

FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA

Estudio experimental de las áreas hipotalámicas adrenocortico y gonadotropas*

L. Gonzálo - Sanz

RESUMEN

Se estudian, en el cobayo, los efectos producidos por la destrucción del núcleo hipotalámico ventromedial y del fascículo supraóptico-hipofisario. La destrucción del núcleo hipotalámico ventromedial provoca un estado de transformación regresiva tanto en la corteza suprarrenal como en las gonadas. El volumen nuclear en la zona fasciculada es el 87 por 100 del que presentaron los animales control y los animales impúberes no llegaron a alcanzar la madurez sexual.

La destrucción del fascículo supraóptico hipofisario da lugar a un retraso en alcanzar la madurez sexual y un estado de transformación regresiva de la corteza suprarrenal, no tan intensa como en el caso anterior.

Los hechos en que se basan los conocimientos actuales acerca de los sistemas hipotálamo-hipofisarios son los siguientes:

1. La hipófisis, es la glándula rectora del funcionamiento gonadal, suprarrenal, etc.; la hipofisectomía produce la atrofia de esas glándulas.

2. La hipófisis está controlada por el hipotálamo: la lesión de determinadas áreas del hipotálamo produ-

ce efectos semejantes a los de la hipofisectomía.

3. El hipotálamo sólo tiene con la adenohipófisis una relación vascular por medio de los vasos especiales de la superficie proximal infundíbulo-hipofisaria de contacto: el control hipotalámico sobre la adenohipófisis se ha de ejercer por medio de neurohormonas.

4. Los llamados "adrenocortico-releasing-factor" (CRF) y "Gonadotrofico-releasing-factor" (GRF) son polipéptidos de estructura y propiedades

* Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de una beca March para estudios en España.

químicas semejantes, aunque no idénticas a las de la vasopresina.

Tras estos hechos, que el número y la uniformidad de los resultados experimentales que los confirman hacen incontrovertibles, existen todavía algunos interrogantes:

1. ¿Qué áreas hipotalámicas son las secretoras del CRF y GRF?

2. ¿Las áreas hipotalámicas secretoras del CRF y GRF constituyen un único eslabón hipotalámico en el circuito de interrelación hipotálamo-adenohipófisis-glándulas periféricas, o hay más de uno?

Los trabajos encaminados a resolver esta doble cuestión, han llegado a resultados contradictorios y, en el momento actual, todavía no hay un criterio uniforme sobre las áreas hipotalámicas que participan en el circuito hipotálamo-hipófisis-glándulas periféricas.

El trabajo experimental que presentamos, ha sido realizado para aportar datos que contribuyen a resolver este problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para estudiar las áreas hipotalámicas secretoras del CRF y GRF, y los eslabones que participan en el circuito hipotálamo-hipófisis-glándulas endocrinas periféricas, hemos realizado dos tipos de experiencias:

1) uno ha consistido en la destrucción exclusiva del fascículo supraóptico-neurohipofisario; 2) otro, en la destrucción del núcleo hipotalámico ventromedial y parte inferior del dorsomedial, sin afectar el fascículo supraóptico-hipofisario. (1)

El animal utilizado ha sido el cobayo y el procedimiento que hemos seguido para la destrucción de los centros hipotalámicos antes mencionados, el de electrocoagulación, previa localización estereotáxica de los mismos.

En el grupo de cobayos, en los que se destruyó el núcleo hipotalámico ventromedial, se hicieron dos lotes. A los animales de uno de estos lotes, a los tres días de verificada la electrocoagulación, se les inyectó subcutáneamente una cantidad de toxina diftérica equivalente a 5 dosis mínimas letales (dml). Los del otro grupo se sacrificaron a los dos meses de la intervención, sin someterlos a ningún stress.

En la siguiente tabla se puede ver el número de animales intervenidos, los que corresponden a uno y otro tipo de experiencias y el número real de animales sobre los que, por presentar las lesiones perfectamente localizadas en los centros que interesaban eliminar, están basados nuestros resultados.

Tipo de experiencia	Muerte	N.º de animales intervenidos	N.º de animales utilizables
Destrucción fascic. supra-óptico-hipofisario	A los 2 meses	50	11
Destrucción núcleo hipotálamo ventromedial	A los 4 días	55	14
Destrucción núcleo hipotálamo ventromedial	A los 2 meses	16	6
Operación blanca	A los 4 días	10	10
Operación blanca	A los 2 meses	10	10

Todos los animales de nuestra experiencia, eran de edad y peso muy aproximados, y estuvieron sometidos a las mismas condiciones ambientales y de alimentación.

En la necropsia de los animales se recogieron para su estudio histológico, histoquímico y cariométrico, las suprarrenales, gonadas y el bloque diencefálico. El estado funcional de las suprarrenales lo hemos juzgado mediante tres observaciones diferentes: 1) estudio de los campos de transformación (Tonutti); 2) distribución y densidad de depósito de los lipoides sudanófilos y birrefringentes y 3) carimetría del estrato interno y externo de la zona fasciculada. El estado funcional de las gonadas lo establecemos estudiando la capacidad genésica, el aspecto histológico de las mismas y, en el caso del testículo, el diámetro de los tubos seminíferos.

El bloque diencefálico, con el fin de localizar y reconstruir la zona electrocoagulada, se ha seccionado en cortes seriados practicados en unos casos según un plano frontal, en otros según un plano sagital. Las tinciones empleadas: hematoxilina-eosina, HOPA y Nissl.

El estudio histoquímico de las suprarrenales recayó sobre las suprarrenales derechas: fijación en formol, sección a 20 micras en microtomo de congelación y montaje de los cortes en glicerina, unos sin teñir para observarlos en el microscopio de polarización, otros teñidos con el rojo escarlata para estudiar en ellos la distribución de los lipoides sudanófilos. Las suprarrenales izquierdas, fijadas en formol o líquido de Bouin, según los casos, se destinaron al es-

ludio histológico y cariométrico. Para ello se incluyeron en parafina, se seccionaron a 5 μ y se tiñeron los cortes, unos por hematoxilina-eosina y otros por el HOPA (Hematoxilina-Orange-G-Phosfomo-libídico y Azul de anilina).

