

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Aspectos Neurobiológicos de la Glándula Pineal

Dr. Rafael J. Salín-Pascual\*

### I. Introducción

La glándula pineal es una estructura que ha despertado el interés de quienes se dedican al estudio de la conducta. Galeno creyó que esta estructura servía como una válvula que controlaba el flujo de los pensamientos, los cuales flotaban en los ventrículos laterales (1). También Descartes pensó que el hecho de que esta formación cerebral fuera impar y de que estuviera en la parte posterior del cerebro, hacía que tuviera características especiales. Primero pensó que ahí se localizaba el alma, y luego elaboró una teoría "Dióptrica" en la que aseveraba que la glándula pineal reflejaba los pensamientos o los espíritus que flúan por los ventrículos cerebrales, hacia los canales motores apropiados (2).

Parte del misterio de esta glándula se debe a su pasado evolutivo. Es una estructura que se encuentra en los vertebrados y que ontogénicamente deriva de las células ependimarias modificadas de la región epitalámica del tercer ventrículo (3). En los cicióstomos (lamprea), además del par de ojos cefálicos, esta estructura epitalámica tiene funciones de un "tercer ojo". En estos animales es un órgano bilobulado, siendo la porción de la izquierda la de mayor tamaño y que corresponde propiamente a la glándula pineal; mientras que la de la derecha, situada ligeramente por debajo de la anterior, recibe el nombre de cuerpo parapineal. Ambas estructuras están conectadas al cerebro medio por dos pedúnculos pequeños: las estrías habenuares. La estructura histológica en estos animales es muy interesante, ya que poseen células fotoreceptoras, que presentan motilidad; creando así un modelo de cambios fotomecánicos. En la Lamprea, cuando se encuentra en la forma larvaria, se observa que al estimularla con un rayo luminoso, se desencadena actividad motora, apareciendo ésta después de unos segundos de la mencionada estimulación; aún más, se ha visto que se despierta la misma respuesta aunque se extirpen los ojos y la pineal. Esto sugiere que existen otras estructuras fotosensibles en el tallo cerebral, no sólo en los Ciclostomos, sino también en algunos peces y anfibios, en los que se ha efectuado la misma manipulación experimental (4, 5). Otro aspecto de la función de la pineal, que ya se observa en estos animales, es que su extirpación impide los cambios de coloración en la piel. En el cerebro

de los Ciclostomos se encuentra un gran haz, que une las regiones hipotalámicas con las habenuares: el tracto habénulo-hipotalámico, estructura que no se localiza en vertebrados superiores (5). En estos últimos animales aparecen los pinealocitos y las conexiones con el ganglio cervical superior, y entre éste y la pineal. (3).

En el humano la glándula pineal tiene aproximadamente 7 mm de longitud, 5 mm de ancho y 4 mm de grosor. Está situada por debajo del cuerpo calloso (4) y descansa sobre los colículos superiores del mesencéfalo. La irrigación proviene del plexo coroideo y, a este respecto hay que decir que la proporción entre la masa de la estructura y su irrigación es muy alta, mayor que en otras glándulas neuroendócrinas. Además, posee las características comunes de los órganos circunventriculares, es decir, carece de barrera hematoencefálica, lo cual permite la entrada de diversos compuestos, como, por ejemplo, los metales pesados (1).

Se ha podido identificar una vía no visual, que une la retina con la pineal (7). Esta se origina a nivel de las células ganglionares de la retina, se cruza en el quiasma óptico y da sinapsis en el núcleo supraóptico, de donde la segunda fibra desciende por el fascículo longitudinal medio, hasta niveles cervicales. Ahí hace relevo con una neurona simpática, localizada en las astas laterales de la médula espinal, y una fibra preganglionar la conecta con el ganglio cervical superior. A través del *nervii coronari*, se forma la conexión final, que asciende por foramen magno y a través de la tienda del cerebelo llega a las estructuras epitalámicas. Se han descrito otras fibras que llegan por las paredes de los vasos sanguíneos y nervios parasimpáticos que se desprenden de los nervios petrosos mayores superficiales (figura 1).

