

# EMBRIOLOGIA

## DEL FOL·LICLE DE GRAAF

per

LLUÍS G. GUILERA

La immensa majoria d'experimentadors que s'han ocupat de histofisiologia genital, i la quasi totalitat d'embriòlegs, històlegs i anatòmics, accepten com a un fet cert, i ja no subjecte a discussió, l'origen i naturalesa epitelial de la granulosa i conjuntiu de la teca (von Baer, Bischoff, Pflüger, Waldeyer, His, Paladino, Sobotta, Duval, Cajal, Hertwig, Prenant, etc.).

Aquests i molts altres autors la sola enumeració dels quals ocuparia diverses pàgines, admeten que les cèl·lules procedents de l'epiteli celòmic, que constitueixen els anomenats cordons de Pflüger, són isolades pel teixit conjuntiu de l'estroma en grups de diversos elements, un dels quals, convertit en òvul, té al seu servei els altres, talment com satèlits. Amb aquests es forma després la granulosa, denominada per això correntment *epiteli follicular*.

L'opinió de Waldeyer (1) difereix solament de la de Pflüger en això, que mentre aquest sosté que els cordons

---

(1) WALDEYER: *Eierstock und Ei*. Leipzig, 1870.

que porten els seu nom (1) estàn constituïts per cèl·lules d'identica naturalesa (capaces totes elles de transformar-se en òvuls, encara que moltes no s'hi transformin i quedin convertides en cèl·lules de la granulosa), Waldeyer afirma que en els cordons de Pflüger s'hi troben dues classes de cèl·lules existents ja, ben diferenciades, en l'epiteli celòmic. En efecte: Waldeyer descriu en el dit epiteli unes cèl·lules cilíndriques, amb nucli en bastonet fortament cromàtic i unes altres, més voluminoses, el nucli de les quals, esfèric i clar, presenta en son interior nombroses granulacions. Aquestes últimes cèl·lules, que es troben en un principi en ambdós sexes, serien segons l'autor, els futurs òvuls (denominant-les per això *òvuls primordials*), en tant que els altres elements constituïrien les cèl·lules fol·liculars.

Resulta, doncs, que encara que existeixin algunes discrepàncies en qüestions de detall, per aquests autors i els que els segueixen, la *granulosa* i l'*òvul procedeixen de l'epiteli celòmic*, mentre que *tots els altres elements del parenquima ovàric han d'ésser considerats com a elements conjuntius*. Aquesta és l'opinió general i quasi dogmàtica.

Alguns investigadors, no obstant, l'han discutida i rebutjada. Kölliker, en son *Traité d'Embriologie*, sosté: 1.<sup>er</sup>, que les cèl·lules de la membrana granulosa són produïdes pels cordons medul·lars; 2.<sup>on</sup>, que aquests, per multiplicació constant dels seus elements, arriben a assolir els òvuls més superficials i a rodejar-los de cèl·lules, i 3.<sup>er</sup>, que els gèrmens de l'òvul i de la granulosa són de diferent origen. Kölliker creu que els cordons medul·lars procedeixen del ronyó primitiu o cos de Wolff.

---

1) Els cordons cel·lulars descrits per aquest autor en 1863, ja havien estat esmentats per Valentin en un treball publicat en els *Archives de Müller*, i per Billroth en 1856.

Afirma doncs l'autor esmentat, en ses conclusions, l'origen diferent de l'òvul i de la granulosa, doctrina per tant oposada a la de Pflüger i Waldeyer, i, sobretot, a la de Cadiat (1), qui arriba a acceptar que la granulosa i l'òvul procedeixen de la segmentació dels òvuls primordials, els quals denomina *ovoblastos*.

Foulis (2) sosté com Pflüger que totes les cèl·lules que procedeixen de l'epiteli germinatiu són susceptibles de transformar-se en òvuls, i accepta, endemés, que la membrana granulosa del fol·licle és constituïda per cèl·lules conjuntives fusiformes de l'estroma ovàric, opinió ja sostinguda per His i a la qual posteriorment s'ha adherit Gastel (3). Les opinions de His, Kölliker i Foulis no han estat, en general, acceptades, i la doctrina clàssica de Pflüger i Waldeyer és la que ha dominat i domina actualment, essent com havem dit, l'admesa pels grans mestres de l'Embriologia i de la Histologia.

Atenint-nos a aquesta doctrina, resulta que la granulosa i teca són de diferent origen, epitelial aquella, com l'òvul, i conjuntiu aquesta, mentre que, segons l'opinió dels dissidents abans esmentats, la granulosa i la teca són conjuntives i procedeixen de l'estroma, i únicament l'òvul resulta ésser de naturalesa epitelial.

Hi ha encara, però, respecte a la naturalesa de la granulosa i teca, altres doctrines. Van der Stricht (4) i Sandes consideren que les cèl·lules intersticials de la teca procedeixen de les epitelials de la granulosa dels fol·licles atrè-

(1) CADIAT: *Anatomie général*; t. II, 1881.

(2) FOULIS: *Quartely Journal of Micros. Science*. 1876.

(3) GASTEL: «Contribution a l'étude du Follicule de De Graaf et des corps jaunes». *Thèse de Paris*, n.º 106, 1891.

(4) VAN DER STRICHT: «Sur les proce us de l'excrétion des glandes endocr.: Le corps jaune et la glande interstitielle de l'ovaire». *Arch. de Biol.*, t. XXVII, 1912.

sics i Wallart (1), fundant-se en la semblança que les cèl·lules del cos groc procedents per ell de la granulosa, ofereixen amb les de la glàndula intersticial, creu que unes altres tenen idèntic origen embriològic, sense precisar quin.

Lane Claypon (2) és més explícit i admet que els elements intersticials procedeixen, com els de la granulosa, de l'epiteli germinatiu, acceptant per tant, que les grans cèl·lules intersticials de la teca són elements epiteliais embrionàriament inclosos a l'estrema de la dita coberta fol·licular.

P. Domingo i S. Vilaseca, del Lab. de Obst. de la Facultat de Medicina de Barcelona (3), creuen que les cèl·lules dels cordons de Pflüger són en realitat elements indiferenciats, a pesar d'acceptar els autors que procedeixen de l'*epiteli celòmic* i d'atribuir-los un «tipus epitelial». D'aquests elements indiferents procedirien, segons ells, d'òvul, la granulosa, part de les cèl·lules intersticials, part de la teca i del cos groc a son degut temps».

