

Escuela de Medicina del Estudio General de Navarra
Departamento Anatómico (*)

Alteraciones gastrointestinales producidas por lesiones hipotalámicas

por Luis Gonzalo-Sanz (**)

(Recibido para publicar el 15 de mayo de 1956)

Es clásico admitir tres factores como responsables de la úlcera gastroduodenal: la disminución de la resistencia de la mucosa, la disminución de protección de dicha mucosa por el moco gástrico, y el aumento de la actividad motora y secretora del estómago [SODEMAN (31), JORDÁN (19), etc.]. Estos tres factores responsables de la aparición de la úlcera probablemente no son los primarios la mayor parte de las veces, sino más bien consecuencia de una alteración inicial del sistema nervioso vegetativo [BERGMANN (6), STÖHR (33), THOMAS (34), etc.].

La disminución de la resistencia de la mucosa es motivada por alteraciones circulatorias. Unas veces estas alteraciones son debidas a una vasodilatación, otras a un vasoespasmo o a un mecanismo Shunt [PALMER y BUCHMANN (25)].

La disminución de la protección de la mucosa unas veces es por fluidificación excesiva del moco, al haber una mayor secreción de jugo gástrico, otras porque es arrastrado este moco rápidamente por la motilidad gástrica aumentada. Lo corriente es la coincidencia de estos dos factores.

La actividad motora y secretora depende fundamentalmente del vago; la actividad vasomotora, del simpático. Las fibras vasodilatadoras, aunque siguen la vía simpática, son colinérgicas, y las vasoconstrictoras, adrenérgicas. Los tres factores que

* Dirección actual: Apartado núm. 177 Pamplona (España).

** Profesor agregado del departamento del Prof. Escolar de Granada del C. S. I. C.

influyen en la aparición de la úlcera gastroduodenal quedan, pues, bajo el control del sistema simpático y parasimpático periféricos, y éstos, a su vez, bajo el control de los centros hipotalámicos. El hipotálamo, por otra parte, depende en su actividad nerviosa de una serie de factores: impulsos aferentes enteroceptivos, impulsos corticales, sobre todo de las zonas de la afectividad, y factores humorales que actúan sobre el hipotálamo, o bien siguiendo la circulación general, o bien por el sistema hipofisario o siguiendo una vía nerviosa [BERGMANN (5), DIEPEN (9), etc.]. De las hormonas con influencia hipotalámica, las principales son las del lóbulo anterior de la hipófisis y, sobre todo, el ACTH. Así resulta que pueden actuar como causas remotas de la úlcera gastroduodenal todos aquellos factores capaces de alterar el funcionalismo del hipotálamo, como son influencias nerviosas, emocionales, trastornos de la afectividad, etc.; o influencias hormonales en situaciones de alarmas intensas y prolongadas.

Aunque todo esto está generalmente admitido, lo que no se ha podido precisar todavía es el núcleo o núcleos del hipotálamo que de una manera más directa actúan sobre el tracto gastrointestinal. Con el objeto de aportar datos que puedan contribuir a aclarar este problema, hemos realizado la serie de investigaciones que exponemos en esta comunicación, observando las alteraciones morfológicas gastrointestinales que aparecen después de coagular los principales núcleos hipotalámicos.

Métodos

El animal que hemos empleado en nuestras experiencias ha sido el cobayo.

La localización de los distintos núcleos hipotalámicos la hemos logrado siguiendo un proceder cartesiano. El aparato empleado para ello ha sido uno de Horsley-Clark modificado y adaptado al cobayo. El plano horizontal de fijación de la cabeza del animal que hemos utilizado es el que viene determinado por los dos conductos auditivos externos y la base de los incisivos [ESCOLAR (15)]. El atlas del encéfalo del cavia empleado para las localizaciones es el que poseemos en el Departamento (todavía no publicado). La coagulación de los diferentes núcleos se ha hecho con corriente de alta frecuencia (aparato mikroterm de la Casa Siemens) de las siguientes características: 220 V. 4.5 mA. El tiempo de paso de la corriente ha sido 30 segundos. En todas estas coagulaciones hemos empleado dos electrodos: uno activo — aguja de 0.3 mm. de diámetro, aislada en toda su extensión, excepto en un mm. correspondiente a la

punta — y otro indiferente, que se colocaba debajo del vientre del animal.

