainsi dire secondaire et peut être réalisée suivant des méthodes très différentes. A l'Institut d'anatomie de Genève, nous procédons de la manière suivante: alors que le cœur bat encore, les animaux anesthésiés sont perfusés à travers les grosses artères, dans la région du corps intéressante pour le chercheur, avec le liquide S. W. 24³, dilué et refroidi non loin de 0°. Pour les buts que je poursuis, le cerveau et la moelle cervicale et thoracique sont rapidement mis à nu et plongés pendant une journée dans le fixateur dilué et glacé, puis dans le même liquide concentré, à la température de 55°, durant sept jours. L'imprégnation argentique est ensuite réalisée suivant notre technique habituelle, qui est une légère modification de celle de BIELSCHOWSKY. En vue d'améliorer l'observation des synapses, il est indiqué d'utiliser des coupes à la paraffine ne dépassant pas l'épaisseur de 5 μ .

Même lorsque l'imprégnation argentique montre, ce qui est constant avec notre technique, l'indépendance totale des substances argyrophiles de neurones voisins, au niveau des synapses, il n'est pas possible d'affirmer qu'il n'y ait pas au delà de ce qui est teinté par l'argent, fusion et continuité des neuroplesmes non colorés. Les synapses ne sont peut-être ainsi qu'une apparence, due à l'imperfection de la technique. Cette restriction étant faite, je les considérerai pourtant comme établissant

une limite entre deux éléments nerveux voisins, mais ceci uniquement pour apporter plus de clarté dans les descriptions et sans perdre jamais de vue la remarque précédente.

Les synapses interneuronales, dans les centres nerveux, sont les unes péricellulaires et les autres interfibrillaires. Tandis que les premières, seules étudiées d'une façon générale, se montrent sous des formes assez variées de terminaisons à la surface du corps du neurone, les autres se placent dans un amas extraordinairement touffu de filaments, la plupart très fins, presque à la limite de la visibilité, qui constituent ce que S. APATHY¹ a nommé le *neuropile*.

L'extrême complication de ce feutrage a persuadé beaucoup d'observateurs, qu'il n'était autre qu'un réseau continu; H. HELD² l'a qualifié de *neurencygium* et K. BAUER³, de *syncytium pâle*. Ce dernier réticulum serait surtout visible dans la substance corticale des hémisphères cérébraux, bien que peu imprégnable par l'argent; il unirait à ce niveau tous les éléments cellulaires nerveux et névrogliaux et serait formé par un mélange de plasma glial et de neuroplesme, sans qu'on puisse distinguer entre les deux, la trace d'une limite. Dans l'épaisseur des travées de cette substance plexiforme intercellulaire, seraient contenus en nombre variable, des filaments argyrophiles, les neurofibrilles, qui formeraient également, pour K. BAUER, un réseau continu. En d'autres termes, pas plus pour HELD que pour BAUER, il n'y aurait de terminaisons libres, formant des synapses dans l'écorce cérébrale, ou d'une façon plus générale dans le neuropile des centres. Les soi-disant boutons terminaux, à la surface des corps cellulaires nerveux ou de leurs dendrites, ne seraient autres que des points nodaux au niveau desquels un réseau péricellulaire se continuerait avec le réticulum intracellulaire; il y aurait ainsi fusion de neurofibrilles d'origines différentes.

En somme, si les «réticularistes» ou partisans des réseaux interneuronaux, nient les terminaisons indépendantes dans le neuropile, les adeptes de la théorie neuronale, ou «neuronistes» n'admettent à ce niveau des extrémités libres que d'une manière théorique et sans pouvoir les démontrer avec le microscope.

Certaines conditions rares et très particulières permettent cependant de mieux discerner la structure si compliquée de cette région. Ainsi une de mes élèves, Mlle M. FOREL⁴ a spécialement étudié chez l'Homme, le neuropile du cortex cérébral, sur des fragments prélevés au voisinage de tumeurs encéphaliques. La présence d'astrocytomes amène le plus souvent la formation d'œdèmes, qui dissocient lentement le tissu nerveux et se propagent peu à peu au tissu normal. Avant

¹ S. APATHY, Mitt. zool. Stat. Neapel 12, 495 (1897).

² H. HELD, Fortschr. naturwiss. Forsch. N. F., H. 8, Berlin (1929).

³ K. BAUER, Z. Zellforsch. u. mikr. Anat. 30, 751 (1940).

⁴ M. FOREL, C. R. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève 67, 109 (1944).

¹ A. WEBER, Bull. d'Histol. appl. 23, 41 (1946).

² H. C. B. DENBER, Arch. suisses Neurol. et Psych. 54, 361 (1944).

³ A. WEBER, Bull. Histol. appl. 24, 49 (1947).

que ce phénomène ne soit par trop exagéré et qu'il aboutisse à la formation de vacuoles, il existe une phase durant laquelle on aperçoit dans le prétendu syncytium pâle de BAUER, des filaments métaterminaux pourvus sur leur trajet de fins granules et qui s'arrêtent à un granule caractérisant leur extrémité libre. D'après Mlle M. FOREL, les synapses sont réalisées dans ce neuropile par le contact, face à face, de ces minuscules grains terminaux, ou bien par l'adossement de deux fibres métaterminales dirigées en un sens opposé et qui se dépassent sur une courte distance.

Pour ce qui est des synapses péricellulaires, ou qui se placent à la surface des dendrites, non loin de leur origine sur le corps du neurone, les descriptions sont nombreuses et correspondent à des structures variées, à propos desquelles il est inutile d'entrer dans le détail; on peut les résumer en les désignant sous le nom de boutons terminaux, de massues ou *clubs*, de réseaux ou de corbeilles péricellulaires, etc. Les techniques employées sont le plus souvent responsables des différences d'aspect. Dans l'ensemble, les observateurs précédents se préoccupaient beaucoup plus de mettre en évidence la substance neurofibrillaire que d'obtenir des tissus bien fixés. Il n'est pas recommandé d'aborder la question avec la méthode du bleu de méthylène, ce colorant vital est un toxique qui irrite et déforme les fibres nerveuses et d'autre part, il est presque totalement impossible de le fixer et d'empêcher qu'il ne se dissolve lors de l'inclusion à la paraffine, seul procédé permettant l'obtention de coupes fines et sérieuses, indispensables dans l'étude des synapses centrales.