Nosaltres intentàrem resoldre el debatut extrem de la *naturalesa histològica del cos groc*, però convençuts que això no era pas possible sense conèixer abans, d'una manera certa, la característica histogènica de la granulosa i de la teca, vam procedir prèviament a la *Revisió embriològica del fol·licle de De Graaf*, tenint avui la satisfacció de oferir a la SOCIETAT DE BIOLOGIA els resultats obtinguts.

---

(1) WALLART: «Untersuchungen über das Corpus Luteum und die interslitielle, etc.». Zeitschrift. f. Geburstülfe, 1908, t. LXIII.

(2) LANE CLAYPON: «On the Origin and Life History of the Interstitial Cells in the Ovary of the Rabbit». Proc. Roy. Soc. London. B. Vol. LXXVII, 1905.

(3) P. DOMINGO i S. VILASECA: «Sobre la histogènesi de la glàndu'a genita'. Treballs de la Soc. de Bio., Barcelona, 1919.



## MATERIAL I TÈCNICA

Per al nostre objecte ens havem servit de dues sèries completes d'embrions de vaca, des de dos mesos a terme, repetint endemés, l'estudi, en exemplars solts pertanyents a diversos estats evolutius. Havem utilitzat també algunes preparacions d'embrions humans d'un, dos, sis, set i nou mesos, pertanyents al Laboratori de Obstetrícia del Professor Nubiola, de Barcelona, així com altres, també d'embriologia humana, de la nostra col·lecció.

Havem escollit embrions de vaca, per diverses raons: 1.<sup>a</sup>, per la llarga duració dels prenys (9-10 mesos), que permet seguir còmodament el procés organogènic; 2.<sup>a</sup>, per la gran magnitud dels embrions i, per tant, dels ovaris; 3.<sup>a</sup>, per la major facilitat de reconèixer prèviament el sexe; i 4.<sup>a</sup>, per la relativa abundó del dit material en els escorxadors.

Deixat llarg temps el material en formol al 10 per 100, fou tallat per congelació i tenyits els talls pels mètodes tano-argent-àurics d'Achúcarro-Del Río, i darrerament, pel del carbonat d'argent d'aquest últim històleg, i a les excel·lències d'aquests mètodes i no als nostres mèrits atribuïm la remarcable perfecció i claredat dels preparats obtinguts.

En efecte: el problema consistia a averiguar la naturalesa dels elements que constitueixen el fol·licle precisament quan es reuneixen per formar-lo i no quan ja han sofert modificacions estructurals notables que els desfiguren, tal com succeeix en l'ovari adult. Mes per això lluitàvem amb la dificultat d'ésser en la època embrionària tan poc precisos els caràcters citològics, que la diferenciació cel·lular, d'emprar els mètodes de coloració corrents, es fa extraordinàriament difícil, si no impossible. Importava doncs utilitzar un mètode que fes resaltar de la manera

més clara i distinta possible, les febles característiques diferencials de les cèl·lules dels teixits que intervenen en la constitució del fol·licle i per això ens decidírem a emprar els esmentats procediments d'Achúcarro-Del Río, que si bé resulten de penosa aplicació als estudis embriològics d'aquesta naturalesa ens han permès, per la seva finíssima selecció i previ un llarg entrenament en la lectura de les preparacions obtingudes, discernir la naturalesa epitelial o connectiva de cada element, sigui allà on sigui que es trobi situat. Unicament en alguns casos especials ens havem servit dels procediments corrents de la hematoxilina-eosina i de la fèrrica de Heidenhein.

Tal volta hauríem fracassat en la nostra empresa si no haguéssim comptat amb l'ajuda del Dr. Del Río-Hortega, qui (durant el temps que, prèvia l'autorització del mestre Ramon i Cajal, treballàrem al seu costat) fou per a nosaltres no sols un afectuós mestre sinó un insubstituïble col·laborador.

#### HISTOGÈNESI DEL FOL·LICLE DE DE GRAAF

La glàndula genital, mascle o femella, es constitueix a despeses d'un procés d'englobament de certes cèl·lules celòmiques pel teixit conjuntiu. Les cèl·lules incloses poden estar disposades segons formes diverses en l'espessor de dit teixit, depenent de la seva ordenació el sexe de l'ésser futur. El dispositiu característic de la glàndula genital femella és el denominat «fol·licle primordial» que es constitueix així:

*Primer mes.* — L'epiteli celòmic de l'eminència urogenital consta en un principi, com en la restant superfície del celoma, d'una sola capa de cèl·lules cúbiques o aplanades, i així persisteix fins a finals d'aquest mes. Llavors, en el vessant intern de la dita prominència, estesa des del

cim a l'arrel del mesenteri, comença l'epiteli a fer-se multiestratificat, en tant que el de l'altra meitat persisteix indiferent.

A la pluriestratificació segueix la penetració de les masses epiteliales neoformades en el mesenquima, i allà on es realitza aquesta penetració, comença a aparèixer, fent relleu en el celoma, una llarga estria longitudinalment disposada: l'*estria germinativa*, recoberta per l'epiteli del mateix nom.

*Segon mes.* — L'epiteli germinatiu, les cèl·lules dels brots penetrants i l'estroma wolffià, proliferen abundantíssimament, la qual cosa dóna per resultat que el relleu constituït per l'estria germinativa vagi accentuant-se cada vegada més (fig. 1). La barreja dels elements epiteliales i conjuntius és complerta per tota la superfície de l'estria, encara que predominant enormement a aquest nivell les cèl·lules epiteliales. No és cert, doncs, que el teixit connectiu sigui *rebutjat* per la proliferació celòmica; el cert és que aquest teixit es *deixa penetrar* pels acúmuls de cèl·lules epiteliales, a la vegada que penetra a través de les dites cèl·lules sense perdre mai el contacte amb la superfície del celoma.

Tant els elements epiteliales com els conjuntius, són petits, amb escàs protoplasma i nucli arrodonit, tal com correspon a elements joves i embrionaris que, tot just constituïts, tornen a entrar en divisió, i, com per altra part, l'estriació conjuntiva a penes si s'inicia, resulta que és gairebé impossible precisar, pels seus sols caràcters, quin és l'origen, epitelial o conjuntiu, d'un element donat (1).

