

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología Aplicada de Pamplona
(Prof. J. Jiménez-Vargas)

Sobre la capacidad funcional de la hipófisis desconectada del hipotálamo

por
L. Gonzalo-Sanz (*)

(Recibido para publicar el 14 de octubre de 1959)

La unidad biológica sólo se consigue en organismos tan complejos como los mamíferos, mediante una íntima interdependencia entre los sistemas de correlación más importantes: el sistema nervioso vegetativo y el sistema incretor. Esta interdependencia se da en todos los niveles de integración del sistema nervioso vegetativo, y es especialmente estrecha en aquellos momentos de emergencia en los que el organismo lucha contra un agente stressante, que tiende a alterar sus constantes biológicas. Sin embargo, donde es más íntima la correlación neuroendocrina es en el lugar donde se ponen en estrecho contacto el hipotálamo, centro por excelencia de integración vegetativa, y la hipófisis, integradora a su vez del sistema endocrino. Esta disposición ya hace suponer, *a priori*, que entre ambos órganos deben existir íntimas relaciones anatomofuncionales. Sin embargo, la hipófisis totalmente desconectada del hipotálamo, tiene todavía alguna capacidad funcional. He aquí una cuestión en la que estamos interesados desde hace varios años y a la que hemos dedicado una buena parte de nuestro trabajo experimental. Las experiencias que sobre este tema hemos realizado se pueden dividir en dos grupos: 1) experiencias dirigidas al estudio de la capacidad funcional de la hipófisis, desconectada del hipotálamo, en condiciones normales de vida.

(*) Colaborador científico del C. S. I. C.

2) experiencias dirigidas a dilucidar la capacidad funcional de la hipófisis, desconectada del hipotálamo, en la situación de alarma.

Material y métodos

ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN: cobayo.

Desconexión hipotálamo-hipofisaria por electrocoagulación del infundíbulo y destrucción consiguiente de la superficie de contacto adenohipofisoinfundibular. Localización del infundíbulo para su electrocoagulación mediante proceder estereotáxico ya descrito en trabajos anteriores [GONZALO-SANZ (19 y 20)].

Comprobación sistemática de la situación y extensión de la lesión infundibular por medio de cortes sagitales, seriados, del bloque diencefálico (fijación en formol, inclusión en parafina, cortes de 15 micras, coloración con hematoxilina-eosina).

EXPERIENCIA I. A los dos meses de la intervención se sacrifican los animales y se juzga la capacidad funcional de la adenohipofisis por el estado de las suprarrenales y de las gonadas, puesto de manifiesto por un estudio histológico, histoquímico y cariométrico de las mismas. Para el estudio histoquímico, se ha fijado, sistemáticamente, la suprarrenal derecha de todos los animales en formol al 1/4. Tras lo cual, se han efectuado cortes a 20 micras, en microtomo de congelación, montándose los cortes en glicerina, unos sin teñir — para observar los cristales birrefringentes, al microscopio de polarización —, otros, teñidos por rojo escarlata, con objeto de poner de manifiesto los lipoides. Para el estudio histológico y cariométrico, se fijó la suprarrenal izquierda de todos los animales en líquido de Bouin, y a continuación: deshidratación, inclusión en parafina, sección a 5 micras y tinción por el HOPA, según TONUTTI. El estudio cariométrico lo hemos limitado a la zona fasciculada, ya que esta zona es la que sufre variaciones más marcadas, a consecuencia de las alteraciones adenohipofisarias. En cada caso se han medido 200 núcleos: 100 correspondientes a la zona fasciculada externa y otros 100, a la zona fasciculada interna.

El estado de las gonadas lo hemos deducido del estudio histológico y cariométrico del testículo, así como de las variaciones del diámetro de los túbulos seminíferos. Fijación de los testículos en líquido de Bouin, sección a 5 micras, coloración de los cortes por la hematoxilina-eosina y HOPA. El estudio cariométrico ha recaído sobre las células de LEYDIG, midiéndose 100 núcleos por caso. En la medida del diámetro nuclear hemos empleado objetivo de inmersión y ocular micrométrico

de 8 X, y para la medida de los túbulos seminíferos, objetivo 10 X y ocular micrométrico 8 X.

EXPERIENCIA II. La capacidad funcional de la hipófisis en el animal sometido a stress, la hemos juzgado por la respuesta ACTH-secretora ante la acción del alarmígeno y ésta, a su vez, por el estado de la suprarrenal. Para ello nos hemos basado en las experiencias de TONUTTI, que describimos esquemáticamente a continuación, y que demuestran que es necesaria la secreción de ACTH para que las suprarrenales presenten una necrosis hemorrágica.

I. Animal (cobayo) normal. Inyección de 5 dosis mínimas letales (d.m.l.) de toxina diftérica. Muerte a las 20-30 horas con necrosis hemorrágica de suprarrenales.

II. Animal hipofisectomizado. Inyección de 5 d.m.l. de toxina diftérica. Muerte a los 20-24 horas. Suprarrenales normales.

III. Animal hipofisectomizado. Inyección de 5 d.m.l. de toxina diftérica, y simultáneamente, inyección de ACTH. Muerte a las 22-30 horas, con necrosis hemorrágica de suprarrenales. La intensidad de la alteración del parénquima suprarrenal varía según la cantidad de ACTH inyectado, oscilando entre focos edematosos sin hemorragia, hasta la necrosis hemorrágica masiva.