El desarrollo de la operación ha sido el siguiente: Anestesia del cobayo con narcovenol (1 c. c. por kg. de peso), fijación del animal en el aparato estereotáxico e incisión longitudinal de la piel de la cabeza. Una vez puesta al descubierto la calota, estudio de la proyección sobre la misma del núcleo a coagular. Tras esto, perforación del hueso en los puntos determinados (fresa de 1 mm. de diámetro) e introducción del electrodo activo. La altura a que se había de efectuar la coagulación la hemos medido siempre a partir de la base del cráneo, en cuanto que es la menos variable. El número de coagulaciones en cada núcleo para lograr su destrucción, ha sido variable, según el volumen de dichos núcleos (en cada coagulación se consigue coagular un 1 mm. c. de tejido). Una vez verificada la coagulación, desinfección de la herida operatoria y sutura de la piel.

El tiempo que hemos dejado sobrevivir a los animales ha sido de 7 a 10 días; algunos, los menos, no llegaron a alcanzar este tiempo.

En la autopsia de los animales nos hemos fijado especialmente en el aspecto de tracto gastrointestinal, y los órganos recogidos para su estudio histológico han sido estómago, duodeno y encéfalo.

El líquido de fijación empleado, el Bouin; la inclusión se ha hecho en parafina y los métodos de tinción empleados: hematoxilina eosina, azán y además, para el encéfalo, el Mann.

Según los núcleos a coagular, hemos hecho 4 grupos de animales: un grupo de 10 cobayos al que se le coaguló el núcleo paraventricular y sus alrededores; otro de 10 al que se le coaguló el núcleo hipotalámico ventromedial y túber; otro de 10 al que se le destruyó el núcleo dorsomedial y, por último, a 6 cobayos se les coaguló el cuerpo mamilar y el núcleo hipotalámico posterior.

A 6 de los cobayos que se les coaguló el núcleo hipotalámico dorsomedial y el hipotalámico posterior se les inyectó una dosis letal de toxina diftérica a los 7 días de la operación. Los animales murieron de las 26 a las 30 horas después de la inyección de toxina.

De los 10 cobayos del primer grupo, es decir, de los que se les coaguló el n. paraventricular y sus alrededores, las lesiones tenían una localización precisa en 9 casos.

En el 2.º grupo se lograron 7 casos con buena localización.

En el grupo 3.º, 6, y, por último, en el grupo 4.º, 3.

Resultados

Los resultados obtenidos podemos sistematizarlos del siguiente modo:

1. — En los cobayos que hemos coagulado el núcleo paraventricular y sus inmediaciones, aparecen alteraciones morfológicas del tracto gastroduodenal, que después detallaremos (figs. 2 y 3).

2. — En los que la coagulación se produjo en el núcleo ventromedial y túber, aparecen las mismas alteraciones morfológicas del tracto gastroduodenal que en el grupo anterior (figs. 4 y 5).

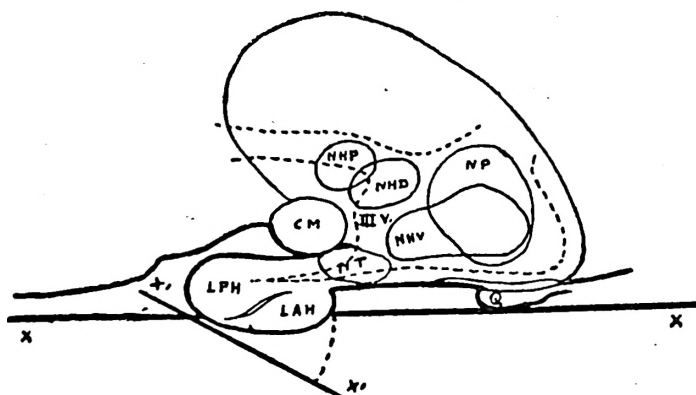


Figura 1. — Corte sagital del diencefalo del cobayo, sobre el que aparecen proyectados los núcleos hipotálamicos. La línea de puntos corresponde al III ventrículo. El eje XX es el eje sagital correspondiente a la base del encéfalo; el eje X'X', el del plano de fijación de la cabeza del animal; NP:n, paraventricular; NHV:n, hipotálamico ventromedial; NHD:n, hipotálamico dorso media 1; NPH:n, hipotálamico posterior; NT:n, del túber; CM: muerpo mamilar; LAH: lóbulo anterior hipofisario; LPH: lóbulo posterior hipofisario.