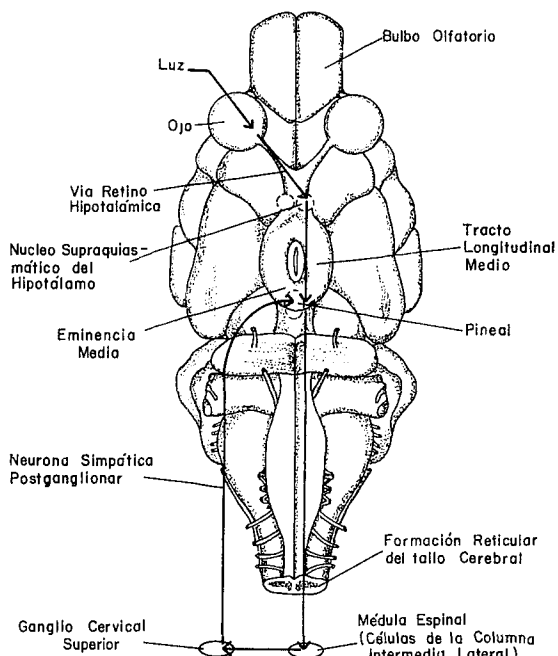
Las sustancias que se han aislado en la pineal son: la serotonina, la melatonina, la 5 hidroxitriptofol, la norepinefrina, la arginina vasotocina y diversos péptidos (8). Las dos primeras pertenecen a la familia química de las indolaminas. La norepinefrina se encuentra como resultado de su liberación por parte de las células simpáticas que la inervan, provenientes del ganglio cervical superior. El péptido arginina vasotocina se ha descrito como un producto de la pineal (9), aunque existen dudas sobre su origen en el SNC y si se presenta o no en el cerebro de los mamíferos (29).

### II. Biosíntesis y funciones de la melatonina

Esta es la sustancia más estudiada de la pineal; en

\* Estudiante de la Maestría en Ciencias Médicas - UNAM - PUIC. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Figura 1



Vía no visual de la retina a la glándula pineal (7).

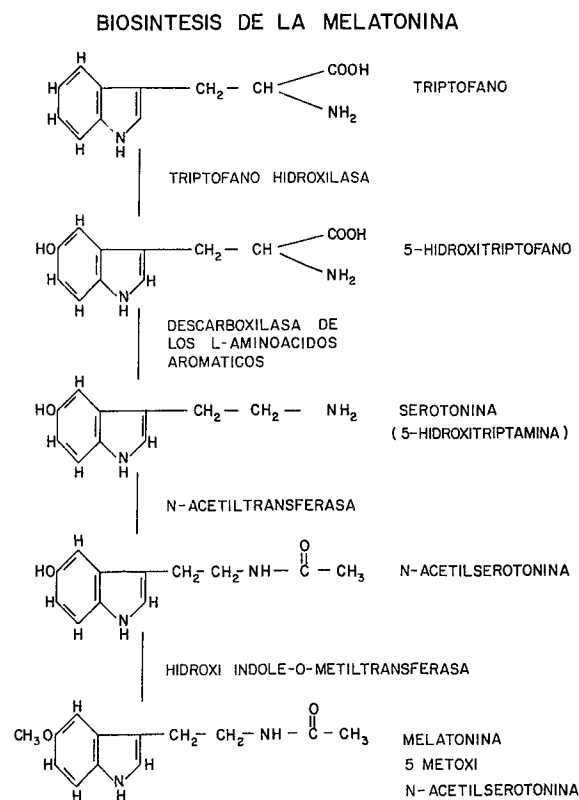
ella se encuentran las enzimas que forman la melatonina partiendo de la serotonina. Los eventos bioquímicos para obtener serotonina se dan también en la glándula pineal, partiendo del triptofano (10). Posteriormente, mediante la acción de la N-acetiltransferasa (NAT) y luego, por medio de la hidroxil-indol-O-metil transferasa (HIOMT), se logra la biosíntesis de la melatonina (5 metoxi N-acetilserotonina) (ver figura 2). La N-acetiltransferasa constituye el paso limitante en la biosíntesis de la melatonina (11), pero es la HIOMT la que mejor sirve para la localización de sitios en donde existe tal sustancia (12). Por medio de técnicas de radio inmunoanálisis e inmunohistoquímica, se ha detectado melatonina en otras regiones además de los pinealocitos, como son las capas más externas de la retina, el quiasma, el nervio óptico y el núcleo supraquiasmático (12) (figura 2).

