

ACTIVIDAD PSICOFISIOLOGICA DE AREAS
NERVIOSAS
SUPERIORES Y ULCEROGENESIS
EN RATAS MACHOS
ADRENALECTOMIZADAS Y STRESADAS

A. MENENDEZ-PATTERSON; J. A. FLÓREZ-LOZANO, Y B. MARÍN

Departamento Interfacultativo de Fisiología (Medicina y Ciencias)
Universidad de Oviedo

Introducción

En el presente trabajo experimental estudiamos el papel fundamental de algunas estructuras del Sistema Neuroendocrino en la génesis de las complicaciones digestivas del stress.

Hace mucho tiempo que la participación endocrina y, más especialmente suprarrenal, había sido presentada por Gibelt (1909), que había abordado la cuestión de las relaciones entre la úlcera gástrica y el córtex suprarrenal. Finci (1913) y Main (1915), insisten de nuevo sobre este problema mostrando que los animales adrenalectomizados, perros y gatos, presentaban a menudo úlceras gástricas agudas.

Cannon⁽¹⁾, demostraba la acción suprarrenal estudiando el efecto de la excitación emocional en el animal con corazón denervado. El estímulo emocional aumenta en el animal, de este tipo, la frecuencia cardíaca, pero por el contrario, si el animal se ha suprarrenalectomizado la situación stressante no tiene efecto.

Sin embargo, Selye⁽²⁾, aborda de una manera general el problema del stress y da un impulso notable a las investigaciones en el dominio hormonal. Demuestra, experimentalmente en animales, que el organismo reacciona de un modo único y estereotipado ante estímulos diversos cuyo denominador común es la excitación emocional, produciendo un estado general o sistémico de stress.

En lo que atañe a este trabajo, interesa subrayar que Selye⁽²⁾ demostró que el stress determina simultáneamente en la rata, ulceraciones gástricas y alteraciones suprarrenales. Estableció que el stress crónico, físico o emocional, conlleva a una secreción hipofisaria de ACTH, que a su vez desencadena la secreción suprarrenal de cortisol.

En 1949 Hume⁽³⁾, constata estos datos experimentales demostrando que la respuesta al stress emocional es sistemática; el hipotálamo anterior segrega una sustancia hormonal que estimula la secreción pituitaria de ACTH, y la repercusión gástrica es constante; confirmada desde 1950, es Spiro y col.⁽⁴⁾ quien observa un aumento de la secreción de uropepsina 48 horas después de la secreción de ACTH.

Por otra parte, Mc Hugh⁽⁵⁾, en monos, estimulando con electrodos en la región preóptica lateral, obtienen una elevación de corticoides sanguíneos y urinarios; tal respuesta hormonal es similar a la de un animal en estado de excitación emocional.

Desde entonces, el factor hormonal ha sido tan enfatizado que, algunos autores intentan explicar la úlcera de stress por una hiperacidez gástrica de origen cortisónico, sin que sea necesario apelar a un fenómeno vascular

local. Sin embargo, esta hipertensión ácida no fue encontrada por otros autores⁽⁶⁾ y es negado por otros.

Se hacía pues necesario encontrar otra razón que la hiperacidez para explicar la acción ulcerogénica indiscutible del ACTH y de los corticoides. Fue la alteración del mucus gástrico una de las que se postuló. En este orden de ideas, Denko⁽⁷⁾ muestra que la cortisona inhibe la incorporación del azufre en el mucus gástrico, y que produce alteraciones importantes en las propiedades de adherencia, cohesión y viscosidad del mucus. Por otra parte, los corticoides pudieran jugar un papel ulcerogénico por un segundo mecanismo: el debilitamiento de la resistencia de la mucosa gástrica a la acción corrosiva clorhidropéptica⁽⁸⁾.

Un tercer elemento podría entrar a formar parte en el fenómeno de la ulcerogénesis por la acción de stress o la administración de ACTH; la degranulación de los mastocitos de la mucosa gástrica, descubierta por Rasanem⁽⁹⁾.