3. — En los que la coagulación afectó al núcleo hipotálamico dorsomedial, no aparecía hemorragia espontáneamente, pero se conseguía cuando se inyectaba al animal toxina diftérica (figs. 6 y 7).

4. — En aquellos cobayos en los que se coaguló el cuerpo mamilar y el núcleo hipotálamico dorsal, no aparecieron trastornos ni en el estómago ni en el duodeno (figs. 8 y 9).

Destaca en estos resultados el hecho de que las alteraciones morfológicas gastroduodenales aparecen cuando se lesionan núcleos hipotálamicos de significación parasimpática, mientras que no se presentan lesiones del tracto gastroduodenal cuando la coagulación recae en los núcleos ortosimpáticos hipotálamicos.

El núcleo hipotálamico dorsomedial ejerce menos influencia sobre estómago y duodeno que los núcleos paraventricular, ven-

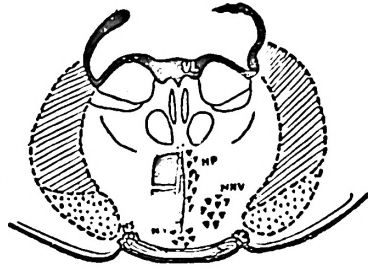


Figura 2. — Corte frontal del diencéfalo del cobayo, correspondiente al n. paraventricular. La lesión (en negro) sólo se ha representado en un lado, para poder indicar la situación del núcleo en el lado opuesto



Figura 3. — La misma lesión que en la figura 2 vista en un corte sagital

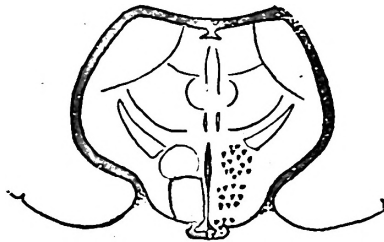


Figura 4. — Corte frontal del diencéfalo del cobayo a nivel de los núcleos ventromedial y del túber. (La lesión aparece sólo indicada en un lado)

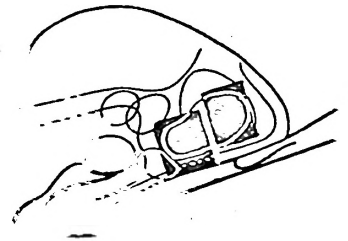


Figura 5. — La misma lesión que en el caso anterior, presentada en un corte sagital

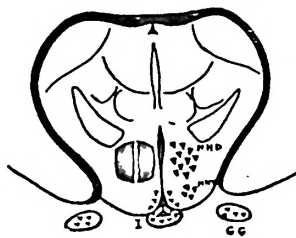


Figura 6. — Corte frontal del diencéfalo a nivel del núcleo hipotalámico dorsomedial, mostrando la localización de la lesión y del núcleo

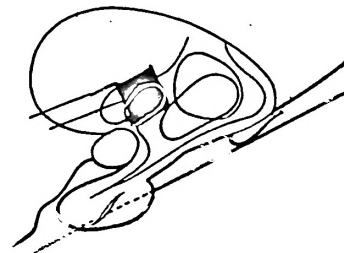


Figura 7. La misma lesión que la de la figura anterior presentando en un corte sagital

tromedial y túber, lo que se deduce del hecho de que en el tercer grupo sólo aparecía hemorragia después de inyectar al animal una dosis letal de toxina diftérica. La toxina diftérica por sí sola no es capaz de provocar esta hemorragia, y sólo la provoca cuando el tejido se encuentra en inferioridad de condiciones, según ha demostrado TONUTTI (35).

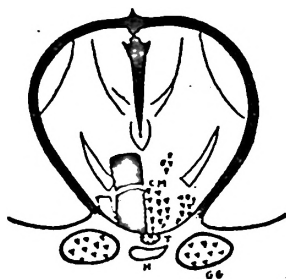


Figura 8. — Corte frontal del diencéfalo del cobayo a nivel del cuerpo mamilar y del núcleo hipotalámico posterior, mostrando el lugar de la coagulación

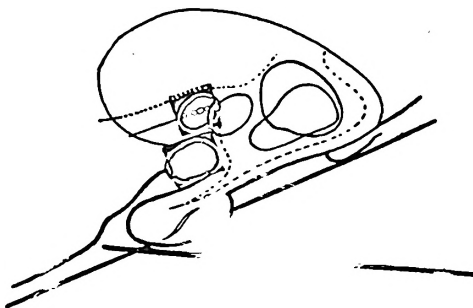


Figura 9. — La misma lesión que la de la figura anterior vista en un corte sagital

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES. — Las localizaciones preferentes eran el antro pilórico, la primera porción del duodeno y la curvatura menor del estómago. En algunos casos estas lesiones se extendían también a otros territorios gastroduodenales.