L'imprégnation des fibres nerveuses par les métaux lourds et spécialement par l'argent réduit, s'impose dans ces recherches, mais il ne faut pas se dissimuler les inconvénients de ce procédé. On arrive à rendre la réaction plus constante, en fixant par le formol, tout en dissolvant les lipides, mais il est nécessaire de ne jamais oublier que le dépôt d'argent n'est pas absolument spécifique; cependant, en examinant les coupes imprégnées par notre technique, avec la lumière polarisée, suivant les indications de CH. A. BAUD¹, il est facile de faire la distinction entre les filaments nerveux et ceux de névroglie, de réticuline ou de collagène. L'argent réduit ne décèle aussi qu'une partie du neuroplasma, celle que l'on qualifie d'argyrophile, soit comme une masse dense, étirée suivant le calibre de la fibre, ou condensée au niveau des renflements de cette dernière, masse dans laquelle les meilleures combinaisons optiques sont incapables de mettre en évidence un état fibrillaire, qui n'existe sans doute en ces endroits qu'à l'échelle infra-microscopique. C'est sous cet aspect que la substance argyrophile se montre le plus souvent dans les granules des formations terminales et dans leurs transformations, tels les anneaux épais ou rondelles, auxquels il a été fait allusion précédemment.

En étudiant récemment¹ les terminaisons sensibles des fibres du nerf trijumeau dans la dure-mère du Rat et du Cobaye adultes, j'ai constaté qu'elles possèdent toutes la même forme. Relativement épaisses et bien imprégnées par l'argent réduit, ces fibres semblent ne pas dépasser un renflement ovoïde, le plus souvent à peine plus large que la fibre et fréquemment absent; au-delà s'observent avec difficulté, même avec une bonne optique et un filtre monochromatique verdâtre, une ou deux fibrilles extraordinairement fines, longues d'environ 10 μ , parfois ramifiées, qui aboutissent à un minuscule grain noir. Chez les animaux normaux, en l'absence de toute intervention expérimentale, ces formations montrent de nombreuses variations, qui paraissent bien être en rapport avec la disparition, puis avec la reconstitution de cet appareil métaterminal.

Conservant leur argyrophilie, les grains terminaux gonflent d'abord, puis s'allongent, prenant l'aspect d'un corpuscule ovoïde ou piriforme; ils s'amincissent ensuite progressivement en leur centre et se transforment en petites rondelles, quelquefois encore attachées au filament métaterminal. Cependant le plus souvent, elles sont libres dans l'épaisseur du tissu fibreux dure-mérien, le filament qui les supporte ayant disparu par une sorte d'autolyse ou d'autotomie, comme celle qui frappe les collatérales observées par C.C. SPEIDEL; parfois il arrive que des granules jalonnent sa situation primitive.

Les rondelles ou les granules persistent souvent, alors que le filament métaterminal se reconstitue à partir de la fibre proprement dite, qui ne montre aucun indice d'altération, et le cycle recommence. Les filaments métaterminaux aboutissent à peu près au même point dans l'épaisseur de la dure-mère; avant de s'atrophier à nouveau, ils y déposent encore des rondelles. Ainsi j'en ai compté jusqu'à cinq, formant un petit amas; deux d'entre elles sont très nettes, bien imprégnées par l'argent; leur diamètre est légèrement inférieur au millième de millimètre; ce sont les plus récentes. Un autre de ces anneaux, un peu plus petit, montre plus distinctement son orifice central. L'autolyse des deux derniers est encore plus avancée; ils sont encore plus minuscules, ayant commencé à se dissoudre. Je n'ai jamais observé comme CAJAL² la phagocytose de ces granulations.

Il est impossible d'émettre une hypothèse au sujet de la durée du cycle en question. On peut cependant admettre qu'il est relativement rapide, puisque un certain nombre de ces rondelles, formées de substance argyrophile, persistent les unes à côté des autres, avant de disparaître progressivement, comme les débris de l'axone lors de la dégénérescence wallérienne. On sait en effet qu'avant de cesser d'être imprégnable par l'argent réduit, la substance neurofibrillaire reste vi-

¹ A. WEBER, C. R. Soc. Biol. Paris 142, 868 (1948); Exper. 4, 394 (1948).

² S. R. y CAJAL, loc. cit. (1907).

¹ CH. A. BAUD, Bull. Histol. appl. 25, 14 (1948).

sible sept à huit jours après que la fibre a été séparée de son centre trophique; cela peut donner une indication sur la durée de survie de ces formations.

En somme, les rondelles argyrophiles accumulées dans certains points de la dure-mère du Rat ou du Cobaye sont les témoins d'une dégénérescence cyclique de filaments métaterminaux, qui peut-être sous l'influence de variations du métabolisme de leur neurone, s'évanouissent subitement, laissant parfois à leur place de minuscules granulations.

Chez un animal adulte, en dehors de toutes conditions expérimentales, la présence de ces rondelles caractéristiques et spécialement leur accumulation au voisinage les unes des autres, indique une disparition et une reconstitution des fibrilles, à l'extrémité de l'appareil métaterminal, cycle dont la durée est vraisemblablement de quelques jours.

J'ai observé des processus analogues au niveau des synapses centrales dans l'encéphale du Poisson rouge, du Lapin et du Rat. Je ne décrirai ici ces phénomènes que chez le Lapin adulte, particulièrement dans le diencéphale.

Dans l'intention d'éviter les gros éléments nerveux polyédriques que l'on rencontre fréquemment dans d'autres régions de la substance grise et sur lesquels l'examen des synapses présente de grosses difficultés, j'ai uniquement utilisé pour ce travail le noyau antérieur du thalamus, qui est presque complètement constitué par de petites cellules nerveuses de forme sphérique et pourvues de dendrites très fins dès leur origine.