En otro orden de cosas, Bonfils y col.⁽¹⁰⁾ y Brodie⁽¹¹⁾, observan que la adrenalectomía bilateral aumenta la frecuencia de la úlcera de inmovilización en la rata, subrayando una vez más la importancia del factor hormonal en las complicaciones digestivas por stress.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que en la ulcerogénesis participa todo un sistema neuroendocrino, de tal manera que el consenso de los investigadores aseguran que la respuesta inmediata al stress es a la vez neurógena y hormonal. De una parte, es necesario señalar la mediación del Hipotálamo posterior en la respuesta adrenal, con la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal y las terminaciones simpáticas. De otra parte, la mediación hipotalámica anterior en la estimulación hipofisaria y liberación de hormonas corticosuprarrenales bajo la influencia del ACTH.

Por otra parte, la implicación del sistema Límbico y del hipotálamo en la patología de la función gástrica ha sido puesta de manifiesto en varios trabajos^(12, 13).

Anand y Dua⁽¹⁴⁾, en 1956, estimulando el Hipocampo en gatos y monos, observan la supresión de la motilidad gástrica incrementando la secreción en algunos animales, pero decrementándola en otros. En gatos, bajo la estimulación hipocámpica Sen y Anand⁽¹⁵⁾ no hallaron cambio en el jugo gástrico, en la acidez ni en el contenido de pepsina. Recientemente Feldman y col.⁽¹⁶⁾, estimulando la parte dorsal del hipocampo en gatos, observaron que no influía «per se» sobre la secreción gástrica y abolía el efecto facilitador producido por la estimulación hipotalámica posterior.

A la altura de los conocimientos experimentales hallados en el campo de la ulcerogénesis, se ha realizado este trabajo para investigar los efectos de la adrenalectomía y del stress sobre la actividad de estructuras del Sistema Nervioso Central y sobre la Ulcerogénesis.

Material y métodos

Se utilizaron 42 ratas machos de la cepa Wistar del Departamento Interfacultativo de Fisiología, cuyos pesos oscilaban entre 210 y 250 g, alimentadas «ad libitum» con la dieta standard y con libre acceso al agua de bebida, las condiciones de luz (12 h. luz y 12 h. oscuridad), temperatura ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) y humedad absoluta, estaban perfectamente controladas.

Estos animales fueron divididos en cuatro grupos:

- A) Adrenalectomizados e inmovilizados;
- B) Adrenalectomizados;
- C) Inmovilizados;
- D) Controles.

La adrenalectomía bilateral se realizó en los animales anestesiados con éter mediante incisión dorsal practicada justamente encima del riñón. Una vez localizadas las glándulas adrenales, fueron pinzadas y extraídas mediante disección roma. Después de la operación se les suministró solución salina fisiológica (Cloruro sódico al 0,9 %) «ad libitum» y a los 7 días fueron utilizados según diseño experimental.

La inducción del stress experimental se realizó mediante la técnica de Bonfils y col.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, se introdujeron algunas modificaciones con el fin de eliminar el factor dolor que podía influir e incluso modificar los resultados debidos al stress por efecto de la inmovilización «per se», logrando de esta forma una situación stressante pura. Para ello, se cubrió con algodón todas aquellas zonas de la tela metálica utilizada para la inmovilización que podían ocasionar lesiones y traumas en el animal, ya que si no se tomaban estas precauciones las patas presentaban grandes edemas e incluso necrosis.

El periodo de inmovilización fue de 24 horas, durante las cuales se suministró al animal, por inyección intraperitoneal, dos dosis de 5 cc de solución fisiológica de ClNa al 0,9 %. Veinticuatro horas antes de la experimentación los animales fueron privados de alimento sólido, con libre acceso al agua o a la solución fisiológica según el caso.

El grupo A (Adrenalectomizados e inmovilizados), a los 7 días de realizada la suprarrenalectomía, los animales se sometieron 24 h. a ayuno y posteriormente 24 h. a inmovilización psicofísica individual.

En el grupo B (Adrenalectomizados), tras un período postoperatorio de 7 días, los animales fueron sometidos a una privación de alimento de 48 h., de las cuales las 24 primeras estaban en situación de grupo y con libre acceso al agua o a la solución salina. El resto (24 h.) fueron individualizados y además recibieron la dosis de solución salina correspondiente según el diseño experimental.