Así, pues, a los 3 ó 4 días de verificada la destrucción del infundíbulo, se inyectaron 5 d.m.l. de toxina diftérica. En el momento de morir los animales se recogieron, para su estudio microscópico, el cerebro y las suprarrenales.

De las suprarrenales, como en la experiencia I, la derecha fue destinada al estudio histoquímico y la izquierda al estudio histológico. Las tinciones empleadas han sido las mismas que en la experiencia I. En la siguiente tabla queda expuesto todo el material que corresponde a estos dos tipos de experimentación.

EXPERIENCIA I

Animales	Muerte	Días supervivencia	Localización de la lesión	Número de animales
Testigo	Tiobarbital	1-4		5
Infundíbulo destruido	Espontánea	1-4	Lesión hipotalámica amplia	18
		60	Destrucción parcial infundíbulo	33
	Tiobarbital		Destrucción infundíbulo y parte basal tuber	11
			Destrucción total y exclusiva infundíbulo	5

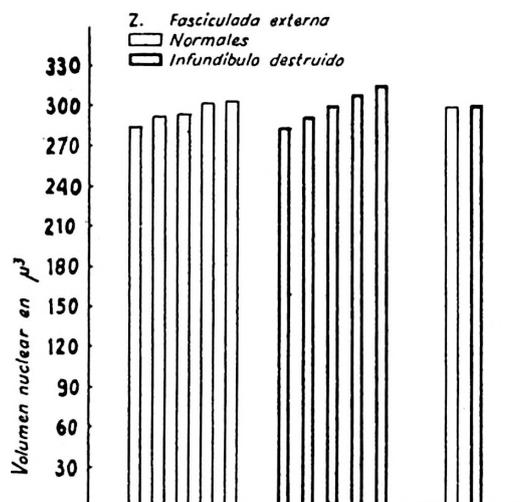
EXPERIENCIA II

Testigo	Toxina dift.		
			10
Infundíbulo destruido	Toxina dift.	{ Destrucción parcial infundíbulo { Destrucción infundíbulo y parte basal tuber { Destrucción total y exclusiva infundíbulo	23
			13
			7

Resultados

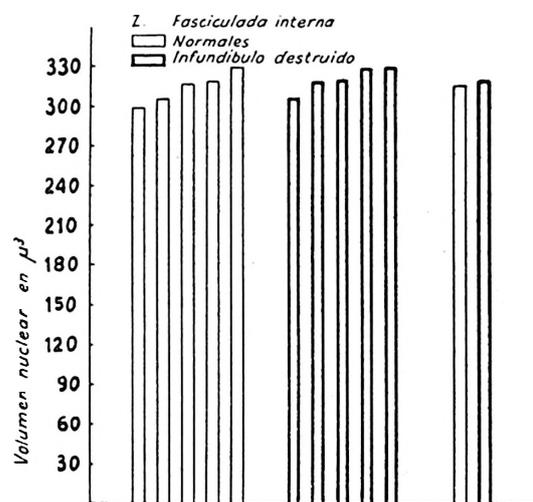
Los resultados que a continuación se exponen corresponden a los casos en los que la electrocoagulación destruyó total y exclusivamente el infundíbulo.

EXPERIENCIA I. Como quedó indicado en el apartado anterior, los animales correspondientes a esta experiencia fueron



Gráf. 1

sacrificados a los dos meses de la intervención sobre el infundíbulo. El estudio histoquímico de las suprarrenales reveló que tanto el colesterol como los lípidos presentaban distribución normal, siendo, en todo caso, la densidad de depósito ligeramente menor que en los animales control. El estudio histológico puso de manifiesto una estructura corticosuprarrenal en nada dife-



Gráf. 2

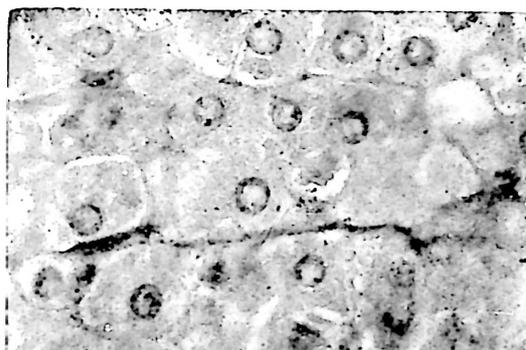


Fig. 1

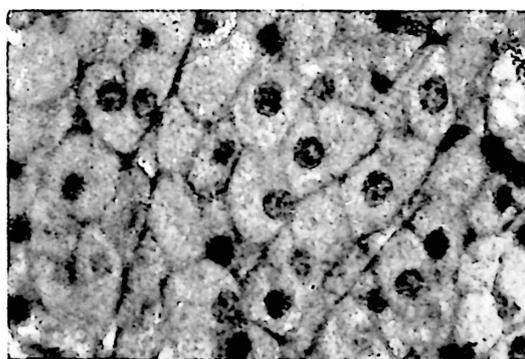


Fig. 2

rente de los animales control (fig. 1 y 2). El volumen nuclear tampoco ha evidenciado ninguna variación apreciable entre unos y otros animales (gráficas 1, 2, 3 y 4).