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS GASTRODUODENALES. — Estas lesiones se caracterizan por vasodilatación de capilares y vénulas, edema, y en algunos territorios más localizados, hemorragias. Los vasos más dilatados se encontraban en la submucosa y mucosa. El edema se localizaba especialmente en la submucosa, aunque la mucosa también aparecía invadida por el edema, si bien en menor proporción. Las hemorragias, al menos las más extensas, se observaban en la submucosa invadiendo después la mucosa. En gran parte de los casos se observaban también extravasaciones sanguíneas en las terminaciones glandulares de la mucosa.

Cuando estas alteraciones se habían producido algunos días antes de la muerte del animal, se observaban pérdidas de sustancia en determinadas partes de la mucosa, y en las proximidades de estas erosiones la estructura estaba alterada por el edema, la infiltración celular, etc. Estas erosiones todavía no se encontraban delimitadas de los territorios vecinos por la proliferación conjuntiva.

Discusión

Las alteraciones del tracto gastroduodenal que acabamos de describir, que se presentan después de la coagulación de los núcleos de la región hipotalámica media y anterior, demuestran la importancia que el hipotálamo ejerce sobre estos órganos.

La influencia del hipotálamo sobre el estómago y el duodeno ya fué señalada hace tiempo, aunque sin precisar claramente las localizaciones. ROKITANSKY (28) observó la frecuente asociación de la úlcera de estómago y la meningitis basilar. Posteriormente entre los numerosos trabajos sobre el diencefalo se encuentran algunos que relacionan la actividad del hipotálamo con el funcionalismo gástrico, sobre todo atendiendo a sus alteraciones. CUSHING (8), en 1932, llamaba la atención sobre las perturbaciones gastrointestinales agudas que se presentaban después de intervenciones quirúrgicas en la base del cráneo. KELLER y D'AMOUR (21) observaron que, lesionando los núcleos del tuber, se producían erosiones, úlceras y hemorragias de estómago y duodeno. Sin embargo, cuando se lesionaban estos núcleos en perros previamente simpatectomizados, sólo se producían úlceras y erosiones, pero sin hemorragia. Y de esto concluye KELLER (20) que en tales condiciones experimentales, para que se produzca la hemorragia gástrica, es necesaria la integridad del simpático, y para que aparezcan las úlceras hace falta la integridad del parasimpático.

BAKER y ABRAMS (4) encontraron, después de la hipofisectomía, una notable involución de las células cimógenas y disminución de la secreción de pepsina. Estos resultados pueden ser debidos a lesión del túber o a la falta de hormonas hipofisarias.

Respecto a la influencia de las hormonas hipofisarias, los trabajos más recientes coinciden en que el ACTH aumenta la secreción de ácido clorhídrico y pepsina y disminuye la consistencia del moco gástrico, factores éstos que llevan a la producción de la úlcera [KIRSCHNER (22), HIRSCHOWITZ (18)]. En cuanto a la cuestión de si la influencia de estas hormonas es directa o a través del hipotálamo, todavía no hay nada definitivo, si bien el hecho observado por HECHTER y PINCUS (17), de que tanto la neurocortina como el ACTH tienen una acción bloqueadora del hipotálamo frente al estímulo que representa el stress, habla en favor de que su acción sea a través del hipotálamo. Por otra parte, la butazolidina puede producir úlceras gastroduodenales en enfermos a los que se les administra en dosis terapéuticas [KRAININ (23), SHIELDS (30), RAFFENSPERGER y HARRISBURG (27)], efecto que se puede atribuir a que

este fármaco ejerce una influencia estimulante de la secreción de ACTH.

El hipotálamo a su vez está influido por centros superiores telencefálicos, según se ha comprobado experimentalmente, en apoyo de conceptos generalizados en la clínica psicosomática. En efecto, son numerosos los trabajos publicados estos últimos años sobre la influencia del telencéfalo en la actividad gastroduodenal. Así se han observado las variaciones producidas tanto en la secreción como en la motilidad gástrica en hipnotizados a los que se hace pasar por diferentes estados de ánimo [EICHORN y TRACKIR (11), (12) y (13)]. En cuanto a las áreas cerebrales que inhiben los movimientos gástricos parecen estar de acuerdo diversos autores en que las principales son el gyrus cinguli, el hipocampo y el área orbitaria [(BABKIN y KITE (1)), BABKIN y SPEAKMAN (2), ZWIRN (36)].