El grupo de sustancias que interviene en la biosíntesis de la melatonina tiene un ritmo circadiano de producción. Los niveles de NAT, HIOMT y melatonina se encuentran elevados durante la noche, disminuyendo en las fases de luminosidad. Los ritmos de producción y actividad de estas sustancias no dependen exclusivamente del fotoperiodo. Cuando se mantiene a los sujetos en periodos de constante oscuridad, sigue existiendo un ritmo de producción de estas sustancias tanto en el hombre como en los animales (8).

Weitzman y cols. (13) encontraron que en el hombre se observa un patrón nocturno de secreción de melatonina, pues en la fase "sueño-luces apagadas" es mayor la producción de la hormona, comparada con la fase "vigilia-luces prendidas". Sin embargo, en las condiciones de *free running* (aislamiento de marcadores cronobiológicos externos) o de desfasamiento del ciclo sueño-vigilia, se observa que el patrón de secreción de melatonina puede estar dissociado del ritmo "sueño-lu-

ces apagadas". Birkeland (14) describe también un patrón nocturno de secreción de melatonina. Este ritmo fue evaluado en forma simultánea a los registros polisomnográficos de toda la noche, en sujetos voluntarios sanos. Se observó un patrón episódico de secreción nocturna con presentación de picos durante los despertares nocturnos, mientras que los nadir de la melatonina estuvieron asociados, en forma significativa, con el sueño MOR (movimientos oculares rápidos). En el humano se han reportado otros factores asociados al ritmo de secreción de melatonina. Lewy y cols. (15) reportaron que la luz artificial intensa puede suprimir la secreción nocturna de melatonina, lo cual no ocurre con la luz de lámparas ordinarias. El mismo grupo (16) encontró en un estudio efectuado con pacientes ciegos (n = 9), que en seis de ellos existía un patrón alterado de secreción de melatonina. En uno de ellos, el ritmo de producción de la sustancia era de 24.7 hrs (parecido a los de *free running*) y en otro, la ritmicidad estaba invertida por un patrón mayor de secreción diurna.

Figura 2



Biosíntesis de la serotonina, de la N-Acetilserotonina y de la melatonina (2).

Wettenberg y cols (17) observaron que el ritmo de la melatonina en el adulto no se modificaba en las siguientes condiciones: terapia electroconvulsiva, administración de THR, L-Dopa y bromocriptina. En donde sí encontraron alteraciones en el ritmo de producción fue en los pacientes con alcoholismo, migraña, panhipopituitarismo, pinealomas extirpados, distonias musculares heredadas y esquizofrenia, tratados con propranolol.

La melatonina interactúa con otros sistemas endócrinos. Las interrelaciones más estudiadas son aquéllas con gónadas y con tiroides. En lo que respecta al primer sistema (pineal-gónadas), se ha observado que cuando se expone a las ratas a una oscuridad constante, las hembras sufren un retraso en sus patrones de maduración, que se evidencia por falta de desarrollo de los ovarios, y los machos, poco desarrollo testicular (18), pero ambos efectos son reversibles mediante la pinealectomía. Es posible que esta inhibición ocurra por intermedio del hipotálamo. Al respecto, Walker y cols. (19) proponen que la melatonina bloquea en las ratas la secreción fásica de la LH y la ovulación, cuando se administra a animales adultos en la tarde del proestro. Este efecto parece depender de la interacción de la melatonina con el sistema serotoninérgico. Esta posibilidad fue valorada por el mismo grupo de Walker, quienes administraron quipazina (un agonista serotoninérgico) a las 15:30 hrs, bloqueando el efecto de una dosis de melatonina administrada a las 16:00 hrs sobre el patrón de secreción de LH. Haciendo la manipulación inversa (primero melatonina y luego quipazina) se observó un patrón inferior de secreción de LH al de la condición en la cual se administró únicamente melatonina.

En los roedores, las manipulaciones de la pineal ocasionan lo siguiente: 1) cuando se extirpa la glándula pineal aparece precozmente la pubertad (20); 2) si se administra melatonina, se produce escaso desarrollo en los ovarios y en el útero de las ratas hembras inmaduras (21), y un retardo en el desarrollo testicular de los machos (22); 3) en las ratas neonatales se ha documentado que se produce un efecto agudo inhibitorio de la melatonina sobre la hipófisis, a nivel de una falta de respuesta de LH y FSH ante la estimulación de LHRH (23).