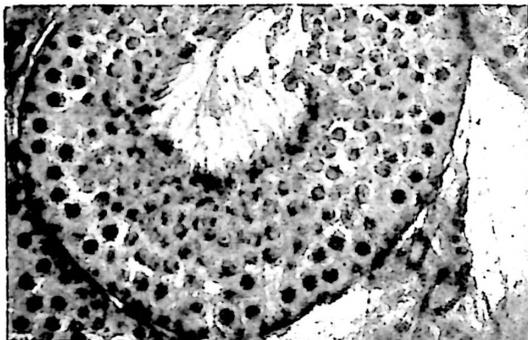


Fig. 3

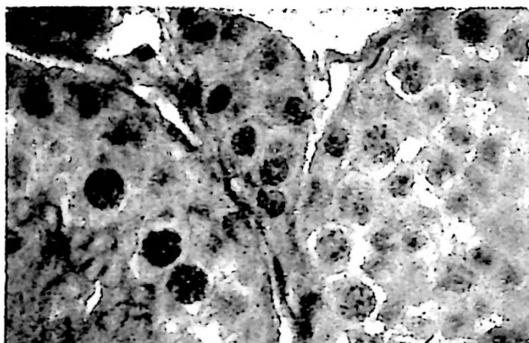
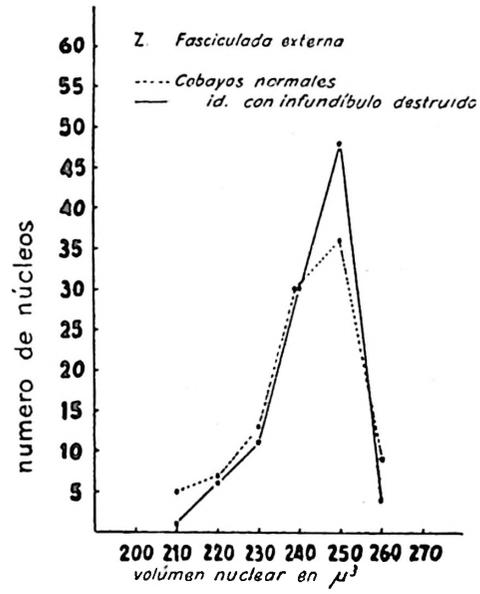


Fig. 4

En las gonadas, lo mismo que en las suprarrenales, no ha habido diferencias notables entre los cobayos con el infundíbulo destruido y los testigo. Los diferentes estratos de la pared de los túbulos seminíferos son normales y la luz de muchos de éstos se encuentra rellena por colas de espermatozoos (fig. 3). El conjuntivo que envuelve a los túbulos no parece engrosado, y el diámetro de éstos es ligeramente inferior al de los cobayos control, como puede apreciarse en las gráficas 4 y 5. Por último, el volumen nuclear de las células de Leydig de los cobayos con el infundíbulo destruido apenas muestra ninguna diferencia respecto de los animales testigo, como se puede observar en la fig. 4 y en las gráficas 6 y 7.