En relación al grupo C (Inmovilizados), tras un período de 24 h. de ayuno en sus jaulas habituales, fueron inmovilizados durante 24 h. individualmente.

Finalizado el período experimental, los animales fueron sacrificados por decapitación, se extrajeron las estructuras del S.N.C.; Hipotálamo, amígdala

y corteza anterior (latero-frontal), de acuerdo con el atlas estereotáxico de Albe⁽¹⁸⁾. Las diferentes estructuras nerviosas disecadas fueron incubadas para determinar el consumo de oxígeno. Simultáneamente se comprobó, en los grupos A y B, el estado de la adrenalectomía.

A continuación se extrajo el estómago, se lavó y se computó el número de úlceras gástricas.

La determinación del consumo de oxígeno se realizó mediante el método manométrico de Warburg⁽¹⁹⁾. La utilización de este método se hizo en base a que son numerosos los trabajos^(20, 21) que ponen de manifiesto que el consumo de O_2 es exponente fundamental de la actividad metabólica. Es decir, que los cambios metabólicos ofrecen evidencias bioquímicas de la actividad nerviosa⁽²²⁾.

El tratamiento estadístico de los resultados, cuando se comparan los cuatro grupos, se analizó mediante el análisis de la varianza de Snedecor⁽²³⁾. Las comparaciones múltiples fueron realizadas mediante el método de Tuckey⁽²⁴⁾. En el caso de las comparaciones binarias, se aplicó el test «t» de Student según Fisher y Yates⁽²⁵⁾.

Resultados

La actividad metabólica oxidativa del Hipotálamo, Amígdala y Corteza Latero-Frontal de los diferentes grupos utilizados en el diseño experimental, se refleja en la tabla número 1.

TABLA 1

METABOLISMO OXIDATIVO DEL HIPOTÁLAMO, AMIGDALA Y CORTEZA ANTERIOR LATEROFRONTAL EN RATAS MACHOS ADRENALECTOMIZADAS Y CONTROLES, INMOVILIZADAS SIN DOLOR

Grupos bajo estudio	QO_2 : $\mu l O_2$ / mg. tejido fresco / h.		
	Hipotálamo	Amígdala	Corteza anterior
(A) Adrenalectomizados e inmovilizados	* 1,10 \pm 0,08 (10)	1,24 \pm 0,06 (10)	1,2 \pm 0,13 (10)
(B) Adrenalectomizados	1,72 \pm 0,25 (10)	1,27 \pm 0,12 (10)	1,19 \pm 0,15 (10)
(C) Inmovilizados	1,19 \pm 0,19 (11)	0,99 \pm 0,16 (11)	0,99 \pm 0,12 (10)
(D) Controles	1,01 \pm 0,04 (9)	0,94 \pm 0,05 (11)	1,15 \pm 0,04 (11)

* Media \pm Error Standard. Entre paréntesis figura el número de casos.

El consumo de oxígeno correspondiente al Hipotálamo ofrece diferencias estadísticamente significativas ($F=2,97$; $df=3,36$; $P<0,05$) entre los distintos grupos, alcanzando un máximo de actividad en la situación experimental de adrenalectomía bilateral sin inducción de stress psicofísico; el valor medio mínimo corresponde a los animales controles.

En lo que se refiere a la Amígdala, se han obtenido valores muy similares, y en consecuencia no hay diferencias significativas ($F=0,71$; $df=3/37$; $P=N.S.$), tal como se muestra en la tabla número 1.

La Corteza Latero-Frontal también comporta valores de actividad semejantes, no reflejando ningún tipo de significación ($F=0,71$; $df=3/37$; $P=N.S.$), tal como se muestra en la tabla número 1.

TABLA 2

TEST DE LAS COMPARACIONES MÚLTIPLES DEL HIPOTÁLAMO EN LOS DISTINTOS GRUPOS BAJO ESTUDIO; SEGÚN TUCKEY	
Valores de <i>p</i>	
A vs. B	0,05
A vs. C	N. S.
A vs. D	N. S.
B vs. C	0,05
B vs. D	0,05
D vs. C	N. S.