Pot, no obstant, afirmar-se, que les cèl·lules epiteliales

---

(1) No parlem aquí de les escasses cèl·lules epiteliales que, adquirint una diferenciació prec̄, es distingeixen fàcilment de les que les rodegen. Dites cèl·lules han estat designades per alguns amb el nom de *cèl·lules genitals*, en oposició a ses germanes encara no diferenciades que reben el nom de *genitaloides*.



ofereixen un nucli quelcom més gros i més esfèric, i que es troben agrupades en amples columnes, separades les unes de les altres per prims embans conjuntius les cèl·lules dels quals ofereixen un nucli més allargat.

De la diferent ordenació adoptada per les cèl·lules epitelials respecte al teixit conjuntiu depèn, com havem dit, el sexe de l'ésser futur. La presència d'una groixuda *albugínea* subcelòmica que impedeix la penetració de nous brots epitelials, i l'existència de grosses columnes d'aquests elements, anastomosades i confluents en la «Reteblastem», indiquen el caràcter mascle de la glàndula.

*Tercer mes.* — La glàndula genital té uns quatre mil·límetres de llarg per dos d'ample, descomptant el pedicle. La intussuscepció de nous elements conjuntius i epitelials per tot el vol de l'estria junt amb la desproporció entre el ràpid creixement del cos i el de la zona germinativa, fa que aquesta vagi adquirint un dispositiu globulós. La seva posició també es modifica, encara que a poc a poc, en el sentit de convertir-se en transversal la dimensió longitudinal de la glàndula germinativa.

La proliferació epitelial i conjuntiva continua, i com que la estriació fibril·lar és ja evident, és possible distingir en la glàndula genital dues porcions: una de cortical, en la qual existeixen barrejades, en la forma que descriurem, les cèl·lules epitelials i les conjuntives amb gran predomini d'aquelles, i altre medul·lar, formada exclusivament per cèl·lules de l'estroma i substància fonamental. Constitueix la faixa cortical, aproximadament, el terç de l'amplada de la glàndula germinal, i des de la perifèrie a la substància medul·lar s'hi troba el següent:

L'*epiteli celòmic* està en repòs en uns punts i en proliferació en altres. En els primers s'observa per dessota l'epiteli cúbic o aplanat del celoma, una evident capa conjuntiva, ja reduïda a una filera de cèl·lules fusiformes, ja



constituïdes per una faixa estriada, que ve a representar provisionalment l'albugínea, i que està constituïda per la fusió dels embans conjuntius que des de la zona medul·lar assoleixen la perifèria i que doblgant-se formen visibles arcades per sota de l'epiteli.

Aquesta capa és enfonsada momentàniament per les cèl·lules celòmiques allà on l'epiteli, que adquireix un tipus prismàtic, es troba en proliferació enèrgica; però, fins en aquests indrets és possible observar entre els grups de cèl·lules epitelials procedents i situades en immediat contacte amb el celoma, la presència d'elements fusiformes i de nucli allargat que, en acabar el brot proliferatiu, arriben fins a l'epiteli, per dessota del qual constitueixen una nova i passatgera albugínea. Per aquest mecanisme van essent englobats pel teixit conjuntiu de l'estroma, en els períodes de repòs, els acúmul cel·lulars produïts pels nous brots de l'epiteli celòmic.

Els elements conjuntius que constitueixen la basal subcelòmica, són els mateixos que es trobaven per dessota l'epiteli quan sobrevingué el brot proliferatiu més els que des de la zona medul·lar van arribant continuament a la perifèria de la cortical. Els camins seguits per les cèl·lules medul·lars per travessar aquesta zona, vénen determinats per una sèrie d'embans prims que estableixen la connexió entre el teixit de la albugínea provisional i la substància medul·lar. Seguint el trajecte d'aquell es realitza la penetració dels vasos des de la medul·lar a la cortical.

Exerceixen, doncs, els dits embans, el doble paper nutricional i d'armadura oferint aquesta una especial característica, i és: que els esmentats tractus conjuntius adopten una disposició, en general, rectilínea, i conserven entre si un cert paral·lelisme, a conseqüència del qual els acúmul procedents dels brots epitelials celòmics apareixen d'ordinari distribuïts en gruixudes columnes (Fig. 7).

Pot suposar-se que, d'una manera grollera, cada una d'aquestes columnes procedeix d'una determinada zona celòmica que la ha produïda en brots successius dels quals els més antics han estat rebutjats cap a la substància medul·lar pels més recents.

Per aquest temps és ja més fàcil distingir, mitjançant l'argent amoniacal, els diferents tipus cel·lulars.

#### TIPUS CEL·LULARS

En la zona en què el teixit conjuntiu i les cèl·lules celòmiques es troben en activitat, els tipus cel·lulars no resulten ben patents, puix existeixen multitud de fases intermitges, la filiació de les quals és impossible determinar. Tal succeeix, per exemple, en la zona immediatament subcelòmica, on es barregen profusament els elements epitelials joves en activitat mitòtica, amb els conjuntius procedents de la medul·lar, també en proliferació (Fig. 7).

Es precis, doncs, adoptar per a l'estudi diferencial aquelles regions on els tipus cel·lulars ressalten clarament definits, i la zona profunda de les columnes epitelials, introduïdes en el cor del teixit medul·lar, és la més a propòsit per a la observació. Aquí és possible trobar clarament interposats entre els grups de cèl·lules genitals, embans connectius ja estriats els elements dels quals ofereixen la major puresa, i, per altra part, les cèl·lules epitelials han augmentat enormement de grandària, modificat el seu nucli i perdut la vivesa mitòtica dels primers temps, condicions totes que ofereixen moltíssim la seva diferenciació.

Però, fins escollint un d'aquest camps, si és possible diferenciar, emprant els mètodes ordinaris de coloració, els elements conjuntius dels epitelials mentre aquells cons-

titueixen feixos més o menys estriats i aquests grans masses cel·lulars situades entre els dits feixos, és difícil arribar a distingir si les cèl·lules més petites que en molts punts es troben per entremig de les genitals, són realment conjuntives procedents de l'estroma o elements epitelials, derivats del celoma, com volen la gran majoria d'històlegs i embriòlegs. Per aquesta raó resulta imprescindible un mètode de una acuradíssima selecció tal com el que havem emprat, permetent-nos assignar als elements connectius i epitelials les següents característiques (Fig. 8).

