

HIPOTALAMO, HIPOFISIS Y TIROIDES

Por el Dr. Efraim Otero Ruiz (+)

1 —Interrelaciones hipotálamo-hipófiso-tiroideas.

Va a hacer ya treinta años desde que las observaciones sobre la atrofia de la glándula tiroidea consecuente a la administración de su hormona y la hipertrofia del resto de la glándula después de tiroidectomía parcial con aumento de los niveles de TSH en sangre y orina, condujeron a Aron y col (1) al planteamiento de la teoría de interdependencia humoral hipófiso-tiroidea. Tal teoría, llamada del "feed-back" por los angloparlantes o del "servomecanismo" por analogía mecánica, pese a lo atractivo de su estructura y a la abundante evidencia clínica y experimental acumulada en su favor, se ha complicado en los últimos años hasta el punto de guardar sólo semejanza con la concepción original.

En efecto, se ha podido demostrar que la adenohipófisis no depende exclusivamente de las influencias hormonales tiroideas sino que se halla regulada por un sistema filogenéticamente más importante, el hipotálamo. Como evidencia se aduce a)—El que la morfogénesis de la pituitaria anterior no se verifica sino a partir del momento en que la bolsa de Rathke se encuentra yuxtapuesta a las estructuras hipotalámicas (3) y b).—La considerable evidencia experimental sobre alteración de la secreción pituitaria producida mediante sección del tallo pituitario, trasplante de la hipófisis a sitios lejanos del infundíbulo, estímulo o destrucción de zonas hipotalámicas, exposición de animales a estímulos sistémicos e inyección intrahipofisaria o hipotalámica de hormonas (2,4).

Los métodos de que se vale el experimentador moderno para valorar el efecto de las alteraciones hipotálamo-hipófiso-tiroideas son principalmente la respuesta hipertrófica de la glándula a la administración de sustancias bloqueadoras de la síntesis hormonal (bociogénesis, medida siempre por la TSH); las variaciones en la concentración de yodo, generalmente yodo radioactivo, entre el tejido tiroideo, por una parte, y el suero, por la otra —la llamada relación T/S que oscila de 25:1 en la rata o el hombre a 250:1 en el ratón (5)—; las modificaciones en la liberación de hormona tiroidea por la glándula "in vivo" determinadas mediante la estimación del descenso exponencial de la radioactividad de la glándula, previo I-131, durante horas o días o la determinación periódica de radioyodoproteine-

(—) Presidente Sociedad Colombiana de Endocrinología.

mia; y, por último, por la dosificación directa de los niveles de hormona tiroestimulante, TSH, por métodos biológicos.

La disminución de la función tiroidea después de la sección del tallo pituitario ha sido observada tanto en animales (6) como en humanos (7). Requisito indispensable para que dicha hipofunción sea permanente es el evitar la regeneración de los vasos portales mediante láminas de polietileno o de vitalio. Es de anotar, sin embargo, que los parámetros indicativos de función tiroidea no llegan a caer a los bajos valores observables después de hipofisectomía.

En forma similar, los trasplantes de la pituitaria a sitios lejanos del infundíbulo acarrear fenómenos parciales de hipotiroidismo del todo imputables a una disminución en la secreción adenohipofisaria de TSH. (4). Que la contigüidad hipotálamo-hipófisis es necesaria para mantener los niveles normales de hormona tiroestimulante lo demuestran los recientes experimentos de Harris (6) quien ha mostrado que los trasplantes de tejido hipofisario a sitios por debajo de la eminencia mediana mantienen una función tiroidea normal en el animal hipófisoprivo mientras que trasplantes, igualmente bien vascularizados, hechos a sitios del lóbulo temporal del cerebro, no la mantienen. Así mismo Nikitovich-Winer y Everett (8,9) han transplantado fragmentos de tejido pituitario de ratas hipofisectomizadas a la sub-cápsula del riñón: dichos fragmentos muestran sólo ligera actividad tiro y adrenocórticotropa, ninguna actividad folículo-estimulante e intensa actividad lúteotropa. * Prendidos los trasplantes en el riñón los autores los sacan de nuevo y los implantan, sea por debajo de la eminencia mediana, sea en el lóbulo temporal: los fragmentos re-transplantados por debajo de la eminencia mediana y re-vascularizados por los vasos portales vuelven a mantener una función tiroidea prácticamente normal, mientras que ésta, en el caso de los trasplantes al lóbulo temporal, no varía de lo observado cuando estaban en el riñón.