N. S. = Datos estadísticamente no significativos.

En la tabla número 2 se suman las comparaciones múltiples, de acuerdo con el test de Tuckey, del metabolismo oxidativo del Hipotálamo entre los diferentes grupos utilizados. Como se observa, existen diferencias significativas entre los grupos Adrenalectomizados e Inmovilizados vs. Adrenalectomizados; Adrenalectomizados vs. Inmovilizados; Adrenalectomizados vs. Controles; entre los demás grupos no existe significación estadística.

TABLA 3

NUMERO DE ÚLCERAS DE LOS GRUPOS SOMETIDOS A STRESS PSICOFISICO

<i>Grupos bajo estudio</i>	<i>Número de úlceras</i>	<i>«t»</i>	<i>P</i>
(A) Adrenalectomizados e inmovilizados	* 0,60 ± 0,25 (10)	3,13	0,01
(C) Inmovilizados	2,44 ± 0,45 (9)		

* Media ± Error Standard. Entre paréntesis figura el número de casos.

Finalmente, en la tabla número 3 se exhiben los valores medios correspondientes al número de úlceras gástricas computadas en los grupos Adrenalectomizados e inmovilizados, por una parte, y por otra, Inmovilizados. Realizado el test «t» de Student, evidenciamos diferencias estadísticamente significativas ($t=3,13$; $df=17$; $P<0,01$).

La situación experimental de Inmovilización «per se» refleja el valor máximo de lesiones gástricas.

Discusión

Los resultados del presente trabajo experimental indican que la adrenalectomía «per se» parece activar intensamente el funcionamiento del hipotálamo, lo cual sugiere un efecto compensatorio de estructuras nerviosas superiores al eliminar una parte importante: el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal.

Es un hecho conocido que la adrenalectomía bilateral supone la ruptura del sistema de feedback negativo en relación con la hormona Adrenocorticotropa (ACTH) ⁽²⁶⁾. Por tanto, es razonable suponer que el Hipotálamo presente mayor activación en la síntesis y secreción de factores liberadores de ACTH (CRF), lo que se traduce en un aumento considerable del metabolismo oxidativo.

Selye ⁽²⁾ subrayó que el stress determinaba simultáneamente, en la rata, ulceraciones gástricas y alteraciones en las suprarrenales, indicando la importancia de la secreción hipofisaria de ACTH, que a su vez desencadena la secreción adrenal de cortisol. Hume ⁽³⁾, en 1949, confirma este hecho experimental, al igual que Spiro ⁽⁴⁾ en 1950. El común denominador de estos investigadores es que el fenómeno ulcogénico se relaciona con una sustancia hormonal, secretada por el hipotálamo anterior, que estimula la secreción pituitaria de ACTH.

De acuerdo con estos autores, es necesario destacar que en este trabajo se ha encontrado que los animales Adrenalectomizados y sometidos a stress

de inmovilización psicofísica presentan un número de úlceras gástricas significativamente menor que los animales inmovilizados enteros, lo cual sugiere la importancia de la participación de las glándulas adrenales en el fenómeno ulcogénico, y pone de manifiesto la imbricación de otros factores en la aparición de las úlceras gástricas por inducción del stress, ya que las lesiones gástricas siguen presentándose, aunque en número significativamente menor.

Por otra parte, los presentes resultados experimentales se hallarían en una línea muy similar con los sugeridos por Gray⁽²⁷⁾, en el sentido de que las complicaciones digestivas, por un aumento de una hiperacidez, serían debidas a mediadores cortisónicos. Si bien la hipótesis de la hiperacidez, como causa del fenómeno ulcogénico, ha sido severamente criticada⁽⁶⁾, parece existir un mayor consenso en la postulación de otros factores ulcogénicos, como la alteración del mucus gástrico.