El estudio cariométrico lo hemos verificado con ocular micrométrico, 8 \times y objetivo de inmersión, 100 \times . El número de núcleos medido ha sido proporcional a la curva de distribución de los diámetros nucleares y ha oscilado entre los 50 y 100 para el estrato externo de la fasciculada y otros tantos para el estrato interno.

Para comprobar si la diferencia de volúmenes entre los animales intervenidos y los que sirvieron de control, era significativa, hemos aplicado el cálculo estadístico.

La comparación de las dos poblaciones, la hemos efectuado a partir del cálculo de la media y de la desviación típica, comparando estos valores por método de Student.

Los ovarios y testículos se fijaron en formol o bien en líquido de Bouin, se incluyeron en parafina y después se seccionaron a 5 μ . Los cortes se tiñeron por hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y HOPA.

El diámetro de los túbulos seminíferos se midió con ocular micrométrico 8 \times , y objetivo de 16 \times . El número de túbulos medido en cada caso ha sido de 50. Diez de los animales utilizados como control, fueron sometidos a la inyección de 5 dml. de toxina-diftérica y los otros restantes se les sacrificó a los dos meses, junto con los otros que no recibieron toxina diftérica. Tanto unos como otros sufrieron operaciones blancas, es decir, fijación en el aparato de estereotaxis, incisión de la piel, perforación de la calota con introducción de electrodo de coagulación, pero sin llegar a electrocoagular.

(1) En adelante, cuando nos refiramos al área destruída en este tipo de experiencias, diremos simplemente, para ser más breves, núcleo hipotalámico ventromedial.

RESULTADOS OBTENIDOS

Dstrucción del fascículo supraóptico-hipofisario

En la mayor parte de los cobayos, la electrocoagulación del fascículo supraóptico-hipofisario la hemos realizado inmediatamente por detrás del quiasma óptico (figs. 1, 2). En los 11 animales en los que la localización de la zona electrocoagulada fué exacta, el núcleo supraóptico presentaba la mayor parte de sus neuronas con el núcleo picnótico, protoplasma apenas coloreado y, una gran proliferación de células gliales (figs. 3, 4). Una cosa semejante, pero en menor medida, se podía apreciar en el núcleo paraventricular. La neurohipófisis en estos animales aparecía de un volumen menor, y con mayor densidad de pituicitos y células gliales. Al mismo tiempo, el lóbulo medio mostraba mayor desarrollo que en los animales control.

Suprarrenales. — Las suprarrenales de los cobayos con el fascículo supraóptico-hipofisario destruido mostraban un aspecto, por lo que respecta a los campos de transformación de Tonutti, próximo al normal, siendo lo más llamativo el que

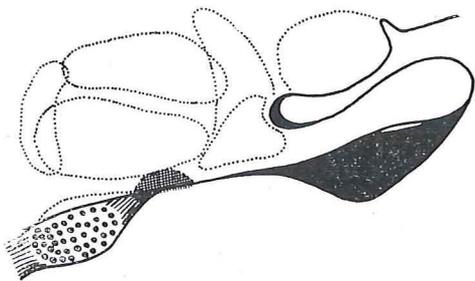


Fig. 1.—Corte sagital, esquemático, del hipotálamo de cobayo. La zona rayada corresponde al territorio destruido en la experiencia I.

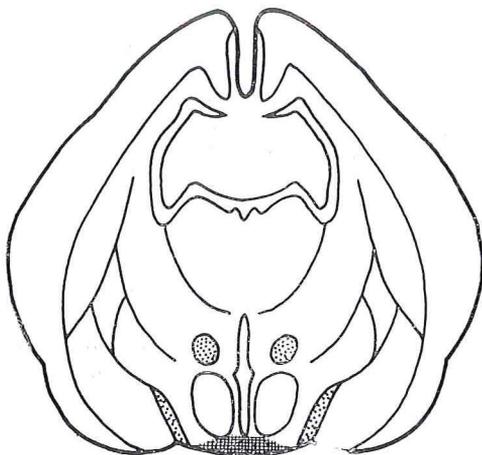


Fig. 2.—Corte frontal del cerebro de cobayo a nivel del hipotálamo medio. La zona destruida aparece rayada.

la dimensión del campo de transformación interno supera a la de los animales control; lo cual hace que el campo de máxima actividad secretora sea de escasa amplitud.

La distribución de los lipoides sudanófilos y birrefringentes viene a confirmar lo que acabamos de decir, pues ocupan una estrecha banda de suprarrenal, periférica, que coincide con el estrato externo de la zona fasciculada.

La cariometría es bastante expresiva, pues el volumen nuclear medio de la fasciculada de los animales con el fascículo supraóptico-hipofisario destruido viene a ser, como se puede observar en la tabla adjunta, 3/4 del volumen medio de los núcleos similares en los animales control.

Hemos de hacer notar que las diferencias son más llamativas en el estrato externo de la fasciculada que en el estrato interno.

Animales intervenidos (muestra A).
Volumen en micras cúbicas:

Fasciculada Externa (F. E.)		Fasciculada Interna (F. I.)	
c. 64	163,33	179,48	
c. 70	198,83	179,48	
c. 74	178,63	196,98	
c. 75	182,24	197,00	
c. 77	170,92	188,42	
c. 78	174,40	189,25	
c. 79	153,13	169,72	
c. 93	178,50	189,00	
c. 95	169,86	182,95	
c. 97	172,15	196,30	
c. 98	176,22	199,24	

Animales control (muestra B):

c. 54	221,76	273,69
c. 57	231,50	257,84
c. 59	215,08	227,80
c. 61	233,20	295,07
c. 105	229,50	269,64
c. 128	237,21	273,69

Media: A, F. E. = 172,25.

B, F. E. = 242,20.

Desviaciones típicas:

A, F. E. = 12,35. B, F. E. = 7,90.

Comparando las dos poblaciones por el procedimiento de la t de Student se obtiene un valor de $t = 12,8$. Teniendo en cuenta que, según las tablas de Yates, para una probabilidad de error menor del 1 % basta un valor de $t = 4,22$, la diferencia es altamente significativa.

Medias: A, F. I. = 183,85.

B, F. I. = 262,5.

Desviación típica:

A, F. I. = 12,65. B, F. I. = 15,15.

La diferencia es, pues, todavía más significativa que en el caso anterior.