Gráf. 3

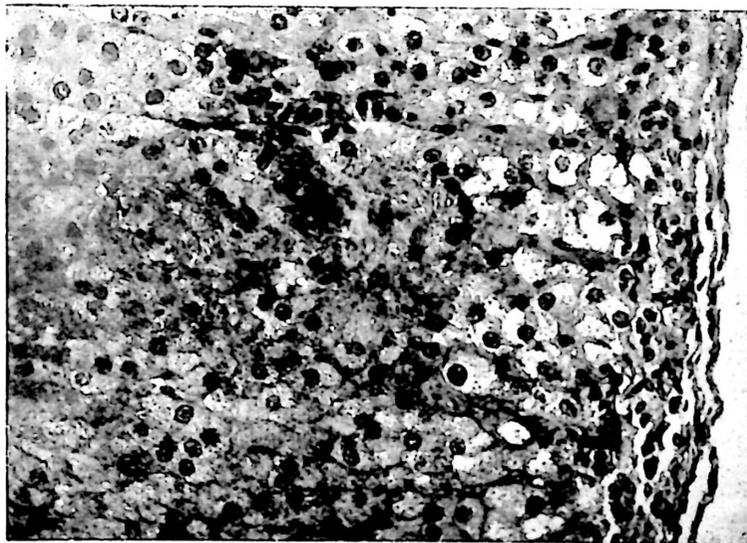


Fig. 5

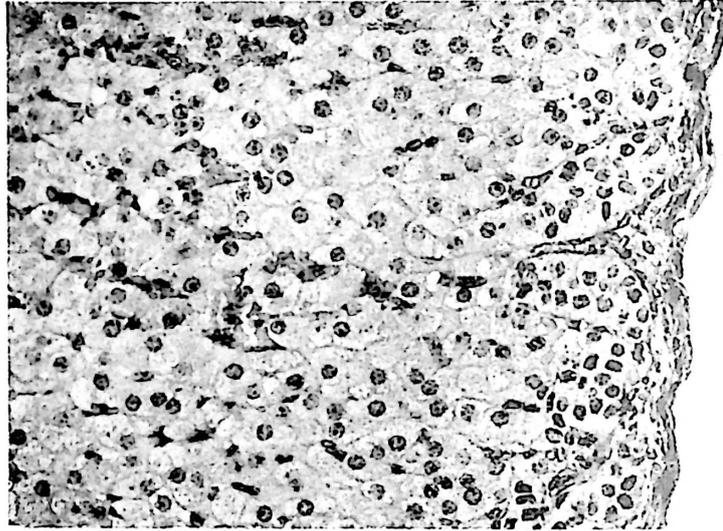
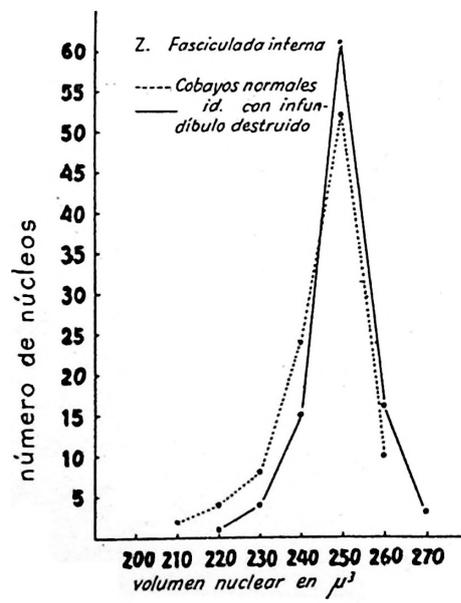
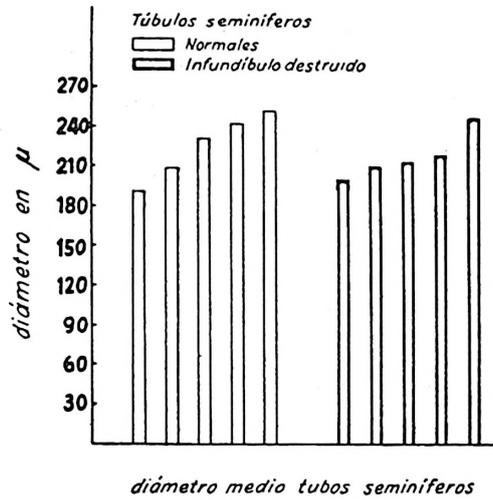


Fig. 6

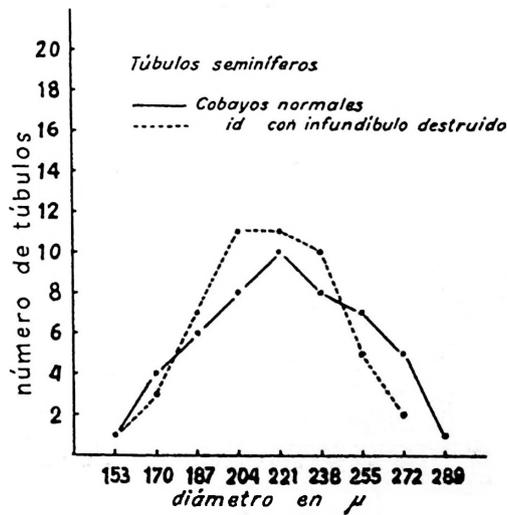


Gráf. 4

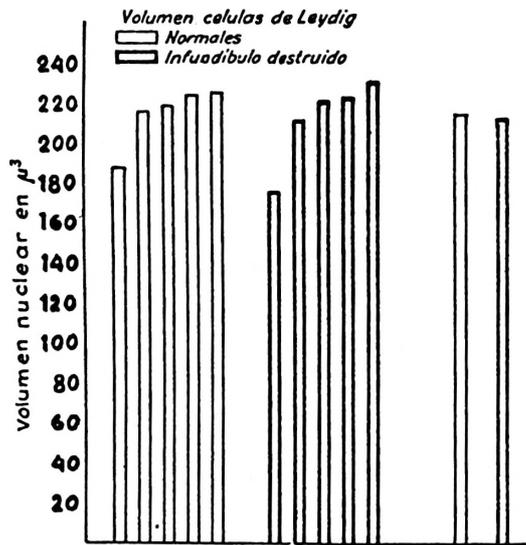


Gráf. 5

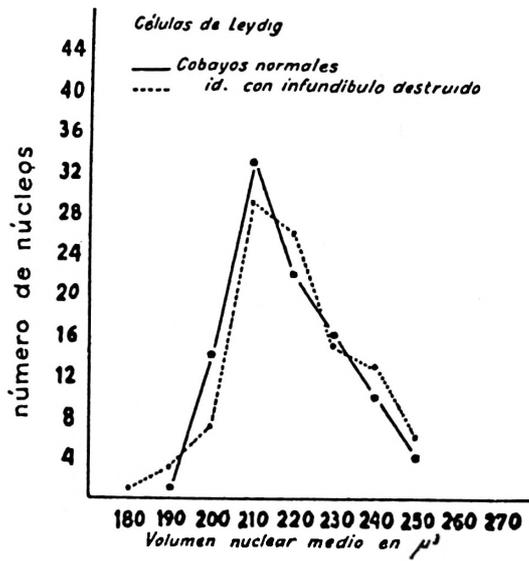
EXPERIENCIA II. Para estudiar la capacidad funcional de la hipófisis en el animal sometido a stress, hemos inyectado a diversos lotes de cobayos, a los 4 días de la destrucción infundibular (tiempo que hemos juzgado suficiente para que los animales se repongan del shock hipotalámico que la electrocoagulación puede producir) 5 d.m.l. de toxina diftérica por animal. Si la hipófisis, desconectada del hipotálamo, posee en estas condiciones de alarma la misma capacidad funcional que en condicio-



Gráf. 6



Gráf. 7



Gráf. 8

nes normales, es decir, cuando el infundíbulo está intacto, la suprarrenal debe presentar una necrosis hemorrágica igual a la que presentan los animales testigo (fig. 5). Sin embargo, no se ha dado esta igualdad, pues las suprarrenales de los cobayos con el infundíbulo destruido, no muestran una hemorragia masiva, sino focos hemorrágicos y de edema, en buen número, pero poco extensos (fig. 6). El colesterol y los lipoides, como es de esperar, han disminuido, sobre todo el primero, considerablemente. En los animales control la necrosis hemorrágica era tal, que la suprarrenal aparecía como un coágulo de sangre, en la que el estudio anatomopatológico apenas permite reconocer la estructura del parénquima cortical. Los resultados obtenidos en las experiencias I y II quedan expuestos sinópticamente en la siguiente tabla :

EXPERIENCIA I

Volumen nuclear en micras c.