Nuestros resultados están en contraposición con los obtenidos por Bonfils⁽¹⁰⁾ y Brodie⁽¹¹⁾, quienes hallaron que la suprarrenalectomía bilateral aumentaba la frecuencia de úlceras de inmovilización en la rata. Nuestros resultados pueden ser explicados, por una parte, teniendo en cuenta el factor dolor, que en este trabajo se ha eliminado y que se ha puesto de manifiesto su poder ulcrogénico⁽²⁸⁾, por otra parte, la posible adaptación a un periodo de inmovilización stressante excesivamente prolongado. El factor neurógeno podría explicar, en cierta manera, la aparición de úlceras gástricas en los animales adrenalectomizados e inmovilizados. En efecto, en una primera fase, el hipotálamo elaboraría una respuesta adrenérgica a nivel gástrico, traducándose en una vasoconstricción y posterior ulceración. Por otra parte, es fundamental el papel del vago en la ulcerogénesis por inmovilización, como ha sido demostrado⁽²⁹⁾.

En lo que se refiere a la Amígdala y al Cortex Latero-Frontal, los resultados experimentales obtenidos en el presente trabajo parecen indicar que no existe una participación manifiesta en el fenómeno ulcogénico. Sin embargo, es interesante destacar que algunos autores demostraron que la estimulación de la amígdala evocaba una conducta defensiva similar a la presentada ante un situación stressante; adicionalmente, esos investigadores hallaron que la secreción gástrica se alteraba durante reacciones defensivas⁽³⁰⁾, de igual modo se puso de manifiesto un marcado incremento en plasma de 17-hidroxicorticosteroides (17—OH CS) del macaco, tras la estimulación de la amígdala, detectando así la posible existencia de una fase adrenal de la secreción gástrica que ya se había propuesto^(31, 32).

Otros autores⁽³³⁾, estudiando la influencia de la Amígdala cerebral sobre la secreción gástrica, en gatos con bolsa total de estómago, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre los animales controles y los estimulados en la amígdala basolateral izquierda durante tres horas.

Estos resultados experimentales sugieren que si bien la Amígdala y otras estructuras nerviosas superiores pueden jugar un papel en la secreción gástrica, existen otros factores vasculares, hormonales y/o locales, que se integran

en la etiología de la ulceración gástrica por stress inducido. En efecto, Grechishkin⁽³⁴⁾ ha sugerido también la importancia de las catecolaminas en este fenómeno.

A la luz de los resultados experimentales obtenidos en este trabajo, es necesario poner de manifiesto, por una parte, el papel del hipotálamo y, por otra, el papel de las glándulas adrenales en la etiología de la ulceración gástrica por stress.

RESUMEN

Un grupo de ratas machos fueron sometidos a la adrenalectomía bilateral y posteriormente al stress de inmovilización psicofísica, con el fin de estudiar el efecto de la adrenalectomía y el stress sobre el metabolismo oxidativo de las siguientes estructuras del S.N.C.: hipotálamo, amígdala y corteza anterior (latero-frontal). Paralelamente se estudió el efecto ulcogénico sobre la mucosa gástrica.

Los resultados obtenidos indican que el consumo de oxígeno del hipotálamo alcanza un máximo de actividad en la condición experimental de adrenalectomía bilateral «per se», en tanto que el valor mínimo corresponde a los animales controles. En el resto de las estructuras nerviosas consideradas no se han obtenido diferencias.

El parámetro número de úlceras refleja un decremento significativo en los animales adrenalectomizados y expuestos al stress de inmovilización.

Los presentes hallazgos experimentales sugieren el papel del hipotálamo y glándulas adrenales en la etiopatogenia de la úlcera gástrica.

RÉSUMÉ

Un groupe de rats mâles a été soumis à l'adrénalectomie bilatérale et postérieurement au stress d'immobilisation psychophysique, dans le but d'étudier l'effect de l'adrénalectomie et du stress sur le metabolisme oxidatif des structures suivantes du S.N.C.: hypothalamus, amygdale et cortex antérieure (latero-frontale).

Parallelement on a étudié l'effet ulcogénique sur la muqueuse gastrique.

Les résultats obtenus indiquent que la consommation d'oxigene de l'hypothalamus atteignent un maximum d'activité dans la condition expérimentale de l'adrenalectomie bilatérale «per se», tandis que la valeur minimale correspond

aux animaux controles. Sur le reste des structures nerveuses considerées, on n'a pas obtenu de différences.