Los experimentos de trasplante de tejido adenohipofisario a la cámara anterior del ojo del ratón hipofisectomizado llevaron a Greer (10) hace algunos años a la enunciación de una hipótesis de trabajo que, por su atractiva lógica, contó con gran aceptación entre muchos tiroidólogos de la última década. En efecto, dicho autor observó que mientras que los animales con trasplantes intraoculares no daban una respuesta de hipertrofia tiroidea a la administración de bociógenos, en cambio sí mantenían un metabolismo de yodo—expresado mediante la relación T/S— vecino o igual al normal.

Esta última observación les ha permitido sugerir que el hipotálamo actuaría más como frenador que como activador de la secreción luteotropa.

Greer sugirió entonces la existencia de dos tirotrofinas: una, la llamada tirotrofina G o de crecimiento, que sería dependiente de una contigüidad directa hipófiso-neural y por lo tanto del hipotálamo; y otra, la tirotrofina metabólica o M, que sería independiente de las neuroestructuras y responsable por lo tanto de la autonomía tirotrófica de los transplantados.

Greer mismo pensó desde un comienzo en la posibilidad de que lo observado estuviese debido no ya a las dos tirotrofinas postuladas sino a una sensibilidad diferente de cada una de las dos respuestas tiroideas, a saber, la bociogénesis y la concentración de yodo, a los bajos niveles de hormona tiroestimulante consecuentes al transplante mismo. Efectivamente, Halmi (11, 12) pudo demostrar en años siguientes que la administración de bociógenos trae consigo una mayor activación del mecanismo de concentración de yodo que de la misma respuesta hipertrófica tiroidea. Los Bogdanove (13) han demostrado que la relación T/S es más sensible, en la rata, a niveles bajos de TSH que la misma respuesta bociogénica. Dicho en otra forma, la relación T/S necesita menos TSH que la producción o mantenimiento de la bociogénesis. Y D'Angelo (14) ha comprobado que las lesiones hipotalámicas producen, en la rata, alteraciones tanto funcionales como morfológicas. De suerte que Greer ha retirado hoy día su sugestiva hipótesis y acepta que sus resultados fueron debidos a diferentes sensibilidades a bajos niveles de una misma hormona tiroestimulante (16,17).

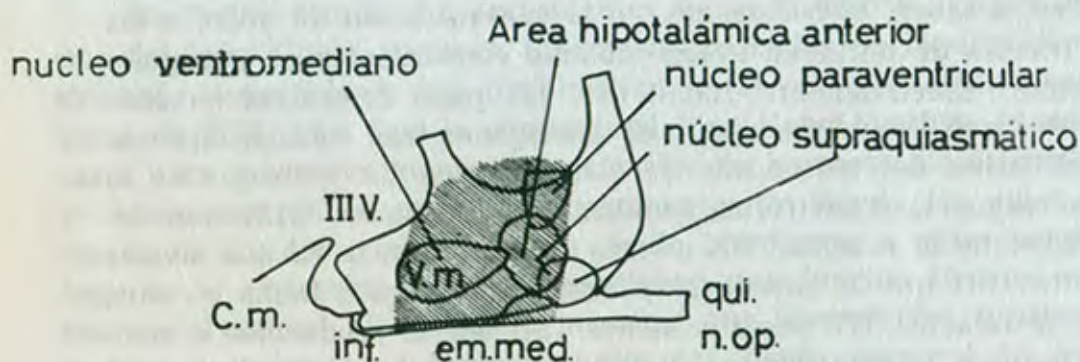
Las lesiones experimentales producidas en el hipotálamo electrolíticamente o por medio de aparatos de estereotaxia ocasionan, en la mayoría de los animales experimentales, una reducción considerable en la actividad tiroidea (18). Para hacerlo, sin embargo, deben estar localizadas en el hipotálamo anterior y basal (6). Greer (16) ha podido localizar con exactitud, en la rata, el área hipotalámica de control de TSH que se halla situada a ambos lados de la línea media entre los núcleos paraventriculares y la eminencia mediana. Los animales así lesionados responden normalmente a la inyección de TSH exógena. Es, sin embargo, escasa la alteración histológica observable en la adenohipófisis: se ha descrito, no obstante, reducción en el número de los tiotropos (v. adelante) formados al administrarse bociógenos a estos animales (12).