*Cèl·lules conjuntives.* — Són més petites que les celòmiques, com ho prova el major nombre de nuclis que es compten en igualtat d'espai. Aquests nuclis són, en la fase de repòs, allargats en les cèl·lules que formen els embans abans al·ludits i arrodonint-se en les que es troben situades entre les cèl·lules dels blocs epitelials. Tenyits, resulten constituïts per un contorn cromàtic ben definit, circumscriuint un fons pàl·lid on destaquen brillantment abundants grans cromàtics.

En la profase mitòtica el nucli és sempre més o menys rodó, no creix molt en grandària, sa cromatofília és molt més accentuada i està format per un apilotament de cromosomes granulars que ràpidament es distribueixen en dos nuclis fills, petits i intensament tenyibles, en els quals, sobre un fons homogeni sèpia-fosc, és quasi impossible distingir-hi en negre algun gra cromàtic. A causa de la rapidesa amb què es succeeixen aquests fenòmens i pel mateix apilotament de la cromatina, és poc freqüent trobar en les preparacions una agrupació de cromosomes en estrella mare (Fig. 8, n.º 1).

Progressivament, el jove nucli produït per la mitosis s'engrandeix i aclara, tornant a aparèixer evidents els seus grans cromàtics sobre el fons pàl·lid de contorn ben definit.



L'estriació de la substància fonamental, entre la qual es troben aquestes cèl·lules, és sols visible en els punts on un gran nombre d'elles són reunides, revelant-se en aquests indrets per una fibrilació incipient, per uns delicats manyocs de fils escassament tenyits per l'argent o l'or d'un color ocre, més o menys fosc, o en un to violeta pàl·lid, respectivament. Tal fibrilació no és possible veure-la amb els mètodes ordinaris i amb l'argent amoniacal i tot no és possible posar-la de manifest allà on les cèl·lules conjuntives, situades dintre els cordons epiteliais, es troben disperses i isolades (Fig. 8, n.º 2).

CÈL·LULES EPITELIALS. — Les cèl·lules epiteliais otreixen molt diferent caràcter segons la fase en què siguin estudiades, encara que limitem la nostra atenció exclusivament a les situades al fons de les columnes genitals.

En aquest nivell totes elles són més grosses que les conjuntives, poligonals per presió recíproca, de protoplasma abundant i més granulós que el de les cèl·lules conjuntives. El seu nucli és també més gros que el d'aquestes, esfèric i de contorn mal definit fins en les fases de relatiu repòs, durant les quals s'ofereix ple de grànuls cromàtics entre els quals alguns ressalten per la seva coloració més intensa. Per la major abundància del material cromàtic s'acolorixen, en general, més intensament que els conjuntius (Fig. 8).

La gran majoria de cèl·lules epiteliais es troben en mitosis d'un tipus completament diferent de l'adoptat per les cèl·lules connectives. Els fenòmens de preparació anteriors i els posteriors a la divisió nuclear pròpiament dita, són molt més complexes i lents, per la qual cosa és possible observar un nombre incomparablement superior de fases mitòsiques entre les cèl·lules epiteliais que entre les conjuntives, tant, que són escasses les cèl·lules genitals que no es troben en un estriament o altre de la divisió.



*Mitosi en les cèl·lules genitals.* — En iniciar-se la mitosi en les cèl·lules procedents de l'epiteli celòmic, els grànuls cromàtics que fins aleshores eren difícils d'individualitzar en la barreja difusament acolorida que formaven, ressalten millor definits i més intensament acolorits; el contorn nuclear, sempre poc precís, s'esborra completament i, trencada aquesta trava, els cromosomes es separen un xic, veient-se cada vegada més ben dibuixats i lliures, encara que agrupats, en el protoplasma (Fig. 8, n.º 3).

La cromatina fins ara formada per grossos grànuls i tenyida per l'argent en un to rogenç, canvia els seus caràcters, transformant-se per divisió longitudinal dels dits grans en bastonets molt prims, alguns d'ells lleugerament encorbats, a l'ensem que es modifica progressivament el to de la seva coloració, fins a assolir un to sèpia quasi negre. En aquest moment, l'agrupació dels cromosomes recorda la fase d'estrella mare (Fig. 8, n.º 4).

Fins a aquesta, s'observen abundants fases de la mitosi, però són ja més escasses les de partició nuclear amb formació de cèl·lules filles. En efecte, moltes cèl·lules epitelials moren, desintegrant-se el seu nucli, en qualsevol de les primeres fases del procés mitòsic i aquelles la cromatina de les quals assoleix el moment d'estrella mare, no reparteixen pas totes la matèria nuclear en dos nuclis fills, sinó que moltes d'elles desapareixen també esbarriant-se els seus cromosomes, que es desintegren després en petits grànuls (Fig. 2, A i Fig. 8, 5).

*La zona subcelòmica.* — Mentre això succeeix en les regions profundes de la zona cortical, en la perifèria prossegueix la proliferació celòmica per brots. Les cèl·lules del celoma en activitat, transformen el seu tipus aplanat o cúbic en prismàtic; el nucli estèric i ben contornejat, s'enriqueix progressivament de cromatines i sofreix després un procés semblant al descrit tot parlant de la mitosi



Fig. 1. — Embrió humà; segon mes. Glàndula genital indiferent. L'epiteli celòmic en proliferació i l'estroma wolffià formen relleu en la cavitat del celoma. Per fora d'ells es veuen els cossos de Wolff. Observi's el tipus diferent que ofereix el revestiment celòmic en el mesenter i a nivell de les glàndules genitals indiferents. (Col·lecció del Lab. d'Obstetrícia de Barcelona. Hematoxilina i eosina.)