Le paramètre nombre d'ulceres reflète une diminution significative chez les animaux adrenalectomisés et exposés au stress d'immobilisation.

Ces présentes résultats expérimentales suggèrent le rôle de l'hypothalamus et des glandes adrénales sur l'étiopathogénie de l'ulcère gastrique.

SUMMARY

A group of male rats was submitted to bilateral adrenalectomy and, subsequently, to the stress of psychophysical immobilization, in order to study the effect of adrenalectomy and stress on the oxydative metabolism of the following areas of the central nervous system: hypothalamus, amygdala and anterior cortex. In a similar way, the ulcerogenic effect on the gastric mucosa was studied.

The results obtained show that the oxygen uptake of hypothalamus reaches a maximum of activity in the experimental condition of bilateral adrenalectomy; while the minimum value was obtained by the control rats. In the other nervous structures under observation no differences were detected.

The parameter number of ulcers reflects a significant decrease in the adrenalectomized and stressed animals.

The present experimental discoveries suggest the importance of the hypothalamus and adrenal glands in the etiopathogenesis of the gastric ulcer.

BIBLIOGRAFIA

1. CANNON, N. B.: The physiological basis of thirst. *Proc. Roy. Soc. London*, B. 90: 283-301 (1918).
2. SELYE, H.: A syndrome produced by diversos nocious agents. *Nature*, London, 138: 32 (1936).
3. HUME, H. D.: The role of the hypothalamus in the pituitary adrenal cortical response to stress. *J. Clin. Invest.*, 28: 79' (1949).
4. SPIRO, H. M.; REIFENSTEIN, R. W., y GRAY, S. M.: The effect of ACTH on uropepsin secretion. *J. Lab. Clin. Med.*, 35: 910-915 (1950).
5. MCHUG, R. P.; BLACK, W. C., y MASON, J. W.: Some hormonal responses to electrical self-stimulation in the Macaca Mulata. *Am. J. Physiol.*, 210: 109-113 (1966).
6. DRAGSTEDT, L. R.; RAGINS, H., y EVANS, S. D.: Stress and duodenal ulcer. *Ann. Surg.*, 144: 450-463 (1956).
7. DENKO, C. W.: Effect of hydrocortisone and cortisone on fixation of S³⁵ in stomach. *J. Lab. Clin. Med.*, 51: 174-177 (1958).