En cuanto al mecanismo de esta influencia hipotalámica sobre el tracto gastroduodenal todavía no se tienen suficientes datos para formular una interpretación cierta, y por eso todas las investigaciones sobre el problema pueden aportar resultados útiles en este sentido. El estudio de las alteraciones morfológicas observadas por nosotros en estómago y duodeno creemos que puede contribuir a precisar una interpretación. Hemos de hacer notar en primer término la vasodilatación capilar que observamos en todos los casos, porque esta vasodilatación debe ser responsable del edema y la hemorragia y como consecuencia de la eliminación de tejido necrosado aparecerían las erosiones y úlceras de la mucosa gastroduodenal.

El estasis capilar se podría explicar por una obstrucción que dificulta o impide la progresión de la sangre hacia las venas, lo más frecuente por trombosis. O también podría ser simple consecuencia de vasodilatación activa o bien paralítica.

No es probable que la trombosis sea el factor primario del estasis capilar. Es más probable, en cambio, que la vasodilatación sea consecuencia de un trastorno de la inervación vegetativa, que puede ser activa, por un aumento de tono de las fibras colinérgicas, que indicaría un aumento de tono del parasimpático; o puede ser paralítica. En este último caso se podría considerar como la fase final de un espasmo vascular que al producir isquemia conduciría al acúmulo local de metabolitos vasodilatadores y ocasionaría, por lo tanto, vasodilatación secundaria.

Los núcleos de la región anterior y media del hipotálamo se consideran por casi todos los autores como de naturaleza parasimpática. Al eliminar estos núcleos por la electrocoagulación, es lógico suponer que su acción facilitadora sobre los núcleos

vagales queda abolida, y predominará, por lo tanto, el tono del simpático. De las dos hipótesis — vasodilatación activa y vasodilatación secundaria al espasmo — resulta más lógico, según esto, admitir la vasodilatación reactiva secundaria al espasmo vascular. Por consiguiente, el mecanismo patogénico de las alteraciones observadas se podría resumir del siguiente modo. Predominio del tono simpático como consecuencia de la eliminación del tono parasimpático que ejercen los núcleos hipotalámicos anteriores y medios. Al aumentar el tono del simpático la consecuencia sería el vasoespasmo en el tracto gastroduodenal. Y secundariamente a la isquemia debida al vasoespasmo, la liberación y el acúmulo de metabolitos desencadenantes de la vasodilatación capilar secundaria. Y esta vasodilatación sería la causa del edema y la hemorragia. Y así, los territorios gastroduodenales en los que aparecieron estas alteraciones, serían al cabo de un cierto tiempo los que presentarían erosiones y úlceras.

Resumen y conclusiones

Se hace un estudio de las alteraciones morfológicas que aparecen en el tracto gastroduodenal tras lesiones hechas por electrocoagulación en distintos núcleos hipotalámicos. La localización de estos núcleos se ha realizado siguiendo un proceder estereotáxico cartesiano, mediante un aparato modificado de Horsley-Clark y un atlas del cerebro del cobaya hecho por el autor. La comprobación de la localización de las lesiones hipotalámicas se ha realizado mediante un estudio histológico del hipotálamo de los animales operados. Las lesiones morfológicas gastroduodenales se han estudiado también histológicamente: fijación en líquido de Bouin, inclusión en parafina, tinción por el azán, hematoxilina-eosina, etc

El total de animales operados fué de 36. En 10 de estos animales se coaguló el núcleo paraventricular y sus inmediaciones, obteniendo una buena localización en 9 de ellos; en otros 10 se coaguló el núcleo hipotalámico ventromedial, lográndose una localización precisa en 7 casos; la electrocoagulación del núcleo hipotalámico dorsomedial se practicó en otros 10 animales, en 6 con buena localización, y, por último, a 6 animales se les electrocoaguló el cuerpo mamilar y el núcleo hipotalámico posterior, obteniéndose una buena localización en tres casos.