Por otra parte, el estímulo de esas mismas áreas hipotalámicas (10) logrado en el animal no amarrado mediante una ingeniosa bobina subcutánea que transmite a los electrodos intrahipotalámicos corrientes inducidas, produce señales evidentes de hiperactividad tiroidea^o. Las áreas de estímulo (figura 1) se corresponden, en gene-

En animales adrenoprivos. En los intactos, la respuesta es de inhibición. Esto ha llevado a Harris a pensar en el posible papel del "agotamiento" suprarrenal en la etiología del hipertiroidismo.

ral, con aquellas en que las lesiones producen inhibición. El tiempo tardado en producirse la respuesta tiroidea es de solo varios minutos, similar al que transcurre después de la inyección de TSH exógena, lo que estaría en favor de una respuesta metabólica casi inmediata a los estímulos nerviosos centrales.

HIPOTALAMO DE RATA (Greer)



AREA SOMBREADA: CONTROL TSH

Figura 1.

Los estudios sobre la influencia de estímulos sistémicos como la exposición al frío o el "stress" (4) lo mismo que los experimentos en perros sometidos a ablaciones del cerebro medio (12) permite sugerir que los centros hipotalámicos estarían activados o influenciados por estructuras superiores, mesencefálicas o límbicas.

Además, la localización autoradiográfica en el sistema nervioso de hormonas tiroideas radioactivas (22,23) así como el efecto tiroinhibidor de inyecciones intrahipotalámicas de dosis sistémicamente inefectivas de triiodotironina o tiroxina (24,25) permite, casi de manera concluyente, corroborar la participación del hipotálamo en la servoregulación. Queda, sin embargo, por establecerse el verdadero mecanismo. La validez del concepto original de "feed-back" sigue en pie por el hecho de que, a pesar de que la glándula hipófisis sea transplantada a sitios remotos de sus conexiones neurales, de que su sistema porta sea interrumpido o de que se produzcan lesiones extensas en los centros hipotalámicos (18,25) ella siempre responde con disminución de su secreción tiroestimulante a la inyección de hormona tiroidea, ya sea sistémica o en el interior mismo de su tejido. Y responde también a los estímulos que, como la admi-

nistración de antitiroideos, causarían normalmente un aumento en su secreción de TSH. Sin embargo tales respuestas se hacen en un grado menor, como si acaso el "tiróstato" hubiese sido ajustado a una graduación más baja.

La abrumadora evidencia esbozada anteriormente conduce a considerar el hipotálamo como regulador superior. Sobre la manera como dicha regulación se verifica, existen dos teorías: la una dice que los centros hipotalámicos elaborarían un mediador humoral o mejor, neuro-humoral, que transportado por los vasos portales a la adenohipófisis estimularía la producción de TSH (26). Que exista tal mediador, queda por demostrarse (3). La otra, sugerida por von Euler a Brown-Grant (2), postula la existencia de un "filtro" hipotalámico que le presentaría a la adenohipófisis, vía su circulación porta, los niveles de hormona tiroidea adecuados para la frenación de la secreción tiroestimulante de acuerdo con las necesidades homeostáticas. La teoría explicaría con excelencia la mayoría de las observaciones experimentales anteriormente expuestas: lesiones e hipofunción (=supresión del filtro); estímulos (=activación del filtro); trasplantes a distancia (=supresión del filtro); localización e inyecciones intrahipotalámicas (=presencia del filtro), etc. Sin embargo, para hacer esta hipótesis valedera, quedaría por demostrarse una diferencia entre los niveles de hormona tiroidea de la sangre que le llega al hipotálamo y aquella que discurre por los vasos portales. Y la dificultad de esta demostración es técnicamente formidable.

2 —Hormona tiroestimulante, TSH.

En cuanto a la hormona tiroestimulante hipofisaria, tirotrófina o TSH, se sabe hoy que es producida exclusivamente en el lóbulo anterior de la hipófisis y muy presumiblemente por los basófilos, de cuyos gránulos y fracciones mitocondriales ha podido obtenerse la por centrifugación diferencial (27). En roedores y otros vertebrados existen basófilos especializados en producir TSH, los llamados "tirotropos", cuya existencia no ha podido establecerse definitivamente en el hombre. (28). Su interés principal estriba en que, en ratones por lo menos, la tiroidectomía acarrea la formación de tumores pituitarios constituidos por los mismos. Estos tumores de tirotropos son transplantables y en las primeras fases de transpaso se muestran inhibibles por las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes en el animal injertado (29,30). Constituyen, pues, un novedoso sistema experimental para estudiar la dependencia o la autonomía tumorales (31,32), para disponer de fuentes apreciables de hormona tiroestimulante en el laboratorio —personalmente hemos llegado a obtener hasta alrededor de 2000 miliunidades USP por gra-

mo de lisado de tumor— y también para la valoración cuantitativa de los análogos de la tiroxina (33,33a).