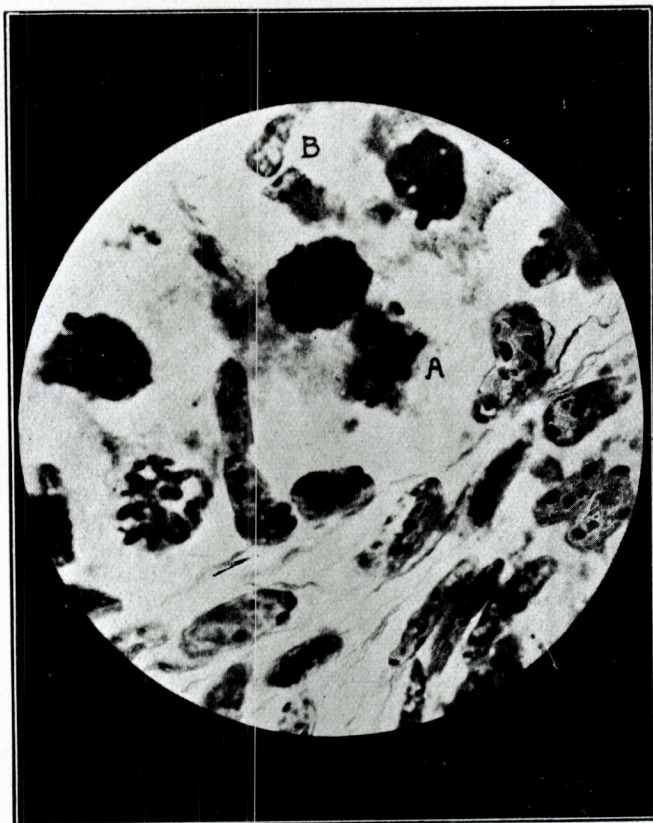
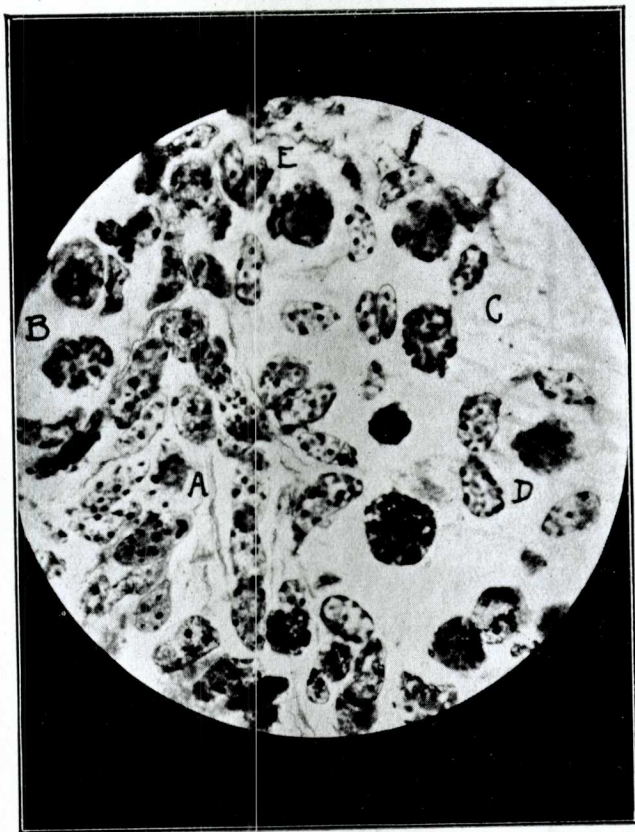


Fig. 2. — Embrió de vaca; tercer mes. Penetració dels elements conjuntius entre les cèl·lules germinatives. Totes les cèl·lules epitelials visibles a la microfotografia es troben en mitossi. El nucli A es desintegra després d'haver sofert una mitossi abortada. En B s'observen dues cèl·lules conjuntives en ple bloc celòmic. (Mètode Achúcarro-Río Hortega, 2.<sup>a</sup> variant.)





F.g. 3.—*Embrió de vaca; tercer mes.* A, embà conjuntiu quines cèl·lules penetren per entre els blocs gen'als B i C. En D i E, s'observa una cèl·lula genital rodejada d'elements conjuntius prop dels quals comença a dibuixar-s'hi un esboç de fibrilació.  
(Mètode Achúcarro-Río Hortega, 2.<sup>a</sup> variant.)



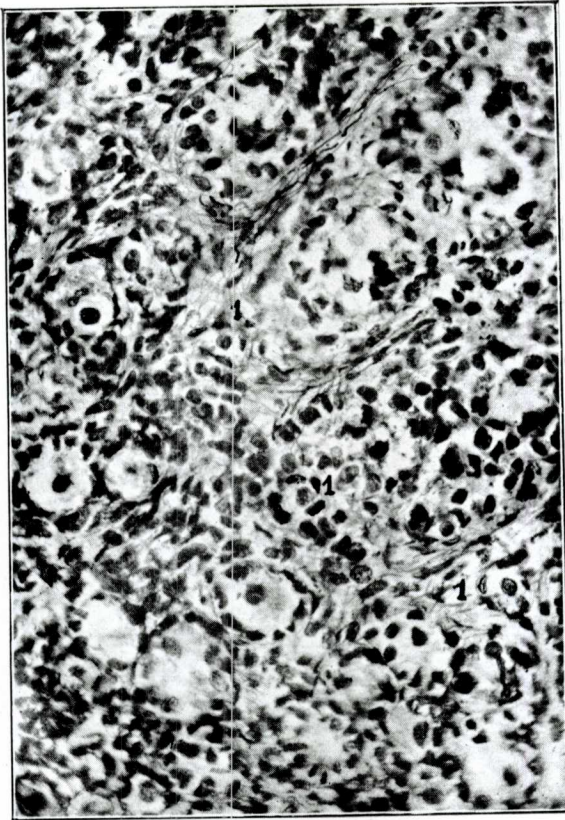


Fig. 4. — *Embrió de vaca; quart mes.* Des dels embans conjuntius, ben visibles en la microfotografia, prossegueix la penetració del connectiu en les columnes genitals. La dissecció de les cèl·lules genitals pel teixit conjuntiu és tant més marcada com més aprop de la medul·lar. En 1, s'observen cèl·lules genitals tot just acabades d'aïllar per elements conjuntius. (*Mètode Achúcarro-Río Hortega, 2.<sup>a</sup> variant.*)

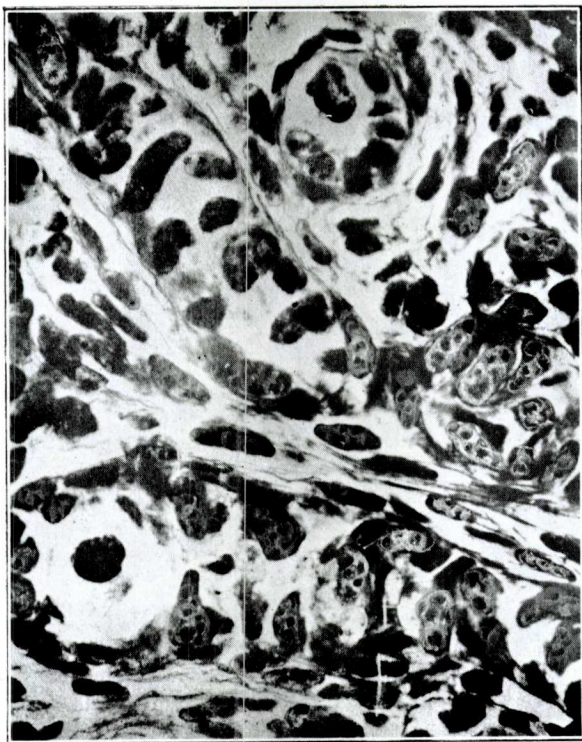


Fig. 5. — Última fase del procés de dissecció de les columnes genitals pel conjuntiu. Vegi's com són formats llargs cordons tallats longitudinal i transversalment.  
(Mètode Achúcarro-Río Hortega, 2.<sup>a</sup> variant.)