Gonadas.—Las gonadas también muestran cambios manifiestos. Por lo que respecta a la capacidad genésica, las hembras han comenzado el período de gestación con más de un

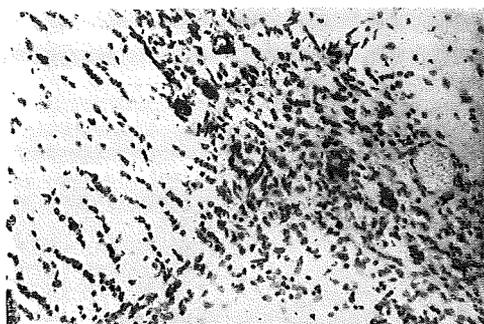


Fig. 3.—Núcleo supraóptico, izquierdo, del cobayo núm. 77, al que le fué destruido el fascículo supraóptico - hipofisario. Proliferación glial. Sólo aparecen cinco neuronas, todas ellas degeneradas. (Nissl, 150 X.)

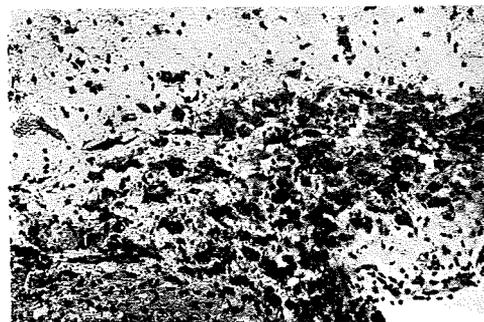


Fig. 4.—Núcleo supraóptico (lado derecho) del cobayo núm. 93. Gran número de sus células aparecen degeneradas. (Nissl, 150 X.)

mes de retraso en relación con las hembras testigos, lo cual indica un retardo en la madurez sexual. Los machos también mostraban este retraso, pues el aspecto histológico de los testículos era semejante al de los cobayos que han alcanzado recientemente la pubertad: menor número de túbulos seminíferos con espermatozoos que en los cobayos control, túbulos seminíferos periféricos de escaso diámetro, etc.

Peso.—Otro dato más es la evolución del peso. La ganancia ponderal media en los animales con el fascículo supraóptico - hipofisario destruido ha sido, al término de los dos meses

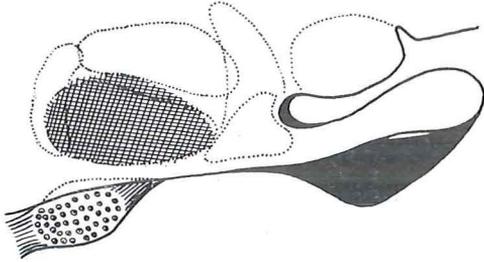


Fig. 5.—El área rayada, que casi coincide con el núcleo hipotalámico ventromedial, es la zona destruida en la experiencia II.

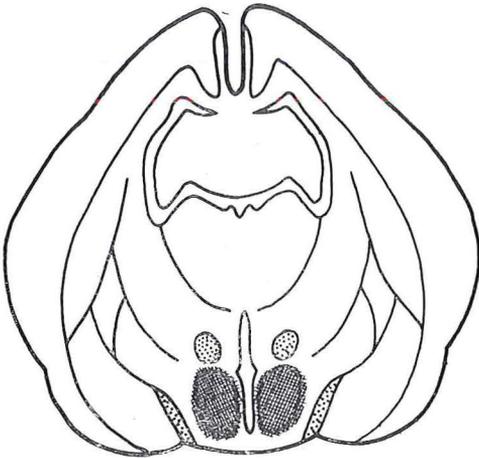


Fig. 6.—La zona destruida (área rayada) en la experiencia II, vista en un corte frontal de cerebro de cobayo.

de experiencia, de 9 gramos, en tanto que en los animales testigo la ganancia ha sido de 142 grs.

Creemos interesante señalar que estos resultados se refieren exclusivamente a aquellos animales con una destrucción total del fascículo supraóptico - hipofisario. En aquellos otros en los que la destrucción no fué completa, los resultados, tanto por lo que se refiere a las suprarrenales, como a las gonadas, apenas presentaban ninguna variación comparativamente con los animales control.

Destrucción de la porción basal del túbulo

La destrucción de la porción basal del túbulo, sin llegar a la superficie inferior del hipotálamo, para no lesionar el fascículo-supraóptico-hipofisario (figs. 5 y 6), no ha producido modificaciones ostensibles del núcleo supraóptico, ni de la neurohipófisis.

Suprarrenales.—Los cobayos que a los tres días de haberles destruido el hipotálamo ventromedial recibieron 5 dml. de toxina diftérica mostraron en la necropsia unas suprarrenales

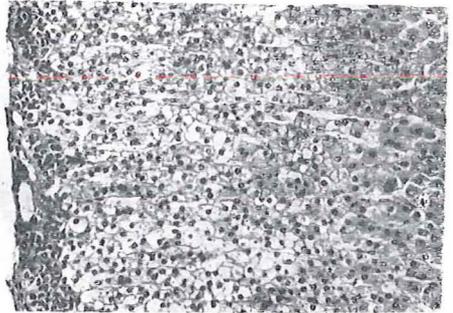


Fig. 7.—Suprarrenal de aspecto normal, correspondiente a un cobayo con el núcleo hipotalámico ventromedial destruido, sacrificado a las 24 horas de haberle inyectado 5 dml de toxina diftérica. (Hopa, 150 X.)

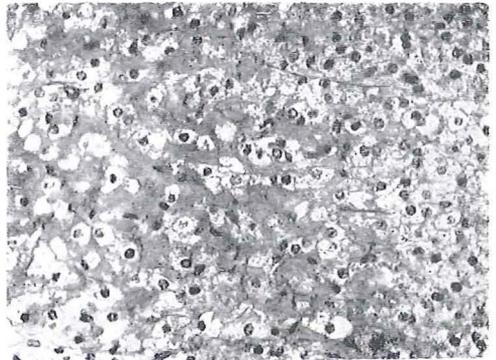


Fig. 8.—Suprarrenal de un animal testigo sometido a la misma dosis de toxina diftérica que el de la figura anterior. Obsérvese la hemorragia y el intenso edema (Hopa, 350 X.)

sin hemorragia ni edema, frente a las suprarrenales transformadas en un coágulo hemorrágico que presentaban los cobayos control (figs. 7 y 8). Es decir, su comportamiento es idéntico al de los cobayos hipofisectomizados en los que no hay, como es natural, secreción de ACTH (Tonutti ^{120, 121}).