Los resultados obtenidos en los casos que presentaban una buena localización de las lesiones han sido los siguientes: el grupo en el que se coaguló el núcleo paraventricular, así como en el del núcleo ventromedial y túber aparecieron lesiones gastroduodenales. En el grupo en que la electrocoagulación recayó en el grupo hipotalámico dorsomedial, las alteraciones gastroduodenales sólo aparecieron tras la inyección de una dosis letal de toxina diftérica. Por último, en el grupo que se coaguló el cuerpo mamilar y el núcleo hipotalámico posterior, no aparecieron alteraciones gastrointestinales.

Estas alteraciones gastrointestinales tenían una localización predominante en la región pilórica, en la curvadura menor del estómago y en la primera porción del duodeno.

Las alteraciones estructurales que se presentaban eran: primero, una

vasodilatación capilar, edema, y en zonas más localizadas, hemorragias; estas alteraciones afectaban fundamentalmente la submucosa, y en menor proporción, la mucosa. En los cobayas en los que estas lesiones se habían producido con cierta antelación a su muerte (el tiempo de supervivencia que se dió fué de 7 a 10 días), se presentaban éstas como zonas de tejido necrosado, apareciendo en algunos puntos pérdidas de substancia.

El mecanismo que explica estas alteraciones gastroduodenales el autor cree que es el siguiente: Como los núcleos hipotalámicos que más estrechamente relacionados aparecen con las alteraciones gastroduodenales, según se demuestra en el trabajo, son los de la parte anterior del hipotálamo — región que es admitida por casi todos los autores como de naturaleza parasimpática —, al eliminar estos núcleos por electrocoagulación, disminuiría el tono facilitador de éstos sobre los núcleos vegetativos. Por tanto, sobre el estómago predominaría un tono simpático. Esto llevaría consigo una vasoconstricción y ésta una mala nutrición del tejido, con acúmulo de metabolitos vasodilatadores, los cuales darían lugar a una vasodilatación secundaria, con edema, etc., que vendría a continuar el estado de mala nutrición del tejido, en el cual se producirían después las hemorragias por alteraciones de la pared de los vasos, etc.

Summary

Gastrointestinal alterations produced by hypothalamic lesions

A study is made of the morphological changes which appear in the gastrointestinal tract during lesions made by electrocoagulation in various hypothalamic nuclei. Localisation of these nuclei has been realized according to a cartesian stereotaxic procedure, with a modified Horsley-Clark apparatus and a cerebral atlas of the guinea pig made by the author. Checking of the localisation of the hypothalamic lesions was done by histological study of the hypothalamus of operated animals. The morphological gastroduodenal lesions were also studied histologically: fixation in Bouin liquid, paraffin inclusion, azan staining, hematoxylin-eosin, etc.

The total number of animals operated was 30. In 10 of these animals the paraventricular nucleus and its immediate vicinity was coagulated, a good localisation being obtained in 9 of them; in another 10 the ventromedial hypothalamic nucleus was coagulated, precise localisation being reached in 7 cases; electrocoagulation of the dorsomedial hypothalamic nucleus was practised in another 10 animals, 6 giving a good localisation, and finally in 6 animals the mammillary body and posterior hypothalamic nucleus were electrocoagulated, a good localisation being obtained in three cases.

Results obtained in the cases which presented a good localisation of the lesions were as follows: in the group in which the paraventricular nucleus was coagulated, and also that of the ventromedial nucleus and tuber, gastrointestinal lesions appeared. In the group in which electrocoagulation occurred in the dorsomedial hypothalamic nucleus, gastroduodenal changes appeared only on injection of a lethal dose of diphtheria toxin. Finally in the group in which the mammillary body and posterior hypothalamic nucleus were coagulated no gastrointestinal changes appeared.

These gastrointestinal changes were localised predominantly in the pyloric region, in the lesser curvature of the stomach and in the first portion of the duodenum.

The structural changes present were: first, capillary vasodilation, oedema, and in more localised zones hemorrhages; these changes fundamentally affected the submucous and to a lesser degree the mucous membrane. In the guinea-pigs in which the lesions had been produced a considerable time before their death (the survival time given was 7-10 days) these presented zones of necrosed tissue, loss of substance being seen at some points.