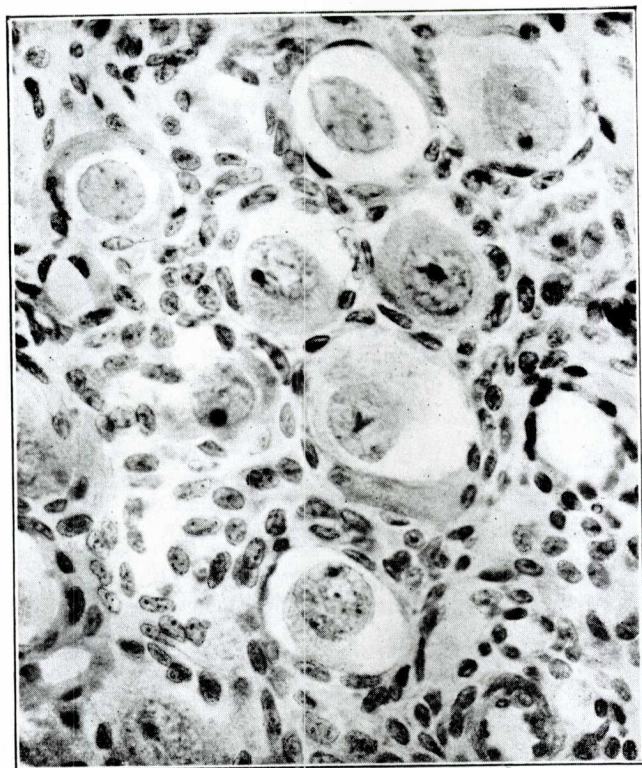


Fig. 6. — *Embrió humà; sisè a setè mes.* Sèries de fol·licles primordials procedents de la segmentació d'un mateix cordó. Vegi's com és impossible trobar diferències entre les cèl·lules que volten immediatament l'òvul i les conjuntives situades entre els fol·licles. (Hematoxilina i eosina.)



Fig. 8. — *Embrió de vaca; tercer mes*. Detall de la fragmentació dels blocs genitals pel connectiu i aspectes nuclears de les cèl·lules epitelials i conjuntives. 1 i 2: Cèl·lules conjuntives, quin nucli arrodonit, està en mitossi.

Fig. 7.—*Embrió de vaca; tercer mes* (semi-esquemàtica). És ben visible el paral·lelisme dels embans connectius esmentats ja en l'explicació de la fig. 4, i es veu també com es dobleguen per sota del epiteli celòmic per a englobar els brots epitelials a mesura que's van produint. Les cèl·lules genitals, gairebé totes en mitossi, estan barrejades i es confonen amb les conjuntives immediatament per sota del celoma, formen gruixudes columnes en la zona subsegüent, i cordons i fol·licles ja aïllats en la part profunda. (*Mètode Achúcarro-Río Horteiga, 2.ª variant.*)



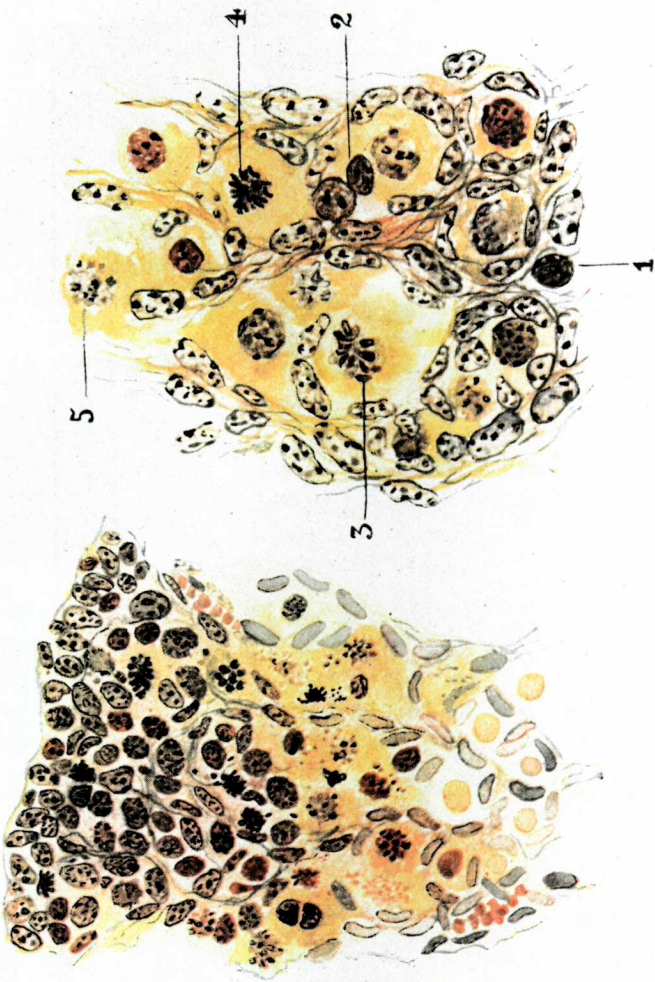




Fig. 9.—*Fetus humà prematur; vuitè mes.* La di secció dels cordons genitals pel teixit conjuntiu és acabada, donant lloc a llargues fileres de fol·licles primordials. Per sota del epiteli del celoma 1 en repòs, forma el connectiu l'albugínea, potser definitiva. En les reg'ons profundes de la cortical es veuen fol·licles en diferent estat d'evolució i en 2 la cicatriu d'un fol·licle quines cèl·lules conjuntives presenten gotes sudanòfiles. (*Mètode Achúcarro-Río Hortega, 3.ª variant i Sudan III.*)

en les cèl·lules profundes, si bé, per succeir-se les divisions amb extraordinària rapidesa, abunden menys les zones immediatament subcelòmiques que en la profunditat, les fases d'estrella mare, en la qual es detenen moltes de les mitosis de les cèl·lules més profundes; en canvi, són més nombroses en la perifèria les fases de formació de cèl·lules filles, puix la gran majoria dels elements situats en aquest nivell prossegueixen fins a la fi el seu treball mitòsic.