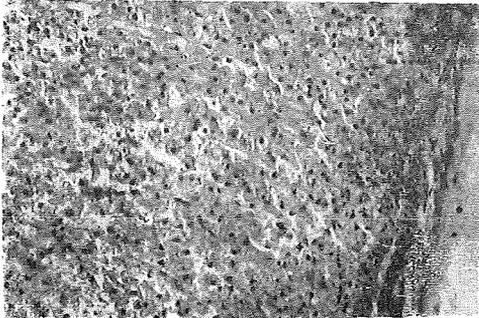


Fig. 9.—Suprarrenal del cobayo núm. 112, al que se destruyó el n. hipotalámico ventromedial. Puede apreciarse la estructura de la zona fasciculada considerablemente alterada. (Hematoxilina - eosina, 150 X.)

Los 16 cobayos con el núcleo hipotalámico ventromedial perfectamente destruido y con una supervivencia de dos meses, presentaron unas suprarrenales que ya a simple vista aparecían de un volumen menor que las correspondientes testigo. El estado de los campos de transformación correspondía a un estado de

transformación regresiva: grosor total la corteza inferior al normal y, proporcionalmente, el estrato exter-

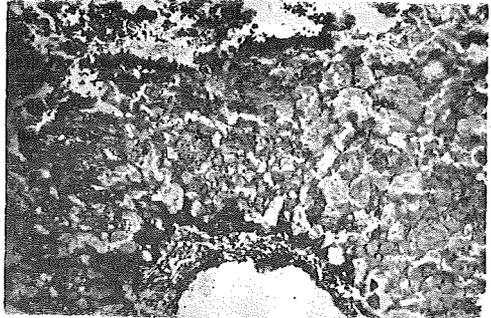


Fig. 10.—La misma suprarrenal que la anterior a nivel de la zona reticular. La estructura se ha hecho irreconocible. (Hematoxilina-eosina, 150 X.)

no de la fasciculada era el más reducido. Los lipoides sudanófilos y el colesterol formaban una estrecha franja, correspondiente al estrato externo de la fasciculada.

La cariometría ha mostrado, en perfecta congruencia con lo que acabamos de exponer, un volumen nuclear que prácticamente es la mitad del valor de los animales control y esto tanto para el estrato externo de la fasciculada como para el interno. Si comparamos estos resultados con los obtenidos en la hipofisectomía se puede ver que son semejantes.

Animales intervenidos

Z. fasciculada externa
163,23

Animales control

Z. fasciculada interna
253,66

Volumen medio en micras cúbicas

Z. fasciculada interna
165,04

Z. fasciculada externa
226,15

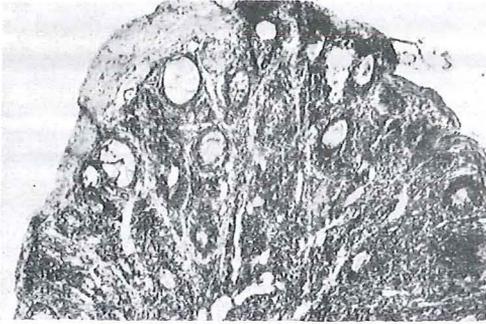


Fig. 11.—Ovario del cobayo núm. 119. No se ven más que folículos primordiales. (Hematoxilina-eosina, 60 X.)

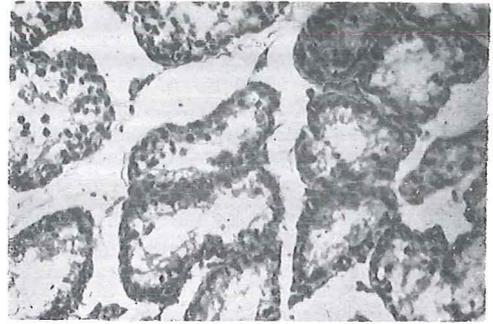


Fig. 13.—Testículo del cobayo núm. 112. El aspecto de los tubos seminíferos corresponde al de un animal impúbere. (Hematoxilina-eosina, 150 X.)

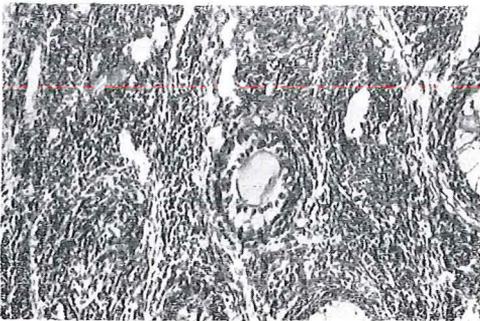


Fig. 12.—Aspecto parcial de la figura anterior. (Hematoxilina-eosina, 150 X.)

Otro hecho importante en relación con las suprarrenales es la frecuencia con que estas glándulas muestran alterada su estructura. Cuando las alteraciones no son muy antiguas, el trastorno es fundamentalmente vascular: gran dilatación de los capilares, sobre todo en la zona reticular; edema, y en algunos casos verdaderas hemorragias. En los casos en que la evolución es más prolongada, junto con los trastornos vasculares aparecen amplias alteraciones del parénquima, motivadas, en parte, por las alteraciones vasculares directamente y, sobre todo, por la amplia proliferación de tejido conjuntivo que desorganiza por completo la estructura de la glándula, proliferación

que es secundaria a los trastornos vasculares (fig. 9 y 10).

Gonadas.—Las hembras con el núcleo principal de Cajal destruido no han llegado a gestar. En sus ovarios se ven folículos primordiales y algún folículo de Graaf, pero no aparece ninguna huella de cuerpos lúteos (figs. 11 y 12).

Los machos presentaron escaso desarrollo testicular y sus túbulos seminíferos correspondían a animales que no habían alcanzado la madurez sexual: diámetro de los túbulos muy inferior al de los animales testigo, no aparecían espermatozoos y ni siquiera espermátides (fig. 13).