Químicamente, la caracterización de la hormona tiroestimulante ha tropezado con la dificultad del aislamiento de preparados purísimos, no contaminados con otras fracciones pituitarias, y la de su peso molecular relativamente elevado (entre 10.000 y 30.000 según el método empleado) (34). Se trata de una hormona proteica, y existe evidencia histológica, química y experimental para considerarla como una glicoproteína (35). Como tal, es posible su caracterización inmunológica y los primeros pasos se han dado ya al respecto (36,37). Además, con Werner hemos podido observar el fenómeno de neutralización de la hormona tiroestimulante bovina mediante la incubación "in vitro" previa al ensayo biológico en el ratón con asma de un paciente hipofsectomizado a quien se le había administrado la TSH durante largo tiempo. Los trabajos de Pierce (34) parecen indicar que químicamente se ha llegado al límite de la purificación de extractos y que sólo mediante un cuidadoso análisis biológico y químico podrá llegarse a la identificación de los péptidos o aminoácidos indispensables para su acción.

En cuanto a ésta, consiste principalmente en una aceleración del metabolismo de yodo por la glándula tiroides. El primer efecto que se observa es una liberación más rápida de las hormonas almacenadas en el coloide (activación cateptásica?) evidenciable por un aumento en la tiroxina circulante que se pone de manifiesto entre los 30 y los 180 minutos después de la inyección de una dosis única de TSH. Histológicamente, podrá comprobarse que produce una reducción en el contenido de coloide folicular y, con administración repetida, hipertrofia de las células con cambio del epitelio plano folicular a cuboide o cilíndrico. Repetidas las dosis altas sobreviene un aumento en el volumen y el peso de la glándula así como en su vascularización, esta última aparentemente requerida para satisfacer las necesidades de yodo (35). La relación T/S (observable después de bloquear toda ulterior organificación mediante antitiroideos) aumenta, como expresión de la activación de la "bomba" o "trampa" de yodo. Esta activación no depende sólo de la TSH sino también de los mismos niveles intraglandulares de yodo y de acuerdo con Halmi (38) sería debida no sólo al aumento del gasto de productos orgánicos yodificados sino al aumento de yodo-receptores dentro de las células. Estas acciones se producen con períodos de latencia variables en el animal experimental y son generalmente evidentes entre las 2 y las 24 horas después de la administración de una dosis.

Menos de un 10 por ciento de la TSH inyectada parece inactivarse en el tiroides (39) pero los sitios de posible inactivación extratiroidea son mal conocidos.

Numerosos métodos de dosificación biológica han sido propuestos desde la observación inicial de los Smith (40) de la activación tiroidea e inducción de la metamorfosis causada por la TSH en renacuajos hipofisectomizados. Dichos métodos han sido objeto de una reciente revisión cuidadosa por Brown (41) quien los ha dividido en gravimétricos, histométricos, metabólicos, "in vitro" y radiométricos. De ellos, quizás los dos primeros y el último grupo son los más realizables en la práctica. Algunos de ellos pueden verse agrupados en el Cuadro N° 1.

(Cuadro N° 1)

ALGUNOS METODOS DE DOSIFICACION BIOLOGICA DE TSH

A u t o r :

I. Gravimétricos

- a. Aumento de peso de trozos de tiroides cultivo de tejidos. Bakke et al. (41a)

II. Histométricos

- a. Medida de la altura de las células de acinos tiroideos en renacuajos "de éstasis" (privados de comida). D'Angelo y Gordon (41a)

III. Radiométricos

- a. Captación de I-131 en
1. Curies tiroxinizados Henry y Bloche-Michel (41c)
 2. Ratones yodocaseinizados Querido et al. (41d)
- b. Captación de P-32 en el tiroides del pollito Kriss y Greenspan (41e)
- c. Liberación de I-131 del tiroides de
1. Pollitos tiroxinizados Quilliland y Strudwivk (41f)
 2. Curies tiroxinizados Adams y Purves (41g)
 3. Ratones tiroxinizados McKenzie (41h).

Como criterio de escogencia de un método deberá tenerse en cuenta 1)—Que sea sensible a niveles muy bajos de la hormona estudiada 2)—Que sea reproducible y que ojalá el tipo de respuesta sea de ascenso lineal al logaritmo de la dosis y 3)—Que sea practicable en el laboratorio endocrino corriente. Quizás ninguno de los métodos nombrados ha podido llenar a cabalidad estos requisitos.