En cuanto a la interrelación pineal-tiroides, en diversos trabajos con ratas y hamsters se han observado evidencias de un efecto inhibitorio que recuerda, en parte, el que ejerce la pineal sobre las gónadas. El mantenimiento de fotoperiodos cortos en los roedores da como resultado niveles circulantes bajos de T4, pudiéndose restaurar estos niveles por medio de la pinealectomía (24). Houssay y cols (25) encontraron que la administración de melatonina previene la hipertrofia de la tiroides, que se observa después de la pinealectomía. Si se compara a las ratas que tienen un fotoperiodo de 12 osc/12 luz con ratas en constante oscuridad, se observa que estas últimas presentan una reducción en la captura de yodo hasta en un 50 %, comparadas con el otro grupo de ratas con fotoperiodo alterno (24). Los mecanismos de acción de la melatonina sobre el eje neuroendócrino tiroideo aún no están muy claros. Anton-Tay y cols. (26) proponen como mecanismos de acción, un efecto sobre los sistemas serotoninérgicos a nivel del cerebro medio y del hipotálamo. Otros autores (27) proponen como mecanismo de acción, una interacción de tipo serotoninérgico, pero a nivel de la liberación de TSH.

Se han considerado algunas vías de retroalimentación en el funcionamiento de la glándula pineal y otros sistemas neuroendócrinos (28). Estos tienen su apoyo

en el hecho de que se han encontrado pequeñas cantidades de LHRH, TRH, vasopresina y ocitocina en la pineal (29, 30, 31). En el caso de las dos últimas sustancias, se presume que llegan a la glándula por una vía axonal, ya que ésto es lo que se ha observado en su conexión entre los núcleos supraópticos y el paraventricular del hipotálamo y la pituitaria. También se han observado mecanismos activos de captura de T4 en la pineal (32). Se han detectado numerosos receptores a estrógenos, progesterona, testosterona y deshidrotestosterona (23, 33). Todo lo anterior nos hace pensar que el papel de la pineal a nivel endócrino, sería el de sincronizar los ritmos metabólicos y hormonales a los cambios estacionarios de luz y temperatura, con el objeto de optimizar la gestación y el desarrollo de los nuevos individuos (34).

### III. Funciones de la glándula pineal en el humano

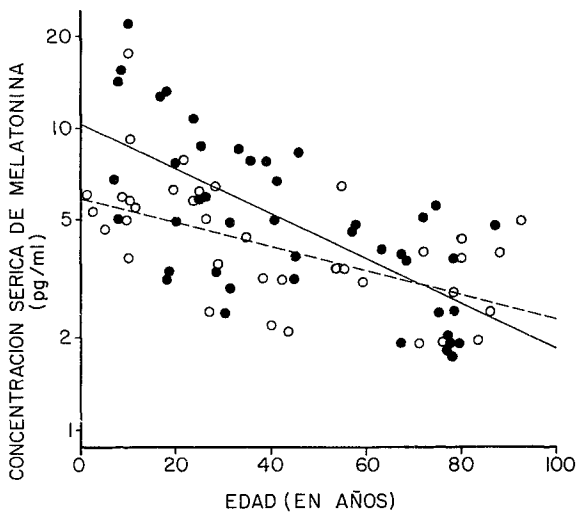
En los trabajos que se han hecho en humanos, se observa que la melatonina tiene un patrón circadiano con niveles mayores durante la noche, es decir, acoplado al ciclo luz-oscuridad (13). Sin embargo, no está aún muy clara la función o funciones que tiene la pineal sobre la fisiología humana. En una serie de trabajos se trató de relacionar a la pineal y a la melatonina con el inicio de la pubertad. Fevre y cols (35) observaron un aumento nocturno en la melatonina, que en muchachos púberes coincidía con la liberación acoplada al sueño de LH. Otro estudio (36) demostró un mayor aumento durante el día en los niveles de melatonina de muchachos púberes que se encontraban en estadios Tanner I. Ehrenkranz y cols (37) no pudieron corroborar los resultados de los dos trabajos anteriores. Estudiaron a un grupo de sujetos sanos púberes y prepúberes masculinos (en estadios Tanner I a III), a otro grupo formado por adultos voluntarios sanos, y a un tercer grupo formado por niños varones (prepúberes). En sus resultados no encontraron diferencias significativas de melatonina plasmática en ninguno de los tres grupos. Tetsuo y cols (38) estudiaron a muchachos y muchachas sanas, en edades que iban de los 4 a los 16 años, midiendo la excreción urinaria del principal metabolito de la melatonina, la 6-hidroxi-melatonina, un producto de conjugación que se excreta en los adultos entre 10 pg/ml durante el día y, aproximadamente, de 40 a 60 pg/ml durante la noche. Estos autores observaron en sus resultados una excreción total de 6-hidroxi-melatonina para el grupo de muchachos de  $12.9 \pm 0.6 \mu\text{g/día}$ ; para las niñas, de  $15.9 \pm 0.8 \mu\text{g/día}$ ; y para el grupo control de adultos, de  $11.4 \pm 0.75 \mu\text{g/día}$ . El rango de valores fue más amplio en la pubertad y no hubo diferencias significativas de melatonina en los tres grupos. Cuando se efectuó la correlación entre los niveles del metabolito excretado y los estadios Tanner, se observó que sólo existía significancia de mayor excreción del metabolito en aquellas mujeres en las cuales comenzaba el desarrollo mamario. El patrón circadiano fue claro en este estudio, ya que se observaron los valores más altos del metabolito en el periodo comprendido entre las 22:00 hrs y las 08:00 hrs.