Pour étudier dans de bonnes conditions les terminaisons synaptiques à la surface du corps de ces neurones, il est nécessaire d'employer des coupes minces, dans lesquelles ne peut être utilisée que la face de la cellule la plus voisine du plan de section, séparée uniquement de lui par un intervalle de l'ordre du μ , ou d'une fraction de μ . Dans ces conditions, seules peuvent être correctement observées les régions polaires de la sphère cellulaire, l'une tournée vers l'objectif et l'autre vers le condensateur. En raison du peu d'épaisseur des coupes, 5μ , il est rarement possible, malgré la transparence du noyau vésiculeux, d'étudier les deux faces d'une cellule, sur la même section; il est donc nécessaire d'obtenir des coupes rigoureusement sériées. Quant à la région du corps neuronal intermédiaire à ces deux zones observables, elle échappe à toute investigation utile, en ce qui concerne les synapses; on ne peut y apercevoir que le profil de fibres entrant en contact avec la surface de la cellule nerveuse et qui le plus souvent se renflent légèrement à ce niveau avant de donner naissance à leurs ramifications métaterminales. C'est ce que la plupart des observateurs ont décrit sous le nom de boutons terminaux ou de «clubs», jusqu'aux recherches de M^{me} M. BARBEY-GAMPERT¹. D'autre part, si dans cette même région

équatoriale de la sphère du neurone, la coupe atteint transversalement des fibrilles nerveuses bien imprégnées, ces dernières montrent à leur surface de section des phénomènes de diffraction, qui produisent l'apparence d'un renflement, souvent décrit lui aussi comme un bouton terminal. On ne peut donc conclure de l'aspect des deux faces polaires du corps neuronal à celui de la ceinture équatoriale qui les unit tout autour de la sphère cellulaire. Evaluer ainsi que l'a fait M. L. BARR¹ par exemple, le nombre des bulbes terminaux sur les moto-neurones médullaires, d'après le calcul de leur surface et la moyenne des terminaisons nerveuses sur une unité de cette dernière, correspond à une extrapolation hasardeuse.

D'une façon presque constante, les synapses que l'on observe au contact des petites cellules nerveuses du noyau thalamique antérieur, chez le Lapin adulte, sont semblables à la disposition généralement décrite sous le nom d'appareil ou de corbeille péricellulaire. Il s'agit par conséquent de filaments nerveux très fins, étroitement appliqués sur toute la surface du corps cellulaire neuronal, parfois ramifiés ou donnant naissance près de leur extrémité à des réseaux d'une admirable ténuité. Cette structure synaptique ne correspond nullement à celle des boutons terminaux, généralement admise pour les centres cérébro-spinaux.

Dès 1942, M^{me} M. BARBEY-GAMPERT² a constaté la première, que chez le Poisson rouge, les masses considérées jusque là comme terminales, à la surface de la cellule de Mauthner, sont en réalité prolongées par des filaments extraordinairement fins, qui forment un fin réseau étroitement appliqué sur le dendrite latéral de ce neurone géant. M^{me} M. BARBEY-GAMPERT avait supposé qu'il y avait là une formation différente des réseaux de C. GOLGI³ ou de H. HELD⁴, et qui devait être rapprochée du réseau périlterminal de J. BOEKE⁵.

Sur des neurones moins volumineux, j'ai observé des faits identiques, dans les synapses à la surface des cellules pyramidales ou polymorphes dans l'écorce cérébrale humaine. Les fragments étudiés ont été prélevés en différents points du cortex des hémisphères, lors de l'extirpation de tumeurs encéphaliques. La fixation ayant été réalisée dans des conditions excellentes, j'ai pu constater que l'appareil métaterminal est représenté à la surface de ces éléments par des filaments pâles, extraordinairement fins, qui succèdent brusquement à des fibres d'épaisseur moyenne et mieux imprégnées par le dépôt d'argent réduit. Les filaments métaterminaux aboutissent à des granules ou à de petits anneaux et semblent faire partie de la trame d'un réseau péricellulaire prodigieusement fin, semblable si, ce n'est par la largeur de ses mailles, à celui décrit par

¹ M. L. BARR, J. Anat. Londres 74, 1 (1939).

² M. BARBEY-GAMPERT, C. R. Soc. Phys. et Hist. nat. Genève 59, 90 (1942).

³ C. GOLGI, Arch. ital. Biol. 15, 434 (1891).

⁴ H. HELD, Arch. Anat. und Physiol. Anat. Abt. Suppl. (1897).

⁵ J. BOEKE, Z. mikr.-anat. Forsch. 35, 551 (1934).

¹ M. BARBEY-GAMPERT, Rev. suisse Zool. 50, 1 (1943).

M^{me} M. BARBEY-GAMPERT, à la surface du dendrite latéral du neurone de Mauthner. Ces deux réticulums, celui de l'Homme, comme celui du Poisson, paraissent continus en de nombreux points avec les fibrilles de neurites voisins, également terminaux; mais ce n'est là qu'une apparence; en effet, lorsque chez l'Homme, une fibre altérée par le voisinage de la tumeur aboutit à ce réseau péricellulaire continu, des phénomènes de dégénérescence se montrent dans une zone bien limitée: l'argyrophilie y devient plus marquée et des renflements plus ou moins réguliers y apparaissent, soit aux points nodaux, soit sur les travées qui restent en continuité avec les portions saines du réseau péricellulaire métaterminal.

La délimitation très nette de ces territoires en voie d'involution indique, avec une grande précision, que même dans une formation qui semble typiquement syncytiale, l'indépendance des neurones reste complète. Le réseau en question n'enveloppe pas totalement ces cellules corticales; il présente à leur surface comme des trous, au niveau desquels les synapses sont principalement représentées par des minuscules boutons, le plus souvent situés à l'extrémité de filaments métaterminaux. Nulle part, en tous cas, on ne peut apercevoir de fusion entre les fibrilles superficielles extérieures à la cellule et celles du réseau neurofibrillaire intracellulaire, comme l'ont prétendu H. HELD et beaucoup d'autres.