Degut al gran nombre de cèl·lules joves a penes proveïdes de protoplasma que en la zona subcelòmica es troben, ofereix aquesta l'aspecte d'un camp sembrat de nuclis, ben diferent del que presenta la zona profunda de la cortical formada per grosses cèl·lules riquíssimes en protoplasma (Fig. 7).

*Penetració del teixit conjuntiu en els brots celòmics.* — Pel gran nombre de mitosis avortades i seguides de dispersió nuclear, havem vist ja com es destrüen moltes de les cèl·lules genitals profundes, però donat llur gran volum, continuarien així i tot els seus acúmuls constituint gruixudes columnes si no s'encarregués el teixit connectiu de la seva ulterior separació.

En efecte: per tot al volt dels acúmuls epitelials penetren en llur interior gran quantitat d'elements conjuntius que, constituint fins embans separadors, fan que les cèl·lules genitals que abans formaven gruixudes columnes, es vegin ara agrupades en cordons constituïts per dues, tres o quatre fileres d'elements. Per l'engruiximent progressiu d'aquells embans de teixit connectiu, es separen uns d'altres els cordons genitals, però no es limita aquest teixit a servir d'embà separador i a ocupar els espais interfuniculars, sinó que, penetrant entre les cèl·lules epitelials que constitueixen aquells cordons, les dissequen i isolen una per una o en llargues fileres d'un sol element de gruix.



Aquesta penetració s'inicia adoptant progressivament la cèl·lula connectiva una posició radial respecte al cordó celòmic, perdent després el seu nucli tot contacte amb l'embà connectiu de què procedeix, i quedant a la fi inclosa completament entre les cèl·lules genitals (Fig. 2). Prompte és seguida per altres elements conjuntius que, seguint el mateix camí o d'altre semblant, acaben per voltar del tot les cèl·lules genitals més perifèriques dels cordons, situades, per tant, en immediat contacte amb el teixit conjuntiu; al voltant de dites cèl·lules es disposen els elements conjuntius en corona, adaptant la seva concavitat a la convexitat de la cèl·lula genital isolada.

Com que la penetració de cèl·lules conjuntives continua, no tarden a aparèixer en ple cordó, completament separades, per tant, de la seva coberta conjuntiva, un nombre progressivament creixent d'elements petits, inclosos entre les cèl·lules epitelials, la filiació de les quals seria difícilíssim establir, si no haguéssim seguit pas a pas la seva emigració, des del teixit conjuntiu fins a la intimitat dels cordons genitals. Aquestes cèl·lules petites, tingudes per la gran majoria d'autors com a cèl·lules epitelials procedents del celoma destinades en gran part per a donar lloc a les cèl·lules de la granulosa, són doncs *elements conjuntius, iguals als de l'estroma*; així ho demostra, endemés, el fet que siguin allà on siguin, no triga a fer-se ostensible la fibril·lació de la substància fonamental (Fig. 3).

Per regla general el teixit conjuntiu no isola completament les cèl·lules genitals per deixar-les incloses en la seva trama, sinó que en un començ engloba llargs cordons de cèl·lules sota una coberta comú.

Aquests cordons, formats per varies rengleres d'elements, són a la fi reduïts a llargues fileres monocel·lulars, ficades dintre mangots conjuntius tubulars (Fig. 5). Des-

prés, el connectiu de la coberta s'insinua entre les cèl·lules genitals de la filera que cobreix, isolant-les l'una de l'altra, persistint, no obstant, encara després de separades, la seva ordenació seriada en sentit lineal (Fig. 6).

Ni una sola de les cèl·lules genitals així incloses en l'estroma arriba a la fi de la gestació; el teixit conjuntiu que directament les rodeja, acaba per ofegar-les absolutament totes.

Tal volta podria ésser profitat això com a argument per a rebutjar l'afirmació de l'origen conectiu de la granulosa en el sentit de considerar el teixit conjuntiu solt, com incapaç de satisfer les necessitats de la vida ovular i admetre, en conseqüència, que sols rodejant-se de cèl·lules epitelials germanes pot una cèl·lula genital assolir la maduresa. No res més lluny de la veritat: vegeu si no el que succeeix en els mesos vinents.

*Quart mes.* — La glàndula genital té uns 5 mil·límetres de longitud i la seva posició és quasi horitzontal. L'epiteli celòmic està en repòs en una gran extensió. En alguns indrets prossegueix la proliferació, obeint, tant per allò que a l'epiteli com pel que al teixit connectiu fa referència, al mateix pla abans exposat. Per sota de l'epiteli veurem, doncs, en uns punts, acúmuls de cèl·lules genitals; en altres, una albugínea de gruix variable, que separa l'epiteli dels blocs de cèl·lules genitals del brot proliferatiu anterior.

El teixit conjuntiu medul·lar ha englobat ja quasi totes les cèl·lules engendrades per aquests brots durant el segon i tercer mes. En alguns indrets es veuen els mangots connectius abans esmentats i en son interior, més o menys conservades, les cèl·lules genitals; en altres, s'observen diferents aspectes de la fragmentació d'aquests cordons pel teixit conjuntiu; en molts punts hom veu veritables sèries de fol·licles primordials procedents de la segmenta-

ció d'un mateix cordó, i en els menys, es troben solts, en ple teixit conjuntiu, aquests fol·licles, constituïts per una cèl·lula genital esfèrica, (el nucli de la qual ofereix diferent aspecte i, molts, fases de desintegració), rodejada d'una coberta de cèl·lules conjuntives aplanades que descansen sobre un reticle fibril·lar.

Fol·licles solts i rengleres fol·liculars són atropellades, des de la medul·lar cap a la cortical, pel mateix teixit que els serveix de coberta, coincidint això amb l'aparició cada vegada més marcada, entre les cèl·lules conjuntives d'aquella, d'una estriació fascicular. Segurament els canvis soferts per la coberta conjuntiva trascendeixen sobre les cèl·lules genitals en ella contingudes provocant la seva desintegració, i així, els que abans eren cordons epiteliais protegits per un tub conjuntiu sense cap estriació, es converteixen en definitiva en macissos conjuntius netament fibril·lats.