Los bajos niveles de hormona tiroestimulante existentes en el plasma humano normal —que Greer y Shull (42) han estimado por métodos clínicos como de aproximadamente 0.06 miliunidades USP por c.c. de plasma— constituyen un grave escollo para la generalización de la aplicación clínica de estos métodos. Otra dificultad menor ha estribado en la carencia de una standarización adecuada de los preparados de TSH, aun cuando en los últimos años parece predominar la tendencia hacia la adopción del standard de la farmacopea americana, del cual 1 unidad corresponde también a 1 Unidad Internacional. A este propósito vale la pena recordar que la unidad Junkmann-Schoeller o “conejillo de Indias” usada por laboratorios y autores europeos equivale más o menos a 1/10 de la Unidad USP o Internacional.

Los métodos radiométricos son quizás los preferibles hoy en día por la relativa simplicidad de su técnica —si se cuenta con el equipo de radioisótopos necesario— y la reproducibilidad de sus resultados,

ENSAYO BIOLÓGICO DE TSH

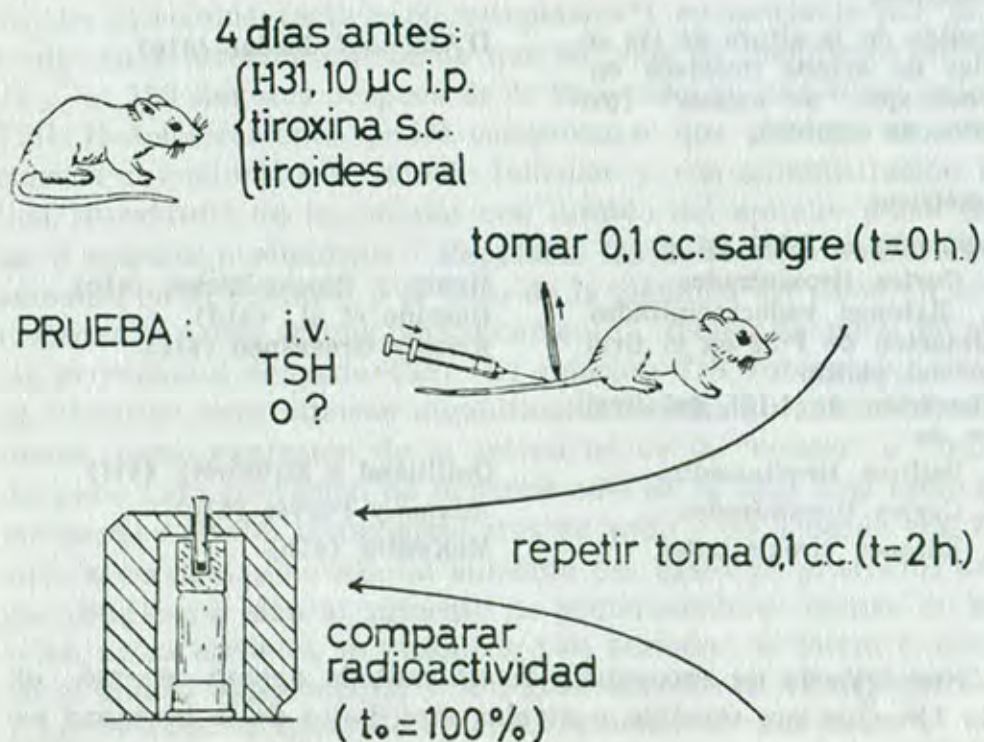


Figura 2.

auncuando su sensibilidad deja bastante que desear. Con estos métodos Adams y Purves (43) y McKenzie (44) han descrito por separado la presencia de un factor tiroestimulante "retardado" o "anormal" en el plasma de pacientes tirotóxicos y que produce un aumento en la radioactividad sanguínea del curi o del ratón tiroxinizados entre las 12 y las 24 horas después de su inyección —en contraste con las dos horas al cabo de las que observa normalmente la respuesta al patrón de TSH en esta prueba—. Estas observaciones han sido recientemente confirmadas en el ratón hipofisectomizado (45). Adams y Purves parecen creer que los niveles de este "estimulador tiroideo anormal" como ellos prefieren llamarlo estarían más en relación con el grado de exoftalmos que con la misma tirotoxicosis de los pacientes. En esta forma, podría resultar idéntico al "factor productor de exoftalmos" descrito en el plasma de algunos pacientes por Dobbys y Wilson (46) en sus ensayos con el "Fundulus heteroclitus". Personalmente hemos obtenido también la oportunidad de comprobar, en algunos casos, la existencia de este tiroestimulador "retardado".