DISCUSIÓN

El sistema supraóptico - neurohipofisario y la secreción del CRF y GRF

Hemos de discutir, en primer lugar, los efectos de la destrucción del fascículo supraóptico-hipofisario. La destrucción de este fascículo acarrea, como es sabido, una degeneración retrógrada de los axones y subsiguientemente de las neuronas del núcleo supraóptico en un 85 por 100 y del núcleo paraventricular en un 20 por 100⁹⁴. Al mismo tiempo se produce una atrofia del lóbulo posterior de la hipófisis, con una prolife-

ración de los pituicitos y de las células neuróglificas ⁴¹. Esto quiere decir que la destrucción del fascículo supraóptico - hipofisario no es capaz de eliminar el sistema supraóptico-neurohipofisario por completo. Siempre quedan algunas neuronas con capacidad funcional y, por consiguiente, aun después de destruir el fascículo supraóptico - hipofisario, se continuarán segregando las hormonas de este sistema, si bien en mucha menor cantidad. Cabría pensar entonces que la destrucción directa del núcleo supraóptico-hipofisario y paraventricular debe dar mejores resultados. Esto, que en teoría puede ser verdad, no lo es en la práctica, pues el núcleo supraóptico es un núcleo muy extenso en superficie en todos los mamíferos ^{40, 94, 114}, y su destrucción acarrearía indefectiblemente, si fuera completa, la lesión de otros territorios hipotalámicos. Algo parecido cabe decir del núcleo paraventricular: su amplitud en sentido transversal es escasa, por lo cual es prácticamente imposible destruirlo sin lesionar los centros que se encuentran a su lado. El procedimiento, pues, que hemos seguido, nos parece el más adecuado para eliminar, en su mayor parte, el sistema supraóptico - paraventriculo - hipofisario. Ahora bien, para la interpretación de los resultados hemos de tener en cuenta la persistencia funcional de una parte del mismo. Esto nos puede explicar, al menos en parte, que los resultados obtenidos en este tipo de experiencias no sean totalmente llamativos. Con todo, los cambios aparecidos en suprarrenales y gonadas son lo suficientemente intensos como para indicar que el sistema supraóptico - hipofisario toma parte en la regulación de la función glandulotropa de la adenohipófisis, inclinándonos a pensar que el CRF y GRF son segregados por las neuro-

nas de este sistema. Algunos datos ya conocidos apoyan esta hipótesis.

Las propiedades y constitución química del CRF son muy similares a las de la oxitocina y vasopresina, hasta el punto de que algunos han llegado a identificarlos ^{2, 3, 9, 58, 63, 64, 39, 72, 95, 106}.

Tal identidad es negada, sin embargo, en el momento actual por la mayoría de autores ^{59, 99}, pues se ha demostrado experimentalmente la falta de paralelismo entre la cantidad de vasopresina y oxitocina segregadas y la cantidad de glucocorticoides liberados por la suprarrenal ^{4, 11, 44, 56, 57, 104, 105, 111}.

Los investigadores que han estudiado experimentalmente la acción de los extractos hipotalámicos sobre la función secretora de la adenohipófisis no llegan a precisar ningún área hipotalámica secretora del GRF o CRF. Han comprobado, sí, que los extractos de la "median eminence" son los más efectivos ^{23, 47, 73}. Ahora bien, en cuanto que los factores neurohormonales hipotalámicos han de alcanzar los vasos especiales de la superficie proximal de contacto adeno-infundibular por los que han de llegar a la adeno-hipófisis ^{1, 13, 24, 35, 37, 54, 55, 113, 116}, es natural que sea en la porción basal del túbulo donde se encuentra mayor cantidad, aun en el caso de que no sea ese el lugar inicial de su secreción.

El hecho de que, según nuestros resultados, la capacidad funcional de las gonadas quede más afectada tras la destrucción del fascículo supraóptico-hipofisario que la capacidad funcional de las suprarrenales, está de acuerdo con los resultados obtenidos por Martini y col. ⁶⁵, que transplantando la hipófisis a la cámara anterior del ojo consiguen una activación de la suprarrenal y no de las gonadas. Los trabajos de Martinovicht ⁶⁶

y Timmer ¹¹⁹ también confirman esto mismo.

Esta mayor afectación de las gonadas puede interpretarse de formas diversas: 1, que las neuronas persistentes después de la destrucción del fascículo segregan mayor cantidad de GRF que de CRF; 2, que el dintel de CRF necesario para mantener un funcionamiento basal en las suprarrenales es menor que el dintel de GRF que necesitan las gonadas, y 3, que el CRF se segregue también en otros centros del túbér, pues es sabido que varios núcleos del túbér tienen capacidad secretora ^{5, 42, 43, 84, 124}.

El núcleo hipotalámico ventromedial y el control adenohipofisario

Admitiendo que el sistema supraóptico-hipofisario tiene una intervención en la regulación de la función corticotropa y más aún de la gonadotropa de la adenohipófisis, es evidente, según demuestran nuestros resultados experimentales, que existe otro centro tuberal, otro eslabón del circuito hipotálamo-adenohipofisario. La destrucción de este centro provoca notable atrofia de suprarrenales y gonadas que presentan una capacidad funcional semejante a la de los animales hipofisectomizados, es decir, no responden a un stress intenso con aumento de la secreción de corticoides suprarrenales y no llegan a alcanzar la madurez sexual.

A nuestro juicio, los eslabones del circuito hipotálamo - hipofisario estarían dispuestos del siguiente modo: centro tuberal, sistema supraóptico-neurohipofisario, hipófisis, glándulas periféricas, centro del túbér.

Este centro tuberiano sería, a su vez, el que recibiera los diferentes estímulos que influyen sobre los sistemas hipotálamo - hipofisarios, haciendo que se acomoden a las necesidades funcionales del organismo en

cada momento. Tales estímulos provendrían del sistema nevioso periférico ^{6, 96, 102}, de la formación reticular ^{32, 50, 69, 93, 98}, del sistema límbico ^{67, 68, 102} y del nivel plasmático del glucocorticoides ^{6, 51, 83, 122}.