Des aspects comparables à ceux décrits par M^{me} M. BARBEY-GAMPERT et par moi-même ont été également observés par N. Å. HILLARP¹ à la surface des cellules sympathiques du ganglion cervical supérieur chez le Rat, après imprégnation argentique par la méthode de BODIAN, ainsi sur les figures 17, 18 et 19, des planches 10 et 11 de son mémoire; l'auteur suédois pense y retrouver le *réticulum terminal* de PH. STÖHR²; on sait qu'à plusieurs reprises, le Neurologue de Bonn a insisté sur la nature syncytiale de cette formation. Si le réseau métaterminal peut se superposer à celui de HILLARP, il faut bien reconnaître que les observations que j'ai faites dans l'écorce cérébrale humaine contredisent les hypothèses réticularistes, pour confirmer la théorie neuronale, du moins en ce qui concerne la substance argyrophile, puisque il est bien entendu que nous ignorons ce qui en est des neuroplasmes non colorés, dont on ne peut affirmer qu'ils ne sont pas continus.

A la surface des petites cellules du noyau thalamique antérieur du Lapin, les terminaisons nerveuses sont particulièrement nettes après l'emploi du liquide S.W.³; en effet il s'agit de structures extraordinairement fines qui nécessitent une fixation parfaite. En procédant à l'examen des cellules du noyau, comme je l'ai indiqué précédemment, on aperçoit des fibres nerveuses très

minces, mais bien imprégnées, qui s'approchent du pourtour visible de la surface cellulaire. Brusquement la fibre, après avoir montré parfois un petit renflement, se transforme en un filament prodigieusement délié, à la limite de la visibilité, qui s'applique étroitement sur la membrane de la cellule nerveuse. La fibrille en question montre souvent, le long de son bref parcours, des grains minuscules et aboutit d'une façon constante à un granule de dimensions variables, mais toujours très petites. Ce mince filament demeure rectiligne ou bien quelquefois se ramifie, surtout à son extrémité; dans d'autres cas, il montre même sur son trajet, de minuscules collatérales (voir figure ci-contre, 1 et 2).

Les ramifications sont parfois exubérantes (3), mais je n'ai jamais constaté l'existence d'un réseau analogue à celui que j'ai décrit à la surface des cellules pyramidales et polymorphes de l'écorce cérébrale humaine. Dans le thalamus du Lapin, toutes ces fibrilles terminales restent indépendantes les unes des autres; bien plus, en manœuvrant avec précaution la vis micrométrique, on se rend compte de leur superposition fréquente, mais bien entendu sans trace de fusion (2 et 3).

Il arrive quelquefois qu'un de ces petits éléments thalamiques soit au contact de fibres nerveuses très minces, en grande partie parallèles, qui passent sans s'arrêter sur une des faces de la cellule accessible à l'observation (4). La question se pose alors de savoir si cette disposition correspond à l'éphapse expérimentale des Physiologistes, en permettant une transmission d'excitation à la cellule, tout le long de la fibre qui l'enserme. Cependant un fait est certain, c'est que plusieurs de ces fibres de passage possèdent de fines collatérales, terminées chacune par un granule appliqué sur la membrane de la cellule nerveuse. Du point de vue morphologique, c'est à l'extrémité de ces filaments collatéraux que se trouvent les véritables synapses; il n'est pas certain que ce soit exact pour les Physiologistes.

D'après la coupe voisine de celle qui répond à 4 dans la fig. 1, est reproduit l'aspect de l'autre face polaire du même élément. On y constate (5) un grand nombre de filaments nerveux très fins, qui embrassent la surface de la cellule, mais sans s'y arrêter et sans montrer non plus le parallélisme de ceux du côté opposé. On remarquera également le petit nombre des appareils métaterminaux, dont l'un bifurqué, l'autre simple, s'appliquant sur la membrane du neurone par trois granules; un troisième filament métaterminal, assez allongé, paraît aboutir au neuropile, en dehors du territoire cellulaire, après avoir passé au contact de la membrane neuronale, mais uniquement semble-t-il, dans cette région polaire, seule accessible à l'observation.

En somme, en ne considérant que leur structure, les terminaisons péricellulaires dans le noyau antérieur du thalamus, chez le Lapin adulte, sont identiques aux

¹ N. Å. HILLARP, Acta anat. Suppl. IV (1946).

² PH. STÖHR, Z. Anat. 104, 133 (1935).

³ A. WEBER, Bull. Histol. appl. 24, 49 (1947).

terminaisons sensibles du nerf trijumeau, que j'ai observées dans la dure-mère du Rat et du Cobaye. Dans des tissus aussi différents, la lame fibreuse de la

pachyméninge ou la substance grise cérébrale, des fibres nerveuses relativement minces et fortement argyrophiles sont brusquement prolongées par des fila-