The mechanism which explains these gastroduodenal changes is believed by the author to be the following: As the hypothalamic nuclei which appear most closely related to the gastroduodenal changes, as shown in this work, are those of the anterior portion of the hypothalamus — a region admitted by nearly all authors to be of parasympathetic nature — on eliminating these nuclei by electrocoagulation, the facilitating tone of these on the vagal nuclei would be diminished. Thus sympathetic tone would predominate on the stomach. This would lead to a vasoconstriction and thus to faulty nutrition of the tissue, with accumulation of vasodilator metabolites, these in turn giving rise to a secondary vasodilatation with oedema, etc., which would cause a continuation of the state of malnutrition of the tissue in which would be produced infarcts after the hemorrhages due to change in the vessel wall, etc.

Bibliografía

- (1) BARKIN, B. P., y KITE, W. C. : *J. of Neurophysiol.*, **13**, 321, 1950.
- (2) BARKIN, B. P., y SPEAKMAN, T. J. : *J. of Neurophysiol.*, **13**, 55, 1950.
- (3) BARKIN, B. P., y KITE, W. C. : *J. of Neurophysiol.*, **13**, 335, 1950.
- (4) BAKER, B. L., y ABRAMS, G. D. : *A. J. of Physiol.*, **177**, 413, 1954.
- (5) BARGMANN, W. : *Z. F. Zellforsch.*, **34**, 610, 1949.
- (6) BERGMANN, G. : *Handbuch. inn. Med.*, **3**, 524, 1938.
- (7) BRAYTON, D., y NORRIS, W. J. : *J. A. M. A.*, **150**, 668, 1952.
- (8) CUSHING, H. : *Sur. Gynec. Obst.*, **55**, 1, 1932.
- (9) DIEPEN, R. : *Verhandl. der Anat. Gesellsch. 52. Versaml. in Münster*, 1954.
- (10) DUSSARDIER, M. : *J. Physiol.*, **46**, 77.
- (11) EICHHORN, R., y TRACKTIR, J. : *Gastroenterology*, **29**, 417, 1955.
- (12) EICHHORN, R., y TRACKTIR, J. : *Gastroenterology*, **29**, 422, 1955.
- (13) EICHHORN, R., y TRACKTIR, J. : *Gastroenterology*, **29**, 432, 1955.
- (14) ELIASSON S. : *Acta. Physiol. Scand.*, **30**, 199, 1954.
- (15) ESCOLAR, J. G. : *Anal de Anat.*, **4**, 7, 1955.
- (16) GROSSE y BROCKHOFF : *Pathologische Physiologie*, Springer-Verlag, 1950.
- (17) HECHTER, B., y PINCUS, G. : *Physiol. Rev.*, **34**, 459, 1954.
- (18) HIRSCHOWITZ, B. : *J. A. M. A.*, **158**, 27, 1955.
- (19) JORDÁN, M. SARA : *Gastroenterology*, **28**, 786, 1954.
- (20) KELLER, A. D. : *Arch. Path.*, **246**, 163, 1936.
- (21) KELLER, A. D., y D'AMOUR, M. : *Arch. Path.*, **21**, 185, 1936.
- (22) KIRSNER, J. B. : *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **c77**, 1953.
- (23) KRANIN, F. : *J. A. M. A.*, **152**, 1, 31, 1953.

- (24) LIOMBART, A., y BROSETAG F. : *Arch. Exper. Morf.*, **7**, 26, 523, 1949.
- (25) PALMER, E. D., y BUCHMANN, D. P. : *J. A. M. A.*, **159**, 157, 1955.
- (26) PORTER, R. W. : Thrid. ann. rep. on, stress, 1953.
- (27) RAFFENSPERGER, E. C., y HARRISBURG : *J. A. M. A.*, **152**; 1, 30, 1953.
- (28) ROKITANSKY, C. : Vienna. Braumuller u. Seidal, vol. 3, 1842. .
- (29) SCHABERG, A., y colaboradores : *Gastroenterology*, **28**, 838, 1954.
- (30) SHIELDS, W. E., y colaboradores : *J. A. M. A.*, **152**, 28, 1953.
- (31) SODEMAN, W. A. : Pathologic Physiology (mechanims diseases).
- (32) STEIN, R. W., y colaboradores : *Bull. N. Y. Acad.*, **31**, 583, 1955.
- (33) STÖHR, P. : *Dtsch. med. W'sch.*, 1, 1934.
- (34) THOMAS, J. E. : *J. A. M. A.*, **157**, 209, 1955.
- (35) TONUTTI, E. : *Gac. Med. n.* 22, 1950.
- (36) ZWIRN, P. : *C. R. Soc. Biol. (París)*, **148**, 1.108, 1954