Los resultados que hemos obtenido con la eliminación del núcleo principal de Cajal están en consonancia con los obtenidos por numerosos investigadores, tanto por lo que respecta a las suprarrenales ^{7, 8, 12, 15, 16, 17, 31, 33, 37, 38, 39, 71, 27, 82, 89, 90, 91, 118} como a las gonadas ^{18, 19, 20, 27, 34, 70, 74, 75, 82, 85, 86, 100, 117, 123}. Sin embargo, en estos trabajos no se ha respetado el fascículo supraóptico-hipofisario que por correr por la parte basal del túbér corrientemente queda lesionado al destruir el núcleo principal de Cajal. Por ello los resultados obtenidos por tales autores cabe imputarlos tanto a la destrucción de la región tuberal como del citado fascículo.

Otros centros hipotalámicos que para algunos autores son centros gonadotropos o corticotropos —área preóptica ^{10, 19, 48, 105}, cuerpos mamilares ^{28, 60, 103}, etc.—, a nuestro juicio, no son sino centros que, lo mismo que la formación reticular, el sistema límbico y otras áreas del sistema nervioso central, son capaces de influir sobre el verdadero centro hipotálamo-adenohipofisario ^{10, 25, 26, 27, 28, 60, 62, 76, 77, 80, 108, 109, 110}.

El que varios de los cobayos a los que destruimos el núcleo hipotalámico ventromedial hayan presentado unas suprarrenales con focos hemorrágicos en distintos grados de evolución, llegando en algunos a hacer casi irreconocible la estructura de esta glándula, nos hace pensar en una vía vegetativa hipotálamo - suprarrenal, cuyo punto de partida sería este centro tuberal, y que tendría como misión regular el calibre del

lecho vascular de la corteza suprarrenal en relación con las necesidades funcionales de esta glándula. Del centro tuberal nacerían, por tanto,

dos estímulos: uno, que iría al sistema supraóptico - hipofisario para la secreción de CRF, y otro, que iría a la suprarrenal directamente.

SUMMARY

Experimental study of the hypothalamic adrenocortical and gonadotropic areas

The study was carried out on two groups of guinea pigs of both sexes, of an approximate weight of 300 gms. In the first group of 50 animals the destruction of the supraoptico-hypophysial tract, without lesioning the neighbouring structures, was intended. After serial section of the encephalon, 11 animals were selected for the study depending on the correct localization of the lesion. The animals were killed two months after intervention, at the same time as 10 control animals.

In the 71 guinea pigs of the second group the n. hypothalamicus ventromedialis was electrocoagulated. 55 of them were injected with 5 mld of diphthero-toxin 3 days after the intervention, being sacrificed 24 hours later. The 16 remaining guinea pigs were killed two months after the operation. A group of 10 control animals was used. The results were measured taking into account the histological, histochemical and Karyometric modifications in the adrenal cortex and the gonades.

Results of the first group: The adrenal cortex of the 11 guinea pigs with a selective destruction of the supraoptico hypophysial tract presented a histological and histochemical aspect corresponding to a regressive transformation. The mean of the volume of the outer layer of the fasciculata was reduced 23 % of the control volume and that of the inner layer 31 %.

With respect to the gonades a significant delay in the sexual maturation was observed.

Results of the second group: The lesion was correctly placed in 20 animals (the destruction did not affect the supraoptico-hypophysial tract or any other structure).

Of these, 14 were permitted to survive 4 days and the remainder, two months.

The adrenal cortex of the animals that were sacrificed two months later showed a regressive transformation in a higher degree than the animals with the supraoptico-hypophysial tract lesioned. The mean of the nuclear volume of the fasciculata was reduced 32 % in relation to the control group. In some animals the adrenocortical structure was altered by capillary dilatation, focal hemorrhage with reaction of the glandular stroma.

With respect to the gonades not one of the females of this group became pregnant, and the histological aspect of the ovaries as well as the testicles was those of immature animals.

The adrenals gland of the guinea pigs that were injected with diphtherotoxin look like the adrenal glands of hypophysectomized animals submitted to a similar treatment, i. e., neither hemorrhagic focuses nor edema was found, whereas in the control group the animals presented a massive hemorrhage.