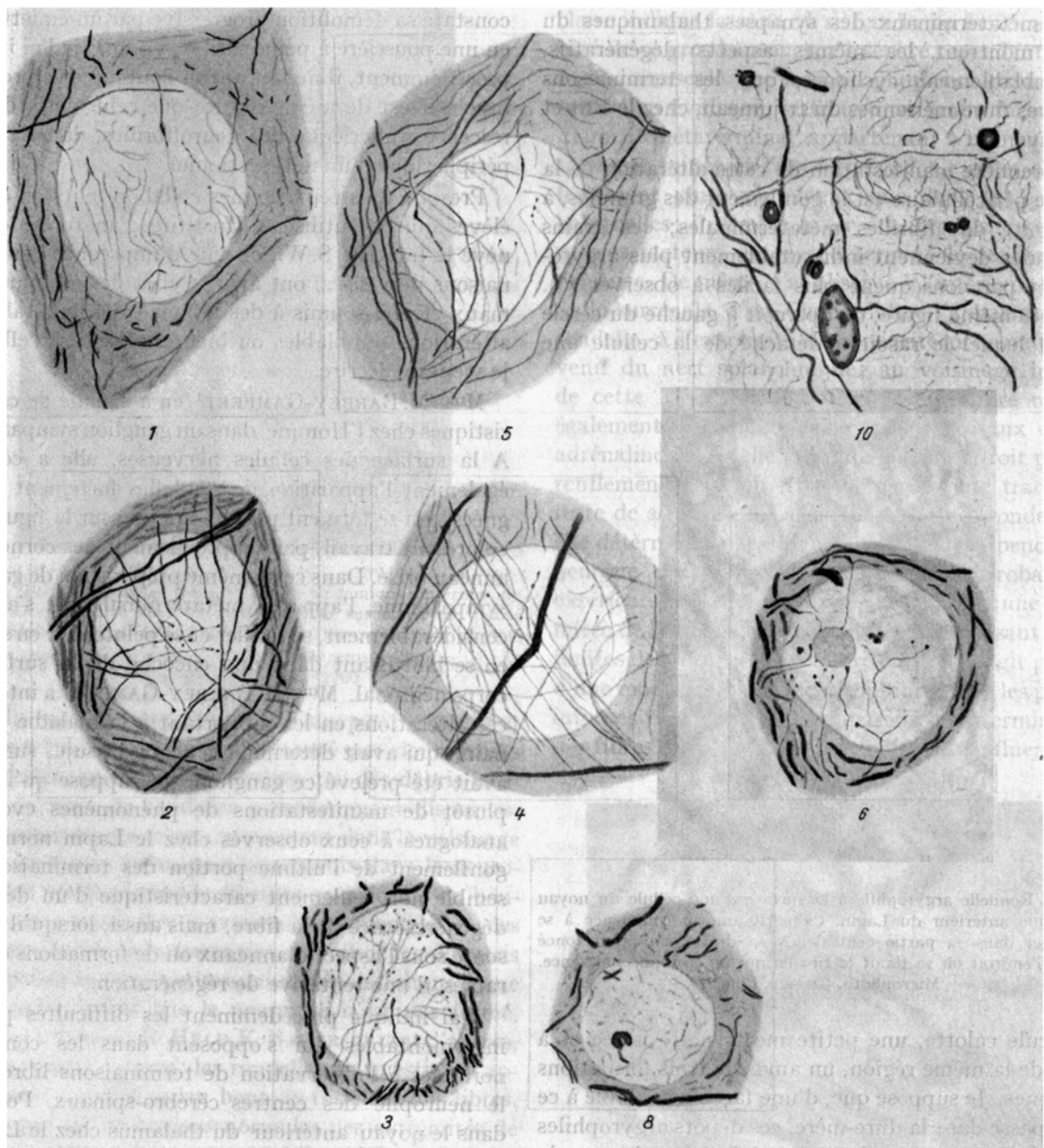


Fig. 1.

- 1 - Filaments synaptiques à la surface d'une petite cellule nerveuse sphérique du noyau thalamique antérieur du Lapin. Remarquer la continuité entre une fibre nerveuse fine et un filament métaterminal extrêmement ténu, qui aboutit à un grain minuscule. D'autres fibrilles sont bifurquées ou pourvues de courtes collatérales. Toutes les préparations figurées ici, ont été fixées avec le S. W. 24 et imprégnées à l'argent réduit. Les dessins sont faits à la chambre claire par projection sur un pupitre, avec la combinaison optique suivante: Obj. apochrom. Leitz, 2 mm, ocul. comp. 15.
- 2 - Terminaisons de fibrilles métaterminales à la surface d'une cellule du noyau thalamique. Indépendance complète des filaments.
- 3 - Fibrilles métaterminales abondamment ramifiées.
- 4 - Face supérieur d'une petite cellule sphérique du noyau thalamique antérieur chez le Lapin. Fibres fines et parallèles, passant sans s'arrêter, à la surface de la cellule, mais possédant quelques collatérales munies de granules.

- 5 - Face inférieure de la cellule reproduite sur 4. Nombreuses fibres de passage et rares terminaisons.
- 6 - Petite cellule nerveuse dont le rasoir a détaché une minuscule calotte. Les fibrilles formant synapse montrent toutes un gonflement de leur grain terminal. Des débris argyrophiles isolés se trouvent dans leur voisinage.
- 7 - Formation d'une rondelle par rapprochement des cornes d'un croissant argyrophile; la fibrille qui le porte est gonflée et va disparaître.
- 8 - Rondelles argyrophiles dans le neuropile du thalamus. On en voit deux groupes jumeaux; deux autres sont encore rattachées à leur fibrille; celle de droite montre un centre clair et non perforé. Remarquer dans le haut du dessin deux bouclettes très fines, qui représentent peut-être le premier stade de la formation des rondelles.

(Grossissement $\times 2875$. Réduction au clichage $\frac{1}{3}$).

ments peu imprégnés par l'argent, extraordinairement fins, à la limite de la visibilité et qui ne sont observables que grâce à une optique apochromatique excellente et à des filtres appropriés. Or, chose étrange, les filaments métaterminaux des synapses thalamiques du Lapin montrent les mêmes aspects dégénératifs, vraisemblablement cycliques, que les terminaisons sensibles dure-mériennes du trijumeau, chez le Rat et le Cobaye.

La première manifestation de cette altération de la synapse péricellulaire est le gonflement des granules, à l'extrémité des fibrilles métaterminales; ces grains minuscules deviennent indiscutablement plus argyrophiles et par conséquent plus faciles à observer (6). Sur cette même figure, on aperçoit à gauche du cercle suivant lequel le rasoir a détaché de la cellule une

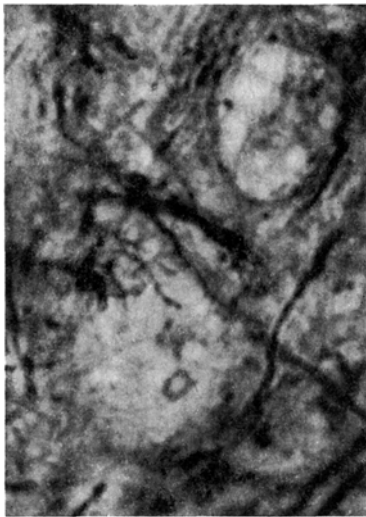


Fig. 2. — Rondelle argyrophile à la surface d'une cellule du noyau thalamique antérieur du Lapin. Ce petit anneau commence à se désagréger dans sa partie centrale. A sa droite, un point foncé marque l'endroit où se fixait la fibrille qui lui a donné naissance. Microphoto. Gross. $\times 1900$.

minuscule calotte, une petite motte noire isolée et à droite de la même région, un amas de trois formations identiques. Je suppose que, d'une façon semblable à ce qui se passe dans la dure-mère, ces dépôts argyrophiles ne sont autres que des fragments laissés en place après la disparition de la fibrille, qu'ils terminaient à l'état normal, sous la forme de granule. Il se pourrait aussi que ce soient les résidus de rondelles arrivées à un des derniers degrés de l'autolyse.