Cobayos	Z. fasciculada externa	Z. fasciculada interna	Células de Leydig	Diámetro medio en micras (túbulos seminíferos)
Normales	297,06	316,25	214,52	226,30
Infundíbulo destruido	299,81	322,07	212,31	218,25

EXPERIENCIA II

Hemorragia suprarrenal (inyección de 5 d.m.l. de toxina diftérica)

Normales	+ + +
Infundíbulo destruido	+

Discusión

Los resultados obtenidos en el tipo I de experiencias ponen de manifiesto que la hipófisis, en condiciones normales de vida, aunque esté totalmente desconectada del hipotálamo, es capaz de mantener sus funciones glandulotropas dentro de límites fisiológicos. En efecto, el estado de las suprarrenales y gonadas de los animales, a los que dos meses antes les fue destruido el infundíbulo, es sensiblemente el mismo que el de las suprarrenales de los animales control. Alguna variación como ocurre en el diámetro de los túbulos seminíferos, es tan pequeña que cae dentro de los límites normales de variabilidad.

Los resultados obtenidos en el tipo II de experiencias, revelan que en la situación de alarma, para que el rendimiento de la hipófisis sea máximo, se requiere que ésta mantenga sus conexiones hipotalámicas. El hecho de que los animales con el infundíbulo destruido no hayan presentado una necrosis hemorrágica suprarrenal masiva, como los controles, indica, en efecto, que la secreción de ACTH ha sido menor en aquellos animales que en los testigos. Pero que, en todo caso, ha habido una respuesta ACTH-secretora ante la acción del stress es evidente, pues de otra forma las suprarrenales mostrarían un aspecto semejante al de las del animal hipofisectomizado, es decir, un aspecto totalmente normal.

Esta diferencia de resultados que hemos obtenido en la situación fisiológica y en la de alarma, respecto al comportamiento funcional de la hipófisis en los animales con el infundíbulo destruido, creemos que puede explicar, en parte, la disparidad de resultados obtenidos por diversos autores, a este respecto. Así, autores como KELLER (36), HUME (33), TANG y PATTON (52), FORTIER (15), CHENG (5), SHIBUSAWA y col. (49), etc., al encontrar en animales con el tallo seccionado, eosinopenia y linfopenia, al someterlos a un stress, afirman la autonomía funcional de la hipófisis que, según nuestros estudios, sólo es parcial. Otros autores, por el contrario, DE GROOT (8), DONOVAN y HARRIS (29), etc., presentan experiencias, cuyos resultados parecen indicar que la hipófisis, desconectada del hipotálamo, tiene una capacidad funcional nula, afirmación ésta que está en contraposición con nuestros resultados.

Por lo que respecta al sistema hipotálamo-hipofiso-gonadotropo, autores como RICHTER (45), BROOKS (3), UOTILA (59), LEININGER y RANSON (38), DANDY (6), THONSON y ZUCKERMAN (53, 54), KOIBUCHI y FUKUDA (37), etc., afirman que la sección del tallo pituitario no provoca ninguna alteración apreciable en el fisiologismo gonadal. En cambio, SPATZ y col. (50), DONOVAN y HARRIS (11), DEY (9), WESTMAN (61), etc., tras la sección del infundíbulo, encuentran atrofia marcada e infantilismo persistente en los animales intervenidos. Estos últimos resultados, que no coinciden con los nuestros, creemos que se pueden explicar en buena parte, por los métodos diferentes empleados para la destrucción del infundíbulo. La mayoría de los autores citados verifica la sección del tallo pituitario mediante bisturí u otro objeto cortante, siguiendo la vía temporal o parafaringeal. En ambos casos el campo operatorio es reducido y como el tallo se encuentra situado profundamente, la visibilidad y capacidad operatoria es mínima. Si a esto se agrega, que para evitar la regeneración de los vasos especiales de la superficie de contacto

adenohipofisoinfundibular, introducen entre las superficies de sección, una lámina de papel encerado o de otra naturaleza, la posibilidad de lesionar la parte basal del túber, prácticamente, se transforma en realidad. Y no hay que olvidar que es en esta zona del túber donde se localiza el centro sexual hipotalámico, según han demostrado las experiencias de BUSTAMANTE (4), SPATZ y col. (50, 51), NOWAKOWSKY (43), BENOIT y ASSENMA-CHER (1), FALLK (13), HERTL (31, 32), KATSUKI y MIZUTA (35), etcétera, lo cual, nos explica la atrofia gonadal subsiguiente.