These results suggest the hypothesis of the existence of two hypothalamo-adenohypophysiotropic systems. The first one would have a direct influence on the adenohypophysis through the secretion of CRF and GRF. This would be the supraoptico-hypophysial system. The second one, localized in the n. hypothalamicus ventromedialis, would regulate the supraoptico-hypophysial system. At the same time this center would be able to influence directly the adrenal cortex through vegetative descending path-ways. The existent literature indicates that also the n. hypothalamicus ventromedialis is subjected to the control of the rinencephalic system, the reticular formation and the blood-level of the glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARKO, H. y E. KIVALO. *Acta Endocrinol.* 29: 9, 1959.
2. ARMSTRONG, D. T. y W. HENSEL. *Int. J. Fertil.* 3: 296, 1958.
3. AVILÉS, S., G. MUÑOZ - MARDONES Y V. SILVA-MORENO en *Pathophysiology diencephalica*, p. 267 (Springer Verlag, Wien, 1958).
4. BAISSSET, A., L. DOCESTE-BLAZY y P. MONSTRASTRUC. *J. Physiol.* (Paris). 51: 393, 1954.
5. BENOIT, J. y I. ASSENMACHER. *J. Physiol.* París. 47: 427, 1955.
6. BJERICH, J. R., I. KERSTEN y S. MARUEKTAD. *Acta Endocrinol.* 31: 40, 1959.
7. BOGDANOVE, E. M. y H. C. SCHOEN. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 100: 664, 1959.
8. COREIN, A. y B. SHOTELIUS. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 103: 208, 1960.
9. COURRIER, R., R. GUILLEMIN, M. JUSTISZ, E. SAKIZ y P. ASCHEIM. *C. R. Acad. Sci. París.* 253: 922, 1951.
10. CRITCHLOW, V. *Endocrinology.* 63: 596, 1958.
11. DAILY, W. J. R. y W. F. GANONG. *Endocrinology.* 62: 442, 1958.
12. D'ANGELO, S. A. *Endocrinology.* 64: 685, 1959.
13. DANIEL, P. M., O. E. PRATT y C. S. TREIP. *J. Physiol.* London. 153: 44, 1960.
14. DAVIDSON, J. M. y W. F. GANONG. *Endocrinology.* 66: 480, 1960.
15. DAVIDSON, J. M. y C. H. SAWYER. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 107: 4, 1961.
16. DAVIDSON, J. M. y W. F. GANONG. *Endocrinology.* 66: 480, 1960.
17. DAVIDSON, J. M., A. N. CONTOPOULOS y W. F. GANONG. *Endocrinology.* 66: 735, 1960.
18. DEAR, W. E. y R. GUILLEMIN. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 103: 356, 1960.
19. DESCLIN, L. *XXII International Congress of Physiology.* 1: 637, 1962.
20. DE WIED, D. *Acta Endocrinol.* 37: 279,
21. DE WIED, D. *Acta Endocrinol.* 35 suppl. 51, 119.
22. DE WIED, D. *Endocrinology.* 68: 956, 1961.
23. DE WIED, D. en *Pathophysiology diencephalica* (Springer-Verlag, Wien, 1958).
24. DIERICKX, K. y A. VAN DER ABEELE, *Z. Zellforsch.* 51: 78, 1959.
25. EGDAHL, R. H. *Acta Endocrinol.* 35 suppl. 51: 49, 1960.
26. EGDAHL, R. H. *Endocrinology.* 66 200, 1960.
27. EGDAHL, R. H. *Endocrinology.* 66: 200, 1960.
28. ENDRÖCZI, E., K. LISSAK, B. BOHUS y S. KOVAKS. *Acta Physiol. Sci. Hung.* 16: 17, 1959.
29. ENDRÖCZI, E. y B. MESS. *Endocrinology.* 33: 1, 1956.
30. ENDRÖCZI, E. *XXII Internat. Congr. Physiol.* 1: 620, 1962.
31. EVERETT, J. W., en *Control of Ovulation*, p. 101 (Pergamon Press., N. Y. 1961).
32. FELDMAN, S., C. S. VAN DER HEIDE y R. W. PORTER. *Am. J. Physiol.* 196: 1163, 1959.
33. FLERKO, B. y V. BARDOS. *Acta Neuroveg.* (Wien) 20: 248, 1959.
34. FORTIER, C. *Comp. Endocrinol.* (Acad. Press., N. Y., 1962.)
35. FORTIER, C. y J. DE GROOT. *Progr. Neurol. and Psychiat.* 13: 118, 1958.
36. GANONG, W. F., P. J. MULROW y G. CERA. *Abstr. Endocr. Soc.* 43 rd. Meeting 14 (N. Y., 1961).
37. GANONG, W. F. *Reproduction in Domestic Animals I* (Acad. Press., N. Y., 1959).
38. GELLERT, R. J. y W. F. GANONG. *Acta Endocrinol.* 33: 569, 1960.
39. GIULIANI, G., L. MARTINI, A. PECILE y M. FOCHI. *Acta Endocrinol.* Copenhagen. 38: 1, 1961.
40. GONZALO-SANZ, L. *Rev. de Med. E. G. Navarra.* 1: 26, 1957.
41. GONZALO-SANZ, L. *Rev. de Med. E. G. Navarra.* 3: 3, 1959.
42. GOSLAR, H. G. *Acta neuroveg.* 4: 381, 1952.
43. GOSLAR, H. G. y F. TISCHENDORF. *Ztschr. mikroskop. anat. Forsch.* 61: 183, 1955.
44. GUILLEMIN, R. *Schweiz. med. Wochschr.* 90: 1328, 1960.
45. GUILLEMIN, R., A. SCHALLY, R. ANDERSEN, H. LIPSCOMB y J. LONG. *C. R. Acad. Sci.* 250: 4462, 1960.
46. GUILLEMIN, R. *Etudes d'Endocrinologie.* 2: 309, 1961.
47. GUILLEMIN, R. *XXII Internat. Congr. Physiol.* 1: 629, 1962.
48. HARDINGE, J. J. *J. Physiol.* 127: 153, 1955.
49. HARRIS, G. W. *Control of the ovulation*, p. 56-57 (Pergamon Press. N. Y., 1961).
50. HARRIS, G. W. *Internat. Symposium on Reticular Formation of the Brain*,