8. MARTIN, M. S.; LAMBERT, R.; MARTIN, F., y ANDRÉ, C.: Effect protecteur de la vitamine A sur l'ulcère de contrainte du rat. *Soc Biol.*, 161: 2527-2530 (1967).
9. RASANEN, T.: A mucosal bleeding mechanism a in the upper part of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 44: 168-177 (1963).
10. BONFILS, S.; LIEFFOGHE, G.; ROSSI, G., y LAMBLING, A.: L'ulcère experimental de contrainte du rat blanc. Analyse des principaux facteurs determinants. *Arch. Md. App. Dig.*, 48: 449-459 (1959).
11. BRODIE, D. A.: L'ulceration of the stomach produced by restraint in rats. *Gastroenterology*, 43: 107-110 (1962).
12. CHUL KIM; HYUNCHOL; JONG, K. K.; MYUNG, S. K.; HYVONG, J. P.; BYUNG, T. A., y SOOK, H. K.: Influence of hippocampectomy on gastric ulcer in rats. *Brain Research*, 109: 245-254 (1976).
13. PORTER, R. W.; MOVIOUS, H. J., y FRENCH, J. D.: Hypothalamic influences on hydrochloric secretion of the stomach. *Surg.* 33: 875-880 (1953).
14. ANAD, B. K., y DUA, S.: Effect of electrical stimulation of the limbic system («Visceral Brain») on gastric secretion and motility. *Indian Med. Res.*, 44: 125-130 (1956).
15. SEN, R. N., y ANAD, R. K.: Effects of electrical stimulation of the limbic system («Visceral Brain») on gastric secretory activity and ulceration. *Indian, J. Med. Res.*, 45: 515-531 (1957).
16. FELDMAN, S.; WAJSBORT, J., y BIRNBAUM: Effect of combined brain stimulation on gastric secretion, acidity and potassium concentration in rats. *Brain Research*, 4: 103-106 (1967).
17. BONFILS, S.; ROSSI, G.; LIEFFOGHE, G., y LAMBLING, A.: Ulcère experimental de contrainte du rat blanc: I. Methodes, frecuencia des lesions. Modifications par certains procedés techniques et pharmacodynamiques. *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.*, 4: 141 (1959).
18. ALBE, D.; FRESSARD, STUTINSKY, F., y LIBOUBAN, S.: *Atlas estereotaxique du diencephale du rat blanche*. Editions du centre national de la recherche scientifique, 15 quai Anatole France, Paris, VII, 1956.
19. UMBREIT, M. N.; BURRIS, R. T., y STAUFFER, J. E.: *Manometric techniques*, Ed. Burges Mineapolis, Minn., 1959.
20. MOGUILVSKY, J. A.: Oxidative Activity of different hypothalamic area during sexual cycle in rats. *Acta Physiol. Latinoam.*, 15: 423 (1965).
21. SCHIAFFINI, O.; MENENDEZ-PATTERSON, A., y MARIN, B.: Sexual Cycle and metabolism of the hypophysiotropic and septal areas, caudal nucleus, adenohypophysis and cerebral cortex. *Reproduccion*, 1, n.º 4: 361-366 (1974).
22. LOWRY, O. H.: *Energy metabolism of the nerve cell. Nerve as a tissue*. Ed. Rodahl, K. et Issekuz, B., Haipa, New York, 1966.
23. SNEDECOR, G. W.: *Statistical methods*. Ed. Ames. Iowa State University Press, IOWA, 1956.
24. TUCKEY, J. W.: *The problem of multiple comparisons*. Ed. The New York Academic of Science (Transactions Series II, 16), 1953.
25. FISHER, R. A., y YATES, F.: *Statistical tables for biological, agricultural and medical research*. Ed. Hafner, New York (1957).
26. MANGILI, G.; MOTTA, M., y MARTINI, L.: Control of adrenocorticotropic hormone secretion. L. Martini et W. F. Ganong, *Neuroendocrinology*, Vol., 1, New York, Academic Press, 1966.
27. GRAY, S. J.; BENSON, J. A.; REIFENSTEIN, R. W., y SPIRO, H. M.: Chronic stress and peptic ulcer: I. Effects of corticotropin (ACTH) and cortisone on gastric secretion. *J. A. M. A.*, 147: 1529-1537 (1951).
28. MARÍN, B.; MENÉNDEZ-PATTERSON, A., y FLÓREZ-LOZANO, J. A.: The oxidative metabolism of different structures of the central nervous system (C.N.S.) and its correlation with gastric ulcers by immobilization. Aceptado por la revista *Indian J. Med. Res.* (1976).
29. MENÉNDEZ-PATTERSON, A.; FLÓREZ-LOZANO, J. A., y MARÍN, B.: Stress agudo y ulcerogénesis: efectos sobre el metabolismo oxidativo de áreas del Sistema Nervioso Central (C.N.S.) y glándulas adrenales en ratas machos vagotomizadas. *Rev. Patología Digestiva de Valencia* (en prensa) (1976).
30. MASON, J. W.: Plasmic 17-drosicorticosteroid levels during electrical stimulation of the amygdaloid complex in conscioic monkeys. *Am. J. Physiol.*, 196: 44-48 (1959).
31. PORTER, R. W.; MOVIOUS, H. J., y FRENCH, J. D.: Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretion of the stomach. *Surgery*, 33: 875-880 (1953).

32. SMITH, G., y MCHUGH, P. R.: Gastric secretory response to amygdaloid or hypothalamic stimulation in monkeys. *Amer. J. Physiol.*, 213: 3, 640-644 (1967).
33. MARIN, B.: Amgdala cerebral y secreción gástrica. *An. Ins. Fram. Esp.* Vol. XIX, 229-239 (1970).
34. GRECHISKIN, L. L.: Effects of stress and drugs on the catecholamine and pepsin concentration in stomach wall of rats. *Pharmacology*, 13: 260-264 (1975).