Se puede objetar, a los resultados que hemos obtenido en la experiencia I, que la posible regeneración de los vasos especiales de la superficie de contacto adenohipofisoinfundibular, es suficiente para explicar la capacidad funcional que la hipófisis todavía conserva. Tales vasos, según han demostrado DE GROOT (7), HARRIS (24), THONSON y ZUCKERMAN (52), JACOBSON (34), DONOVAN y HARRIS (10), etc., se regeneran con una cierta rapidez, estableciendo nuevamente, la relación vascular hipotálamo-hipofisaria. Para evitar esta revascularización de la superficie de sección, HARRIS y JACOBSON (25) proponen introducir, entre los labios de la herida, una lámina de papel encerado que, según ellos, impide dicha regeneración. Este procedimiento lo han seguido diversos autores: HARRIS y col. (26, 28), DONOVAN y HARRIS (10), THONSON y ZUCKERMAN (52, 53), etcétera, procedimiento que entraña el peligro, antes señalado, de lesionar la porción basal del túber. Sin embargo, la regeneración de los vasos especiales, atendiendo al tipo de intervención que nosotros hemos realizado, hay que descartarla. En efecto, la situación en que quedan la superficie de una herida producida por sección de bisturí o por electrocoagulación, es totalmente distinta en uno y otro caso. En el primer caso, la regeneración de los vasos de la superficie de sección, se verifica con rapidez, si bien, como afirman KOIBUCHI y FUKUDA (37), la revascularización es mucho más tenue que la vascularización primitiva. En cambio, en una lesión producida por electrocoagulación la vascularización se efectúa muy lentamente o no se efectúa, pues la superficie proximal de contacto queda destruida casi en su totalidad. El motivo de la lentitud de esta revascularización está en que la distancia que tienen que cubrir los vasos en fase de regeneración, para la toma de contacto con las superficies indemnes, es de una cierta amplitud. Esta amplitud es igual a la longitud de la superficie activa del electrodo de coagulación, que es 0,5 mm. Además, a estos 0,5 mm, hay que agregar 0,25 mm correspondientes a una zona de tejido que, sin estar necrosado, tiene una vitalidad tan escasa que, prácticamente, se puede considerar, a efectos de regeneración, como

destruido. Este territorio de 0,75 mm de tejido, en el que la regeneración vascular es casi imposible, es la extensión que en el cobayo tiene la superficie de contacto. Por otra parte, el defecto tisular producido por la electrocoagulación, se va reemplazando por tejido glial y conjuntivo muy pobre en vasos. Por tanto, todas estas razones expuestas vienen a demostrar que en nuestras experiencias, no tiene lugar la regeneración de los vasos especiales de la superficie proximal de contacto, lo cual ha venido a ser confirmado, en el estudio microscópico de los cortes seriados del diencéfalo de los animales intervenidos.

Nos queda, por último, interpretar la capacidad funcional que la hipófisis todavía posee después de su desconexión del hipotálamo. Dos hipótesis pueden explicarnos este comportamiento hipofisario. 1.^a La hipófisis posee una cierta autonomía que le permite reaccionar por sí sola ante los cambios humorales, aumentando o disminuyendo la secreción de sus hormonas glandulotropas. — 2.^a La capacidad funcional de la hipófisis desconectada del hipotálamo vendría determinada, fundamentalmente, por las hormonas hipotálamo-hipofisotropas, que pasarían a la circulación general, y a través de ésta, alcanzarían la adenohipófisis. Son numerosos los autores que admiten que el funcionamiento hipofisario glandulotropo, viene regulado por una o varias hormonas hipotalámicas [HELLERSTEIN y col. (30), SLUSHER y ROBERTS (48), GUILLEMIN (22, 23), SAFRAN y SCHALLY (46), etc.]. Estas hormonas hipotalámicas actuarían, en condiciones fisiológicas, a través de la superficie de contacto [HARRIS y FORTIER (28), HARRIS (27), LONG (39, 40), ZUCKERMAN (62), etc.]. Al estar destruida la superficie de contacto, pasarían a la circulación general, y por este camino alcanzarían la hipófisis [KOIBUCHI y FUKUDA (37)], teniendo una efectividad, dada su gran dilución, mucho menor, que cuando actúan por el camino normal.

En consonancia con la primera hipótesis está la opinión de VOGT (60), OKINAKA y col. (44), MALMEJAC y col. (41), FARREL y McCANN (14), GEMZELL (18), BOZOVIC y MILKOVIC (12), etc., que consideran a la adrenalina como la hormona que, actuando sobre la hipófisis, gobernaría la función secretora de ésta. Otro tanto ocurre con los que admiten la histamina, como producto regulador de la secreción hipofisaria [HARRIS y col. (26), SEMONSEN y SAWYER (47), etc.]. Estos productos que ya existen en condiciones normales, pero que aumentan considerablemente en la situación de alarma, serían pues, los que acomodarían la secreción glandulotropa hipofisaria, a las necesidades del organismo.

Es muy posible que tanto las hormonas hipotálamo-hipofi-

sotropas actuando a través de la circulación general, como la adrenalina, histamina y otras sustancias, actuando directamente sobre la hipófisis, sean las responsables de la capacidad funcional, parcial, que la hipófisis todavía conserva una vez desconectada del hipotálamo.

Resumen

Se estudia la capacidad funcional de la hipófisis desconectada del hipotálamo, tanto en condiciones normales de la vida, como en el animal sometido a stress.