Immediatament per sota de l'epiteli celòmic, i en una estreta zona, s'inicia la topada entre el teixit conjuntiu i les cèl·lules recentment proliferades, essent possible seguir pas a pas la successiva ordenació d'aquestes en blocs, columnes, cordons i rengleres a mesura que progressa la penetració del conjuntiu.

Segurament que els dos ovaris corresponents a aquest mes, estudiats per nosaltres, es trobaven en un període de descans en la proliferació celòmica, puix en altres del quint mes era més intensa que en aquelles. Això no diu pas res en contra de l'exposat abans; sols vol dir que l'epiteli celòmic passa per fases alternes de repòs i proliferació, la qual cosa, per altra banda, és molt lògica i conforme amb els principis generals de biologia.

*Quint mes.* — La proliferació celòmica continua per regions, encara que no amb el caràcter luxuriós del segon i tercer mes. Al contrari, el teixit conjuntiu, ja totalment



format i proveït d'una armadura sòlida i estable, fins en plena zona cortical, deixa sols petits intersticis, on s'hi acumulen les cèl·lules epitelials proliferades, i com les procedents de brots anteriors van essent successivament desintegradas pel teixit connectiu, resulta que la zona cortical, entenenent per tal aquella en la qual es troben cèl·lules genitals, va disminuint progressivament d'amplitud.

Els petits blocs genitals últimament produïts, són penetrats pel conjuntiu tan bon punt es desprenen del celoma, per la qual cosa, des del quart mes en endavant, és impossible ja trobar les grosses columnes formades per les grans cèl·lules genitals en mitosi que havem assenyalat en els mesos anteriors. El creixement de les cèl·lules genitals es verifica, d'ara en endavant, quan es troben ja englobades pel teixit conjuntiu, la qual cosa demostra que aquest és ja capaç des d'aquest mes de proporcionar un refugi a aquelles cèl·lules i de permetre'ls que es desenrotllin.

Així ho proven, endemés, dos fets importants: 1.<sup>er</sup> Els fenòmens de constitució nuclear que en les cèl·lules rodejades d'elements connectius poden observar-se, i que en algun cas arriben a la formació d'un nucli ovular perfecte. 2.<sup>on</sup> El que en les zones profundes de la cortical és possible observar veritables fol·licles en evolució, caracteritzada perquè hi podem veure una gran cèl·lula ovular, una corona biestratificada de cèl·lules cúbiques (1) i una coberta concèntrica fibro-cel·lular (teca).

---

(1) En la nostra monografia sobre l'«Origen, formació y evolución del Folículo de De Graf. — Histogénesis del cuerpo lúteo», publicada per la casa Calpe, en parlar de l'evolució del fol·licle, descrivim en el capítol 1 destinat a l'estudi de la granulosa el procés en vi tut del qual les cèl·lules conjuntives periovulars aplanades, es transformen en els elements cúbics del denominat falsament «epiteli fol·licular».

Segurament la major persistència dels òvuls dintre el fol·licle primordial, així com la possibilitat que inicia la seva conclusió, està íntimament relacionada amb la major perfecció assolida en aquest temps per la vascularització de l'ovari.

Quedi, doncs, confirmat, per ara, que les cèl·lules genitals es rodegen sempre d'elements connectius, a càrrec dels quals pot formar-se una membrana exactament igual a la granulosa i una teca.

En el *sisé*, *seté* i *vuitè mes* tampoc no canvia, en l'essència, el procés histogènic del fol·licle. La proliferació cel·lular prossegueix, alternant, per a una zona donada, amb els períodes de repòs de l'epiteli. Per sota d'aquest, en les zones en repòs, veiem una gruixuda albugínea. En els punts en què l'epiteli es mostra actiu, aquesta albugínea està enfonsada i penetrada pel brot epitelial que adopta en general el tipus d'invaginacions poc extenses. Per a alguns, aquestes invaginacions no aconsegueixen travessar l'albugínea, desapareixen sense ulterior aprofitament.

La zona cortical ha disminuït molt en extensió, fins al punt que al vuitè mes ocupa sols una estreta tireta perifèrica de mig a un mil·límetre de gruix, essent el total de l'ovari d'uns 5 mil·límetres. La dita zona està formada per un andamiatge fibro-cel·lular, format de teixit connectiu adult, en mig del qual es troben incloses, en petits grups, les cèl·lules genitals barrejades amb les conjuntives que, desprenent-se del dit andamiatge, es fiquen entremig d'aquelles. La relativa insignificància dels blocs epiteliais i l'estabilitat i gran desenrotllament adquirit pel teixit conjuntiu de la cortical, fa que, a penes acabat el brot epitelial, ja totes les seves cèl·lules han estat distribuïdes pel conjuntiu en cordons monocel·lulars, o isolades completament, constituint cada una un fol·licle primordial.

*Novè i desè mes.* — En l'últim període de l'embaràs ha acabat ja l'activitat celòmica, veient-se sols en comptats punts alguna invaginació epitèlica l'ulterior destí de la qual és discutible. La zona cortical, constituïda per un estret camp més ric que la medul·lar en cèl·lules conjuntives, està sembrada de fol·licles, bé solts bé agrupats en llargues sèries subjectes a renovació constant, puix mentre els uns són destruïts pel teixit conjuntiu, van sortint-ne d'altres procedents de la segmentació dels cordons genitals que encara restaven per a sofrir el procés de fragmentació a càrrec, com sabem, del teixit connectiu que isola les cèl·lules genitals com sempre, *una per una*.

Es veu també algun fol·licle amb una o dues fileres de cèl·lules cúbiques constituint una granulosa, i endemés es troba un cert nombre de formacions constituïdes per un òvul, o les seves restes, voltat d'una coberta *pel·lúcida* i d'un gran nombre de cèl·lules conjuntives carregades de gotetes lipoidals. Tal disposició ens sembla ésser una semblança del cos groc de l'època adulta, i és potser a càrrec d'aquests elements periovulars carregats de material sudanòfil com es constitueix l'anomedada glàndula intersticial (Fig. 9).

Vegeu, doncs, com el fol·licle primordial resulta de la col·lisió i isolament, pel teixit connectiu de les cèl·lules epitelials genitals, una per una, podent-se concloure, en conseqüència, que:

El fol·licle primordial no és més que una cèl·lula genital femella, rodejada d'elements conectius de l'estroma ovàric.