En cuanto el papel de la TSH en la etiología del hipertiroidismo está todavía por aclararse. Son dicientes los estudios de Werner (47) y de Goolden (48) sobre la respuesta "normal" de las glándulas tirotóxicas a la TSH exógena. Por otra parte Werner y Hamilton (47) demostraron que en el hipertiroidismo la administración de hormona tiroidea no disminuye apreciablemente la captación de yodo radioactivo por parte de la glándula o los niveles de yodoproteinemia, en contraste con lo que ocurre en normales. Esto estaría en favor de la hipótesis de autonomía tiroidea, o aún de respuesta anormal de la glándula a niveles fisiológicos de TSH, como mecanismo de producción de la enfermedad de Basedow-Graves. A esto agregan también los casos clínicos recientemente descritos de hipertiroidismo en pacientes con señales evidentes de hipopituitarismo y escasa o nula cantidad de tejido pituitario funcional comprobada a la autopsia (49,50). Persiste, sin embargo, el incontrovertible argumento de los efectos beneficiosos de la hipofisectomía en algunos pacientes de exoftalmos maligno (7) lo mismo que los resultados de los ensayos biológicos arriba mencionados. Quizás corresponda a la presente generación de tiroidólogos la solución final del problema.

RESUMEN:

- 1.—Auncuando existe mutua dependencia humoral (servomecanismo) entre hipófisis y tiroides, la capacidad de respuesta hipofisaria se halla presumiblemente regulada por el hipotálamo a

través de un mediador humoral de tipo nervioso o endocrino, de naturaleza no bien establecida hasta el presente.

2.—La hipófisis segrega una hormona tiroestimulante cuyo efecto principal es la aceleración del metabolismo de yodo por la glándula y que secundariamente produce aumento morfológico. La hormona es una glicoproteína, caracterizable química (?) e inmunológicamente y dosificable por métodos biológicos. Estos últimos han permitido la identificación de un factor tiroestimulante "anormal" o "retardado" en algunos casos de enfermedad de Basedow-Graves. El posible papel de la TSH, normal o anormal, en la etiología del hipertiroidismo, está todavía por aclararse.

B I B L I O G R A F I A :

1. ARON, M., VAN CAULERT, C. AND STAHL, S.: *Comptes rendues Soc. Biol. Paris* 107:64, 1931. Citado por Brown-Grant (2).
2. BROWN-GRANT, K.: The "feed-back" hypothesis of the control of thyroid function. *Ciba Found. Coll. on Endocrinology*, Vol. 10, 1957. Pp. 97-116.
3. GREER, M. A.: The influence of the central nervous system on the Control of thyrotropin secretion. *Ciba Foun. Coll. on Endocrinology* Vol. 10, 1957. Pp. 34-47.
4. BROWN-GRANT, K.: The hypothalamus and the thyroid gland. *Brit. Med. Bull.* 16:165-169 (May) 1960.
5. WOLFF, J. AND GOLDBERG, R. C.: Disorders of iodine metabolism. En Thompson, R. H. AND KING, E. J.: *Biochemical disorders in human disease*. Academic Press, N. Y. 1957. Pp. 289-351.
6. HARRIS, G. W.: *Neural control of the pituitary gland*. Arnold Publ. London, 1955.
7. McCULLAGH, E. P., CLAMEN, M. GARDNER, W. J., KENNEDY, R. J. AND LOCKHART, G.: Exophtalmos of Graves' disease: a summary of the present status of therapy. *Ann. Int. Med.* 48:445-470 (March) 1958.
8. NIKITOVICH-WINER, M. AND EVERETT, J.: Functional restitution of pituitary grafts retransplanted from kidney to median eminence. *Endocrinology* 63:916-930 (Dec.) 1958.
9. NIKITOVICH-WINER, M. AND EVERETT, J.: Histo cytologic changes in grafts of rat pituitary on the kidney and upon retransplantation under the diencephalon. *Endocrinology* 63: 357-368 (Sept.) 1959.
10. GREER, M. A.: The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 12:1259-1268 (Oct.) 1952.
11. HALMI, N. S. SPIRTOS, B. N., BOGDANOVE, E. M. AND LIPNER, H. I.: *Endocrinology* 52:19-27, 1953. Citado por Bogdanove (12).
12. BOGDANOVE, E. M., SPIRTOS, B. N. AND HALMI, N. S.: Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology* 57:302-315 (Sept.) 1955.
13. BOGDANOVE, E. M. AND BOGDANOVE, J. N.: Thyroid weight, microscopic structure and radioiodine concentration at various levels of thyrotropin secretion in the goitrogen-treated rat. *Endocrinology* 61:52-58 (July) 1957.
14. D'ANGELO, S. A. AND TRAUM, R.: Pituitary-thyroid function in rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology* 59:593-595 (Nov.) 1956.
15. BOGDANOVE, E. M. AND D'ANGELO, S. A.: The effect of hypothalamic lesions on goitrogenesis and pituitary TSH secretion in the propyl-thiouracil treated guinea-pig. *Endocrinology* 64:53-61 (Jan.) 1959.
16. GREER, M. A.: Comunicación personal. (11th. Post-Grad. Assembly in Endocrinology and Metabolism, Endocrine Society, San Francisco, Nov 1959).
17. GREER, M. A.: Correlation of radioiodine uptake with thyroid weight in the mouse at various levels of exogenous and endogenous thyrotropin stimulation. *Endocrinology* 64: 724-729 (May) 1959.
18. FLORSHEIM, W. H.: The effect of anterior hypothalamic lesions on thyroid function and goiter development in the rat. *Endocrinology* 62:783-789 (June) 1958.