Los resultados obtenidos en estas experiencias ponen de manifiesto que en el primer caso, es decir, en el animal en condiciones de vida normal, la adenohipófisis, a pesar de estar desconectada del hipotálamo, mantiene dentro de límites fisiológicos, sus funciones córtico y gónadotropas. En el segundo caso, es decir, en la situación de alarma, el rendimiento corticotropo de la hipófisis, desconectada del hipotálamo, es bastante inferior al de la hipófisis normal.

Summary

On the functional Anatomy of the hypophysis

An experimental study is made on the functional capacity of the adenohypophysis after that is disconnected neurally and vascularly of the hypothalamon. This study is made in normal conditions of life and in stress situation, in guinea-pigs.

METHOD. The hypophysis is disconnected of the hypothalamon destroying, by electrocoagulation, the infundibulum according to a stereotaxic method, previously described by the Author (19,20). So it is impossible the regeneration of the special vessels of the contact surface between infundibulum and adenohypophysis.

The localization of the provoked lesions was investigated by means of serial sections of the diencephalon.

MATERIAL. The material employed in this experiences is exposed in the following sinoptic table.

EXPERIENCE I

Animal	Death	Days of survival	Localization of the lesion	Number of animals
Control Infundibulum destroyed	Tiobarbital spontaneous	1-4	Large hypothalamic lesion	5
				18
	Tiobarbital	60	Partial destruction of infundib.	33
			Destruction of infundib. and basal portion of tuber	11
		Whole and exclusive of infundib.	5	

EXPERIENCE II

Control	Diphtheria Toxin		10
Infundib. destroyed	Diphtheria Toxin	Partial destruction of infundib.	23
		Destruction of infundib. and basal part of tuber.	13
		Whole and exclusive destruction of infundib.	7

In the experience II, diphtheria toxin was injected to the guinea-pig 4 days after the infundibular electrocoagulation.

In experience I the functional picture of both the adreanal glands and testes was evaluated on a morphological and histochemical basis. Special attention was given to the nuclear volume variations of the cells of the fasciculata externa and interna of the adrenal cortex and of the Leydig cells of the testis. The diameter of the seminiferous tubules was also measured. All of these data were compared with from 5 male guinea-pigs of the same age, maintained in similar conditions, which served as a control group.

The experience II is based in the feature that was described by TONUTTI: a guinea-pig that is injected with 5 l. m. d. of diphtheria toxin dies with a hemorrhagic necrose of adrenal glands. A guinea-pig that receive simultaneously both 5 l. m. d. of diphtheria toxin and cortisone, or was hypophysectomized a month before, dies, but their adrenal glands are normal.

RESULTS. The results of both experiences are summarized in the following table, showing the mean values of the parameters studied:

EXPERIENCE I

Nuclear volume in cu. microns

Guinea-pig	Z. fasci. externa	Z. fasci. interna	Leydig cells	Diameter in microns Seminiferous tubules
Control	297,06	316,25	214,52	226,30
Experimental	299,81	322,07	212,21	218,25

EXPERIENCE II

Adrenal hemorrhage (after injection of 5 l.m.d. of diphteria toxin)

Control	+ + +
Experimental	+

The comparison of data of the experience I, reveals very little variations between both groups (control and experimental) the conclusion reached is that in the animals not submitted to a stressing situation, the hypothalamo-hypophyseal disconnection, both neural and vascular, does not incite an appreciable change in the function of both the adrenal cortex and testis.

The results obtained in the experience II suggest that the adenohipophysis can respond to a stress stimulus, with a increase in secretion of ACTH, although the contact surface be destroyed but this secretion is smaller than in the control group.

The discordant findings published by others Authors are probably attributable to the lesion of some neighbouring nuclei in the median eminence which function as hypothalamo-adrenocorticotropic and gonadotropic centers.

Bibliografía

- (1) BENOIT, J., y ASSENMACHER, I.: *C. r. Seanc. Acad. Sc.*, 235, 1547, 1952.
- (2) BOZOVIC, L., y MILKOVIC, S.: *Experientia*, 10, 78, 1954.
- (3) BROOKS, C. MC.: *Am. J. Physiol.*, 121, 157, 1938.
- (4) BUSTAMANTE, M.: *Arch. f. Psychiatr.*, 115, 419, 1943.
- (5) CHENG, C. P., SAYERS, M. A., y SAYERS, G.: *Fed. Proc.*, 8, 24, 1949.
- (6) DANDY, W. E.: *J. A. M. A.*, 114, 312, 1940.
- (7) DE GROOT, J.: The significance of the hipophysial portal system. Thesis Univ. Amsterdam, V. Gorcum & Co. N. V., 1952.
- (8) DE GROOT, J.: *Acta physiol et pharmacol. neerl.*, 3, 285, 1951.
- (9) DEY, F. L.: *Endocrinology*, 33, 75, 1943.
- (10) DONOVAN, B. T., y HARRIS, G. W.: *Nature*, 174, 503, 1954.