En effet, dans certaines régions très localisées et de peu d'étendue, dans ce noyau thalamique du Lapin, se constate l'existence de rondelles dégénératives, très caractéristiques, au contact de la surface des cellules nerveuses (fig. 2). Il est inutile d'insister à nouveau sur le fait que ces formations correspondent toujours à l'altération de filaments métaterminaux. Parfois, il est possible d'assister à la formation d'une de ces rondelles, par la soudure des deux pointes d'un croissant épais

(8); le plus souvent, elles semblent résulter de la perforation d'une sphérule argyrophile. Ultérieurement, elles subissent une véritable autolyse qui paraît débuter dans la partie centrale du petit anneau, où l'on constate sa démolition progressive par un émiettement en une poussière à peine visible. Comme je l'ai indiqué précédemment, il ne fait aucun doute que ce processus involutif est de même nature que celui de la dégénérescence wallérienne des neurofibrilles, dans la partie périphérique d'un nerf sectionné.

Presque tous ceux de mes collaborateurs ou de mes élèves qui ont utilisé à l'Institut d'anatomie de Genève le fixateur S.W., en vue d'imprégner des terminaisons nerveuses, ont aperçu chez des animaux normaux et non soumis à des lésions expérimentales, des altérations semblables ou bien analogues à celles que je viens de décrire.

M^{me} M. BARBEY-GAMPERT¹ en a signalé de caractéristiques chez l'Homme, dans un ganglion sympathique. A la surface des cellules nerveuses, elle a constaté également l'apparition de rondelles fortement imprégnées, qui se forment parfois, comme sur la figure 1 de ce présent travail, par rapprochement des cornes d'un anneau brisé. Dans cette même préparation de ganglion sympathique, l'appareil métaterminal peut s'allonger considérablement, se renfler et se pelotonner en spirale, en se blottissant dans une encoche de la surface du corps neuronal. M^{me} M. BARBEY-GAMPERT a interprété ces altérations en les rapportant à la maladie pulmonaire, qui avait déterminé la mort du sujet sur lequel avait été prélevé ce ganglion. Je suppose qu'il s'agit plutôt de manifestations de phénomènes cycliques, analogues à ceux observés chez le Lapin normal. Le gonflement de l'ultime portion des terminaisons me semble non seulement caractéristique d'un début de dégénérescence de la fibre, mais aussi, lorsqu'il se présente sous l'aspect d'anneaux ou de formations comparables, d'une tentative de régénération.

J'ai indiqué précédemment les difficultés presque insurmontables qui s'opposent dans les conditions normales à l'observation de terminaisons libres dans le neuropile des centres cérébro-spinaux. Pourtant, dans le noyau antérieur du thalamus chez le Lapin, il est également possible de trouver dans la partie fibrillaire de la substance grise, des rondelles semblables à celles rencontrées à la surface des petites cellules nerveuses sphériques. Il est curieux de constater que ces manifestations dégénératives se groupent dans les mêmes petits îlots assez bien limités, où l'on peut voir à la fois ces anneaux épais sur les cellules nerveuses et dans le neuropile (fig. 3). Dans ce dernier, les rondelles sont parfois très abondantes; dans une zone très limitée, 10 dans la fig. 1 permet d'en apercevoir sept, dont deux couples, provenant sans doute de la transformation cyclique d'une unique fibrille. Dans cette même figure,

¹ M. BARBEY-GAMPERT, Acta anat. 4, 5 (1947-48).

deux des rondelles, dont la plus volumineuse, sont encore rattachées à leur fibrille originelle. A gauche et en haut (10), la fibre très mince porteuse de la



Fig. 3. – Ilot de rondelles dans le noyau thalamique antérieur du Lapin. Deux d'entre elles se trouvent à la surface d'une petite cellule nerveuse, dans le bas de la figure; les autres sont dans le neuropile, de part et d'autre d'une grosse fibre.
Microphoto, Gross. $\times 1900$.

rondelle montre tout près d'elle un petit granule et l'anneau lui-même semble surmonté par deux grains minuscules, qui ne sont peut-être que des débris indiquant la trace de rondelles précédemment disparues. Chose intéressante, c'est uniquement dans le voisinage de ces anneaux qu'on peut apercevoir dans le neuropile, des terminaisons de fibrilles sous forme de bouclettes très fines; il y a vraisemblablement là un des premiers stades de la formation des rondelles. En tous cas la présence de ces petits anneaux épais indique d'une façon indiscutable que le neuropile n'est pas formé, comme l'affirment H. HELD, K. BAUER, et tant d'autres, par un réseau continu; les rondelles en question n'apparaissent en effet qu'au bout de terminaisons libres.

Puisque ces altérations normales des extrémités de fibrilles se rencontrent par petits îlots, à la surface des cellules nerveuses ou dans le neuropile voisin, il est permis de se demander si ces modifications vraisemblablement cycliques, comme dans la dure-mère des Rongeurs, ne seraient pas dues à l'apparition dans des zones limitées, de substances morphologiquement synaptolytiques.