19. FLORSHEIM, W. H.: Influence of hypothalamus on pituitary-thyroid axis in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 100:73 (Jan.) 1959.
20. HARRIS, G. W. AND WOODS, J. W.: Hypothalamus-pituitary-thyroid relationships. *Ciba. Found. Coll. on Endocrinology*, Vol. 10, 1957. Pp. 3-20.
21. ANDERSON, E., BATES, R. W., HAWTHORNE, E., HAYMAKER, W., KNOWLTON, K., RIOCH, D., SPENCE, W. T., WILSON, H.: The effects of midbrain and spinal cord transection on endocrine and metabolic function with postulation of a midbrain hypothalamo-pituitary activating system. *Recent Progr. Hormone Res.* Acad. Press, N. Y. 1957. Pp. 21-59.
22. FORD, D. H. AND GROSS, J.: The localization of I-131 labeled triiodothyronine and thyroxine in the pituitary and brain of the male guinea-pig. *Endocrinology* 63:549-555 (Nov.) 1958.
23. FORD, D. H., KANTOUNIS, S. AND LAWRENCE, R.: The localization of I-131 labeled triiodothyronine in the pituitary and brain of normal and thyroidectomized male rats. *Endocrinology* 64:977-991 (June) 1959.
24. YAMADA, T. AND GREER, M. A.: Studies on the mechanism of hypothalamic control of thyrotropin secretion: effect of thyroxine injection into the hypothalamus or the pituitary on thyroid hormone release. *Endocrinology* 64:559-556 (April) 1959.
25. GREER, M. A., YAMADA, T. AND HINO, S.: The participation of the central nervous system in the control of thyroid function. *Ann. N. Y. Acad. of Sciences* 86:667-675 (April) 1960.
26. ROSE, S., NELSON, J. AND BRADLEY, T. R.: Regulation of TSH release. *Ann. N.Y. Acad. of Sciences* 86:647-656 (April) 1960.
27. BROWN, J., LABELLA, F. AND ULVEDAL, F.: Studies on the intracellular localization of anterior pituitary hormones by means of differential centrifugation. *Endocrinology* 66:1-12 (Jan.) 1960.
28. PURVES, H. D. AND GRIESBACH, W. E.: Pituitary cytology in *Endocrinology* Vol. 10, 1957, Pp. 51-58.
29. FURTH, J., DENT, J., BURNETT, W. AND GADSDEN, E.: The mechanism of induction and the characteristics of pituitary tumors induced by thyroidectomy. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 15:81-97 (Jan.) 1955.
30. DENT, J., GADSDEN, E. AND FURTH, J.: On the relation between thyroid depression and pituitary tumor induction in mice. *Cancer Research* 15:70-75 (Jan.) 1955.
31. DENT, J., GADSDEN, E. AND FURTH, J.: Further studies on induction and growth of thyrotropic pituitary tumors in mice. *Cancer Res.* 16:171-174 (Feb.) 1956.
32. FURTH, J. AND CHIFTON, K. H.: Experimental pituitary tumors and the role of pituitary hormones in tumorigenesis of the breast and thyroid. *Cancer* 10:842-853 (Jul-Aug.) 1957.
33. RAWSON, R. W. AND MONEY, W. L.: Comunicación personal (11 th. Post-Grad. Assembly in Endocrinology and Metabolism. Endocrine Soc. San Francisco, No. 1959).
- 33a. MONEY, W. L., KUMAOKA, S., RAWSON, R. W. AND KROC, R. L.: Comparative effects of thyroxine analogues in experimental animals. *Ann. N. Y. Acad. of Sciences* 86:512-544 (April) 1960.
34. PIERCE, J. G., CARSTEN, M. E. AND WYNSTON, L. K.: Purification and chemistry of the thyroid stimulating hormone. *Ann. N.Y. Acad. of Sciences* 86:612-624 (April) 1960.
35. PURVES, H. D. AND ADAMS, D.D.: Thyroid-stimulating hormone. *Brit. Med. Bull.* 16:128-132 (May) 1960.