- (11) DONOVAN, B. T., y HARRIS, G. W.: *J. Physiol.*, 131, 102, 1956.
- (12) ESCOLAR, G. J.: *Anal. de Anat.*, 4, 171, 1955.
- (13) FALK, G.: *Med. Diss. Marburg a. d. Lahn*, 1954.
- (14) FARREL, G. L., y MCCANN, S. M.: *Endocrinology*, 50, 274, 1942.
- (15) FORTIER, C.: *Rev. Canad. Biol.*, 10, 67, 1951.
- (16) FORTIER, C., HARRIS, G. W., y McDONALD, I. R.: *J. Physiol.*, 136, 344, 1957.
- (17) FORTIER, C.: *Acta neuroveg.*, 5, 54, 1952.
- (18) GEMZELL, C. A.: *Endocrinology*, 50, 39, 1952.
- (19) GONZALO-SANZ, L.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 1, 26, 1957.
- (20) GONZALO-SANZ, L.: *R. esp. Fisiol.*, 13, 181, 1957.
- (21) GONZALO-SANZ, L.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 1, 95, 1957.
- (22) GUILLEMIN, R.: *Fed. Proc.*, 14, 65, 1955, 1955.
- (23) GUILLEMIN, R., CHECK, W. E., y HOUSHOLDER, D. E.: *Endocrinology*, 60, 488, 1957.
- (24) HARRIS, G. W.: *J. Physiol.*, 111, 347, 1950.
- (25) HARRIS, G. W., y JACOBSON, D.: *Proc. Roy. Soc. B.*, 139, 263, 1950.
- (26) HARRIS, G. W., JACOBSON, D., y KAHLSON, G.: *Ciba Found. Colloq. endocrinol.*, 4, 186, 1953.
- (27) HARRIS, G. W.: *Acta physiol et pharmacol. neerl.*, 3, 289, 1954.
- (28) HARRIS, G. W., y FORTIER, C.: *4th. Annual Rap. on Stress* (Acta inc., Montreal 1955).
- (29) HARRIS, G. W.: *Neural control of the pituitary gland*. Edward Arnold, 1955.
- (30) HELLERSTEIN, S., HOLTKAMP, D. E., HICKEY, M. E., HILL, R. M., y BUCHNAN, A. R.: *Am. J. Physiol.*, 171, 106, 1952.
- (31) HERTL, M.: *Morph. Jb.*, 92, 75, 1952.
- (32) HERTL, M.: *Z. Zellforsch.*, 42, 481, 1955.
- (33) HUME, D. M.: *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.*, 4, 87, 1952.
- (34) JACOBSON, D.: *Acta endocrinol.* (Copenhagen), 17, 187, 1954.
- (35) KATSUKI, y MIZUTA, S. M.: *Endocrinol. Japon.*, 5, 185, 1958.
- (36) KELLER, A. D., LINCH, J. R., BATSEL, H. L., WITT, D. M., y GALVAN, R. D.: *Am. J. Physiol.*, 179, 5, 1954.
- (37) KOIBUCHI, E., y FUKUDA, M.: *Endocrinol. Japon.*, 5, 11, 1958.
- (38) LEININGER, C. R., y RANSON, S. W.: *Anat. Rec.*, 87, 77, 1943.
- (39) LONG, C. N. H.: *Rec. Prog. Horm. Res.*, 7, 75, 1952.
- (40) LONG, C. N. H.: *Ann. Lect. Nat. Inst. Health*, 73 (Washington D. C.) 1953.
- (41) MALMEJAC, J., GROSS, A., y NEREME, G.: *C. R. soc. Biol.*, 148, 665, 1954.
- (42) MCCANN, S. M., y SYDNOR, K. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.*, 87, 369, 1954.
- (43) NOWAKOWOSKY, H.: *Acta neurov.*, 1, 13, 1950.
- (44) OKINAKA, NAKAS, S. K., NISHIKAIRA, M., IKEDA, M., y IBAYOHI H.: *Tôhoku J. Exper. Med.*, 59, 293, 1954.
- (45) RICHTER, R. B.: *J. Neuropathol.*, 10, 368, 1951.
- (46) SAFRAN, M., y SCHALLY, A. V.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 33, 408, 1955.

- (47) SEMONSEN, C. P., y SAWYERS, C.: *Am. J. Physiol.*, **177**, 405, 1954.
- (48) SLUSHER, M. A., y ROBERTS, S.: *Endocrinology*, **55**, 245, 1954.
- (49) SHIBUSAWA, K. S., SAITO, S., NISHI, K., y YAMAMOTO, T.: *Endocrinol. Japon.*, **3**, 116, 1956.
- (50) SPATZ, H., DIEPEN, R., y GAUPP, R.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, **159**, 229, 1948.
- (51) SPATZ, H.: *Regensb. Jb. ärztl. Fortbildg.*, **2**, 311, 1952.
- (52) TANG, P. C., y PATTON, H. D.: *Endocrinology*, **49**, 86, 1951.
- (53) THONSON, A. P. D., y ZUCKERMAN, S.: *Nature*, **171**, 970, 1953.
- (54) THONSON, A. P. D., y ZUCKERMAN, S.: *Nature*, **174**, 503, 1954.
- (55) THONSON, A. P. S., y ZUCKERMAN, S.: *Proc. Roy. Soc. (London)*, **142**, 437, 1954.
- (56) TONUTTI, E.: *Klin. Wschr.*, **1196**, 1941.
- (57) TONUTTI, E.: *Farmazie*, **4**, 441, 1949.
- (58) TONUTTI, E.: *Behring-Werk Mitteil.*, **25**, 92, 1952.
- (59) UOTILA, V. V.: *Endocrinology*, **26**, 129, 1940.
- (60) VOGT, M. J.: *Physiol. (London)*, **104**, 59, 1945.
- (61) WESTMAN, A., y JACOBSON, D.: *Acta gynecol. scand.*, **20**, 392, 1940.
- (62) ZUCKERMAN, S.: *Lancet*, **266**, 739, 1954.