La questions se pose également de savoir quelle est la nature des fibres à l'extrémité desquelles apparaissent ces rondelles dégénératives. Un hasard heureux m'a permis de constater la formation de l'une d'entre elles, encore attachée à l'un des courts dendrites d'une cellule nerveuse, dans la substance intermédiaire, ou commissure grise dorsale, de la moelle épinière d'un

Lapin adulte. Sur la microphotographie de la fig. 4, on distingue très bien le double contour du dendrite, à l'extrémité duquel s'aperçoit le renflement ovoïde, très imprégné par l'argent, mais dont la partie centrale plus claire indique la zone où se fera la perforation. Tout à côté de ce gros bouton, mais séparé cependant par une fente minuscule que la microphoto est impuissante à mettre en évidence, se trouve un grain au bout d'un filament métaterminal, appartenant à un neurite relativement mince et bien imprégné. Ce grain est manifestement plus volumineux que dans les conditions habituelles; il semble avoir été impressionné par les mêmes facteurs qui ont déterminé le renflement du dendrite. De même, j'ai observé à l'intérieur de la médullo-surrénale d'un Chat adulte, l'apparition d'une rondelle, à l'extrémité d'un neurite préganglionnaire, venu du nerf splanchnique; au voisinage immédiat de cette formation, passe une autre fibre nerveuse, également préganglionnaire et destinée aux éléments adrénalinogènes; elle présente en cet endroit précis un renflement dont on ne retrouve aucune trace sur le reste de son trajet. La naissance de ces rondelles est-elle déterminée par des facteurs sous la dépendance du neurone qui les porte, ou bien plus probablement extérieurs à ce dernier et répandus dans une zone limitée de la substance grise centrale, dépassant ainsi les limites des terminaisons intéressées? Il s'agit peut-être d'une modification locale d'équilibre entre les pressions internes et externes des appareils métaterminaux ou des fibres nerveuses. La possibilité de l'influence de la



Fig. 4. – Microphoto résultant de la superposition de deux films correspondant à deux plans différents de la mise au point dans une même préparation. Petite cellule nerveuse de la substance grise intermédiaire, dans la région dorsale d'une moelle épinière de Lapin adulte. Au-dessous et à droite du noyau de la cellule, se voit le double contour d'un petit dendrite, qui aboutit à un renflement ovoïde, à centre clair. Formant synapse avec lui, un granule renflé à l'extrémité d'un filament métaterminal. Microphoto, Gross. $\times 2500$.

cellule nerveuse sur ces phénomènes a déjà été évoquée au début de ce travail et sera encore envisagée plus loin.

On peut aussi se demander si le gonflement des granules terminaux et l'apparition puis la libération des rondelles sont la seule manifestation d'altération cyclique des formations métaterminales. En de nombreuses régions, mes collaborateurs et moi-même avons observé des prolongements nerveux, le plus souvent sensitifs, où l'appareil métaterminal est représenté par une fine bouclette traversée par des filaments extraordinairement ténus, figurant ainsi une minuscule raquette; aux points nodaux de son treillage, ou bien aux endroits où il se fixe sur la bouclette, se remarquent des granules. Il arrive fréquemment que cet ensemble devienne presque invisible, tant les filaments sont grêles, tandis que les granules gonflent légèrement (H. C. B. DENBER, 1944, *loc. cit.*), puis le treillage et la bouclette disparaissent, laissant ainsi à leur place un semis de granulations argyrophiles. Il n'est pas rare d'observer ces sortes de constellations microscopiques et de trouver dans la même région d'une coupe un nombre de grains imprégnés par l'argent dépassant celui généralement reconnu dans les appareils métaterminaux. Je suppose donc qu'il s'agit là encore du résultat de phénomènes cycliques; après s'être désagrégés, les appareils métaterminaux en forme de raquette se reconstitueraient à leur emplacement primitif et sèmeraient ainsi à nouveau des granules capables de persister un certain temps.

L'analogie de tous ces faits avec ceux que j'ai observés dans les méninges, du Rat et du Cobaye est telle que je reste persuadé de la possibilité de modifications cycliques dans l'ensemble des appareils métaterminaux, c'est-à-dire dans cette partie des terminaisons nerveuses qui échappe le plus souvent aux observateurs, parce qu'elle n'est visible qu'avec une excellente fixation et une optique très puissante. Dans le cerveau du Poisson rouge, aussi bien que dans de nombreux tissus de Mammifères: centres nerveux, ganglions sympathiques, dure-mère, médullo-surrénale, j'ai vérifié l'apparition de rondelles ou de semis de granulations argyrophiles, qui sont les meilleurs témoins de ces phénomènes périodiques. Ainsi les synapses ou points de contact des fibres nerveuses ne doivent plus être considérés comme définitivement fixés, dès que le corps de l'animal a atteint son état adulte, ainsi que le serait une bonne installation électrique. A ses deux extrémités, l'une la plus volumineuse, le corps cellulaire, l'autre la plus fine, l'appareil métaterminal, le neurone manifeste des phénomènes vitaux qui se traduisent par des changements continuels. J'ai déjà exposé les modifications peut-être périodiques des neurofibrilles intracellulaires¹; en ce qui concerne l'appareil métaterminal, les aspects observés correspon-

dent également à un cycle qui se renouvelle, sans qu'il soit possible d'en évaluer avec précision la période, ou la coïncidence avec celui de la cellule.

En étudiant les synapses sur les moto-neurones spinaux du Chat, M. L. BARR (1939, *loc. cit.*) a remarqué combien certains boutons terminaux plus volumineux que les autres, paraissaient altérés; il a supposé qu'il y avait peut-être là une manifestation d'une activité fonctionnelle ou bien que ces terminaisons appartenaient à des neurites provenant de cellules où s'observe, à l'état normal, une véritable chromatolyse. BARR a donc eu également l'intuition de l'existence de processus d'altération des cellules et de leurs terminaisons, dans des conditions habituelles, en dehors de toute intervention expérimentale, ou d'influence pathologique; mais il n'a pas supposé qu'il pouvait se trouver là un phénomène cyclique.

Il est permis de se demander maintenant quelles sont les réactions physiologiques qui correspondent à ces manifestations de nature périodique. Il s'agit en somme d'une dégénérescence partielle de la terminaison nerveuse, suivie de la régénération de l'extrémité libre dans les tissus, ou qui forme synapse avec un autre neurone ou bien avec des éléments très différenciés. Il est donc nécessaire de se rendre compte de ce qui se passe lors de la dégénérescence ou de la régénération des fibres nerveuses soumises à un examen concernant leurs fonctions.