- 267 (Brown & co. Boston, Mass., 1958).
51. HERMAN, M. y G. WINKLER. *Acta neuroveg.* (Wien) 20: 38, 1959.
 52. HILD, W. *Arch. path. Anat.* 319: 526, 1951.
 53. HILD, W. *Ztsch. Zellsforsch. u. mikroskop. Anat.* 42: 481, 1955.
 54. HOLMES, R. L. y S. ZUCKERMAN. *J. Anat.* 93: 1, 1959.
 55. HOLMES, R. L., E. B. HUGHES y S. ZUCKERMAN. *J. Endocrinol.* 18: 305, 1959.
 56. HUME, D. M. *Pathophysiol. Dieneceph.* (Springer Verlag, Wien, 1958).
 57. KIVALO, E. y U. K. RINNE. *Acta Endocrinol.* 38: 8, 1960.
 58. KWAAN, H. C. y R. E. PARKS. *Endocrinology.* 65: 982, 1959.
 59. LANMAN, J. T. y J. DINERSTEIN. *Endocrinology.* 64, 494, 1959.
 60. LUNDBERG, P. O. *Acta Physiol. scand.* 49 suppl. 171, 1960.
 61. LUNDBERG, P. O. *XXII Internat. Congr. Physiol.* 1, 615, 1962.
 62. MARTINI, L., A. PECILE, S. SAITO y F. TANI. *Endocrinology.* 66: 501, 1960.
 63. MARTINI, L. *XXII Internat. Congr. Physiol.* 1: 630, 1962.
 64. MARTINI, L., A. DE POLI, A. PECILE, S. SAITO y F. TANI. *J. Endocrin.* 19: 164, 1959.
 65. MARTINI, L., L. MIRA, A. PECILE y S. SAITO. *J. Endocrinol.* 18: 245, 1959.
 66. MARTINOVICHT, P. N., Z. M. BACQ, D. PAVITCH y SMITICH-SLADITCH. *Arch. intern. physiol. et biochim.* 69: 9, 1961.
 67. MASSON, J. W. *Internal. Symposium on Reticular Formation of the Brain*, p. 645 (Brown & co., Boston, Mass., 1958).
 68. MASSON, J. W. *Am. J. Physiol.* 193: 44, 1959.
 69. MASSON, J. W. *Endocrinology.* 63: 403, 1958.
 70. MC CANN, S. M. y P. HABERLAND. *Endocrinology.* 66: 217, 1960.
 71. MC CANN, S. M., D. M. MACK y C. GALE. *Endocrinology.* 64: 870, 1959.
 72. MC CANN, S. M. y S. TELEISNIK. *Am. J. Physiol.* 199: 847, 1960.
 73. MC CANN, S. M. y P. HABERLAND. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 102: 319, 1959.
 74. MOLL, J. Z. *Zellsforsch.* 49: 515, 1959.
 75. MOLL, J. *Acta Endocrinol.* 34: 19, 1960.
 76. NAUTA, W. J. H. *Physiol. Rev.* 40: 102, 1960.
 77. NAUTA, W. J. H. y H. G. J. M. KUYPERS. *Reticular Formation of the Brain*, 3-30 (Boston, Mass., 1958, Eds. Little, Brown & co.).
 78. NICHOLS, B. JR., W. DEAR, S. W. ROBINSON y R. GUILLEMIN. *Fed. Proc.* 18: 113, 1959.
 79. NOWEL, N. W. *Endocrinology.* 64: 191, 1959.
 80. OKINAKA, S., H. IBAYASHI, K. MOTOHASHI, T. FUJITA, S. YOSHIDA, N. OHSAWA y S. MURAKAWA. *Acta Endocrinol.* 35 suppl. 51: 43, 1960.
 81. ORTMAN, R., *Ztschr. Zellforsch. u. mikroskop. Anat.* 36: 92, 1951.
 82. PASCUALINO, A. y P. RAGONESE. *Biol. Lat.* XII: 875, 1959.
 83. PERON, F. G. y R. I. DORFMAN. *Endocrinology.* 64: 431, 1959.
 84. POPPI, U. *Riv. pat. nerv.* 36: 397, 1930.
 85. PORTER, R. W. *Am. J. Physiol.* 169: 629, 1952.
 86. PORTER, R. W., *Am. J. Physiol.* 172: 515, 1953.
 87. PORTER, R. W., E. B. CAVANAUGH, B. V. CRITCHLOW y CH. H. SAWYER. *Am. J. Physiol.* 189: 145, 1957.
 88. RALPH, C. L. y R. M. FRAPS. *Am. J. Physiol.* 197: 1279, 1959.
 89. RALPH, C. L. *Anat. Rec.* 134: 411, 1959.
 90. RALPH, C. L. y R. M. FRAPS. *Endocrinology.* 65: 819, 1959.
 91. RALPH, C. L. y R. M. FRAPS. *Endocrinologi.* 66: 269, 1960.
 92. RASMUSSEN, A. T. *Res. Publ., & Ner. & Ment. Dis.* 20: 245, 1940.
 93. REINOSO-SUÁREZ, F. *Verh. D. Anat. Ges.* 241, 1956.
 94. REINOSO-SUÁREZ, F. *Topographischer Hirnatlas der Katze*. Merck. AG. Darmstadt, 1961.
 95. RINNE, U. K., E. KIVALO y K. LAHTINEN. *Acta Endocrinol.* 32: 589, 1959.
 96. ROBINSON, R. y A. F. MUNRO. *Nature.* 182: 805, 1958.
 97. ROYCE, P. C. y G. SAYERS. *Endocrinology.* 63: 794, 1958.
 98. SAFFRAN, M. y J. SAFFRAN. *Ann. Rev. Physiol.* 21: 403, 1959.
 99. SAFFRAN, M. *Can. J. Biochem.* 37: 319, 1959.
 100. SAWYER, CH. H. *XXII Internat. Congr. Physiol.* 1: 642, 1962.
 101. SAWYER, CH. H. y J. E. MARKEE. *Endocrinology.* 65: 622, 1959.
 102. SAYERS, G., E. S. REDGATE y P. C. ROYCE. *Ann. Rev. Physiol.* 20: 243, 1958.
 103. SCHAPIRO, S., J. MARMORSTON y H. SOBEL. *Proc. Biol. Med.* 91: 392, 1956.
 104. SHUSTER, S. J. *Endocrinol.* 21: 171, 1960.
 105. SHUSTER, S. *Acta Endocrinol.* 35 suppl. 51: 61, 1960.
 106. SIDEMAN, M. y H. SOBEL. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 102: 274, 1960.

107. SHIBUSAWA, K., S. SAITO, M. FOKUDA, T. KAWAI, J. YAMADA y K. TOMIZAWA. *Endocrinol. jap.* 2: 183, 1955.
108. SLUSHER, M. A. y V. CRITCHLOW. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 101: 497, 1959.
109. SLUSHER, M. A. *Endocrinology.* 67: 347, 1960.
110. SLUSHER, M. A. y J. E. HYDE. *Endocrinology.* 68: 773, 1961.
111. SLUSHER, M. A. *Endocrinology.* 63, 412, 1959.
112. SMELIK, P. G. *Autonomic Nervous Involvement in Stress-Induced ACTH Secretion* (Bern, Assen, Netherlands, 1959).
113. SPATZ, H. *Path. Dienceph.*, p. 53 (Springer V., Wien, 1958).
114. SPULER, H. *Acta Anat.* (Basel), 13: 126, 1951.
115. STORY, J. L., J. C. MELBY, R. H. EGDAHL y L. A. FRENCH. *Am. J. Physiol.* 196: 583, 1959.
116. STUTINSKY, F. *Path. Dienceph.*, p. 78 (Springer V., Wien, 1958).
117. SUZURI, T., E. H. ROMANOFF, W. P. KOELLA y CH. K. LEVY. *Am. J. Physiol.* 198: 1312, 1960.
118. TELEISNIK, S. y S. MC CANN. *Endocrinology*, 68: 263, 1961.
119. TIMMER, R. F., A. E. SANDERS y E. G. RENNELS. *Texas Repts. Biol. and Med.* 17: 632, 1959.
120. TONUTTI, E. *Deutsch. Gesells. f. Pathol. Freiburg.* 1953, p. 123.
121. TONUTTI, E. *Z. Zellforsch. Abt. A.* 33: 336, 1945.
122. VERMEULEN, A. *Acta Endocrinol.* 28: 321, 1958.
123. WINKLER, G., R. BLOBEL y E. TONUTTI. *Acta Neuroveg.* (Wien) 20: 210, 1959.
124. ZIESCHE, K. T. *Ztsch. Zellforsch. u. mikroskop. Anat.* 33: 143, 1944.