36. WERNER, S. C., OTERO-RUIZ, E., BATES, R. W. AND SIEGEL, B.: Neutralization of human serum pituitary thyrotropic fractions with antisera to bovine pituitary Thyrotropin. *Nature* 185:472-473 (Feb) 1960.
37. CLINE, M. J., SELENKOO, H. A. AND BOOKE, M. S.: Inhibition of thyrotropic activity by immunologically specific antiserum. *Endocrinology* 67:273-276 (Aug.) 1960
38. HALMI, N. S.: Factors influencing the thyroidal iodine pump. *Ciba Found. Coll. on Endocrinology*, Vol 10, 1957. Pp. 79-96.
39. SONENBERG, M. AND MONEY, W. L.: Chemical derivatives of thyroid stimulating hormone preparations. *Ann. N.Y. Acad. of Sciences* 86:625-646 (April) 1960.
40. SMITH, P.F. AND SMITH, I.P.: *J. Med. Research* 43:267, 1922. Cited por Purves & Adams (35).
41. BROWN, J. R.: The measurement of thyroid-stimulating hormone (TSH) in body fluids: a critical review. *Acta Endocrinologica* 32:289-309, 1959.
- 41a. BAKKE, J. L., HEIDEMANN, L., LAWRENCE, N. AND WIBERG, C.: *Endocrinology* 61:352, 1957.
- 41b. D'ANGELO, S. A. AND GORDON, A. S.: *Endocrinology* 46:39, 1950.
- 41c. HENRY, R. AND BLOCHE-MICHEL, H.: *Ann. Endocr. Paris* 16: 258, 1955.
- 41d. QUERIDO, A., KASSENAAR, A. H. AND LAMEIJER, L.D.: *Acta Endocr. Copenhagen* 12:335, 1953.
- 41e. KRISS, J.P. AND GREENSPAN, F.S.: *J. Clin. Endocr. & Metab.* 14:770, 1954.
- 41f. GILLILAND I.C. AND STRUDWICK, J.I.: *Clin Science*, 12:265 1953.
- 41g. ADAMS, D.D. AND PURVES, H. D.: *Endocrinology* 57:17, 1955.
- 41h. McKENZIE, J.M.: *Federation Proceedings* 16:17, 1957.
42. GREER, M.A. AND SHULL, H. F.: A quantitative study of the effect of thyrotropin upon the thyroidal secretion rate in euthyroid and thyrotoxic subjects. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 17:1030-1099 (Sept.) 1957.
43. ADAMS, D.D.: The presence of an abnormal TSH in the serum of some thyrotoxic patients. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 18:699-712 (July) 1958.
44. McKENZIE, J.M.: Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. *Endocrinology* 62:865-868 (June) 1958.
45. ADAMS, D.D., PURVES, H.D. AND SIRETT, N. E.: The response of hypophysectomized mice to injection of human serum containing long acting thyroid stimulator. *Endocrinology* 68:154-155 (Jan.) 1961.
46. DOBYNS, B.M. AND WILSON, L.A.: An exophthalmos-producing substance in the serum of patients suffering from progressive exophthalmos. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 14:1393-1402 (Nov.) 1954.
47. WERNER, S.C., HAMILTON, H. AND NEMETH, M.: Graves' disease: Hyperthyroidism or hyperpituitarism? *J. Clin. Endocr. & Metab.* 12:1561-1571 (Dec.) 1952.
48. COGGI, N. A.W.G.: Effect of thyrotropic hormone on the accumulation of radioactive iodine in thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 19:1252-1257 (Oct.) 1959.
49. WERNER, S.C. AND WELLINGTON, S.: Hyperthyroidism in a patient with a pituitary chromophobe adenoma and a fragment of normal pituitary. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 18:266-270 (March) 1958.
50. FAJANS, S.: Hyperthyroidism in a patient with post-partum necrosis of the pituitary: case report and implication. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 18:271-277 (March) 1958.