De nombreuses observations ont permis à F. DE CASTRO¹ d'affirmer que, dans le système nerveux périphérique, les dégénérescences de nature morphologique ou physiologique sont concomitantes. De même J. TITECA² constate que la transmission neuro-musculaire, lors de la dégénérescence wallérienne, s'arrête avant que la conduction cesse dans la fibre motrice, mais dès que sa terminaison est altérée. Au niveau de ces mêmes plaques, après section du nerf, l'influx ne passe plus sitôt que les filaments terminaux montrent des signes de désintégration (N. Å. HILLARP, 1946, *loc. cit.*).

Lorsque la régénération se produit, la plaque motrice offre d'abord une structure compliquée, à cause de l'exubérance des ramifications nerveuses. Les mouvements volontaires redeviennent alors possibles, mais sans aucune coordination. Ce n'est que plusieurs mois plus tard que la motilité est à nouveau normale, dès que les fibrilles en surnombre ont disparu (J. BOEKE et G. C. HERINGA³, J. BOEKE⁴).

Dans le cours du développement des Mammifères, des terminaisons motrices non différenciées peuvent entrer en contact avec les fibres striées des muscles respiratoires squelettiques; l'influx nerveux est déjà

¹ F. DE CASTRO, Trab. Lab. Investig. biol. Univ. Madrid 26, 357 (1929-30).

² J. TITECA, Arch. int. Physiol. 41, 1 (1935).

³ J. BOEKE et G. C. HERINGA, Proc. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 27, 812 (1924).

⁴ J. BOEKE, Brain 44, 1 (1921).

¹ A. WEBER, C. R. Soc. Biol. Paris 141, 683 (1947).

capable de les exciter, mais les contractions rythmiques sont saccadées (L. M. DICKSON¹).

Des observations analogues ont été faites sur des terminaisons sensibles; tant que les fibres nerveuses cutanées, par exemple, ne sont pas totalement reconstituées après leur section, seule la sensibilité protopathique réparaît (J. BOEKE et G. C. HERINGA, 1924, *loc. cit.*).

Dans de nombreux cas d'altérations pathologiques ou expérimentales du système nerveux périphérique, les caractères de la sensibilité algique cutanée sont profondément modifiés. Cela correspond toujours à une disposition anormale des terminaisons de fibres nerveuses; ainsi dans la régénération de ces dernières, la présence à leur extrémité, de cônes de croissance s'accompagne toujours d'un phénomène douloureux insupportable, à la suite d'une légère piqûre par une pointe d'épingle (G. WEDDEL, D. C. SINCLAIR et W. H. FEINDELL²).

De même dans les anastomoses croisées, les synapses formées dans les ganglions de la chaîne sympathique, entre les fibres de nerfs somatiques et les cellules ner-

veuses, ne deviennent fonctionnelles que lorsqu'elles sont capables d'acquiescer leurs aspects normaux (N. Å. HILLARP, 1946, *loc. cit.*).

Par analogie, il est bien permis de supposer que les altérations très vraisemblablement cycliques, groupées en petits îlots et observables dans le noyau thalamique antérieur du Lapin, aussi bien au niveau des synapses péricellulaires que de celles du neuropile, correspondent soit à une modification de l'influx nerveux, soit même à l'interruption de sa transmission.

Summary

In the tissues of animals of normal appearance belonging to very different classes of vertebrates, both fishes and mammals, I have observed destructive phenomena in the finest neural terminations, the metaterminal apparatus. These phenomena are manifested through the production of tiny accumulations of a silver-staining substance, or rather by the formation of a tiny round plaque (rondelle) characteristic of an abortive regeneration.

In the anterior nucleus of the thalamus of the adult rabbit, these processes are localized in minute islets, within which they can be observed equally well on the pericellular terminations and on the terminations of the neuropil.

When these synaptic alterations are at their maximum, the nervous impulses are without, profoundly modified, or even interrupted.

¹ L. M. DICKSON, J. Anatomy, Londres 74, 268 (1939-40).

² G. WEDDEL, D. C. SINCLAIR et W. H. FEINDELL, J. Neurophysiol. 11, 99 (1948).

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Macrozamin, a Toxic Nitrogen-containing Primeveroside

Macrozamin, the constituent responsible for the toxicity of *Macrozamia spiralis* to sheep, cattle and humans was first isolated by COOPER¹. In work described recently² we have obtained macrozamin from the Western Australian plant *M. RIEDLEI*, and have shown it to have the molecular formula $C_{13}H_{24}O_{11}N_2$. The molecule contains a primeverosyl (6- β -D-xylosido-D-glucosyl) residue, the remaining fragment, $C_2H_5O_2N_2$, being uniquely attached to the glycosidic centre of the glucose unit. Acetylation of macrozamin gives a hexaacetate in which all acetyl groups are attached to the disaccharide component. We wish here to give a preliminary account of some properties of macrozamin which are pertinent to the structure of the hypothetical

aglycone, $C_2H_5O_2N_2$, which must contain a double bond or a cyclic system.

Macrozamin shows no specific absorption in the ultraviolet above 2200 Å, is devoid of markedly acidic or basic functions, and is not affected by nitrous acid or by 5% hydrogen peroxide. Its hexaacetate is unaffected by treatment with ethereal diazomethane, bromine in chloroform, or methyl iodide. The glycosidic link in macrozamin is broken, and the sugar component set free under relatively mild conditions by three classes of reagent; aqueous acids and alkalis, and certain reducing agents. It has not been possible to isolate the aglycone portion intact by the use of any of these reagents; although macrozamin itself is stable at 100° alone and in neutral aqueous solution, its aglycone is an unstable entity, which breaks down into small fragments immediately on liberation. Nor have any reagents so far been found which are capable of modifying the structure of the aglycone without causing its separation from the sugar residue and subsequent decomposition; the

¹ J. M. COOPER, Proc. Roy. Soc. New South Wales 74, 450 (1941).

² B. LYTGOE and N. V. RIGGS, J. Chem. Soc., in the press.