Tamirkin y cols (39) llevaron a cabo un estudio en

el que se compararon niños con obesidad exógena con niños que presentaban el síndrome de Prader-Willi. Estos autores observaron que, por una parte, se presentaba la ritmicidad acoplada al ciclo luz-oscuridad y, por la otra, que ambos grupos tenían niveles equivalentes de melatonina, a pesar de que en el Prader-Willi hay un retardo del inicio de la pubertad. Al parecer, hay más evidencias en contra que a favor de que la melatonina tenga un efecto directo sobre el inicio de la pubertad, y parece ser que ésta sigue dependiendo de la relación del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenales (40).

Sin embargo, sí hay una clara evidencia de que a lo largo de la vida los niveles de melatonina y su patrón circadiano de excreción se ven modificados. Iguchi y cols (41) observaron que al estudiar a sujetos sanos, en edades que comprendían de 1 a 92 años, con mediciones de melatonina durante el día, había una tendencia a la disminución de los niveles de melatonina conforme avanzaban en las décadas de la vida (ver figura 3). En el mismo trabajo se compararon dos muestras de voluntarios: una, formada por sujetos jóvenes ( $26.4 \pm 2.3$  años) y otra, formada por sujetos ancianos ( $84.0 \pm 1.8$  años), a los cuales se les midió la melatonina plasmática a lo largo de 24 hrs para observar su ritmofitosis. Lo que se observó fue que hay una pérdida notoria de la excreción circadiana en los ancianos, comparados con los sujetos jóvenes (ver figura 4).

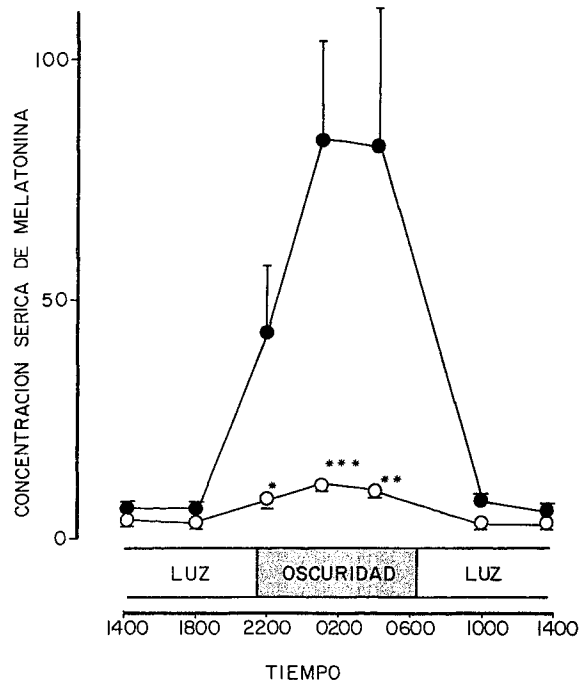
Figura 3



Correlación entre los niveles diurnos de melatonina sérica en 81 sujetos sanos, comprendidos entre 1-92 años (hombres ●, mujeres ○). Las líneas fueron determinadas por un análisis de regresión (hombres — mujeres - - -). Cada línea de regresión tiene un nivel de correlación negativo ( $p < 0.01$ ) (41).

Otra función relacionada con la melatonina es el ciclo actividad-reposo. En los animales, la melatonina promueve diferentes fases de sueño (42). En los humanos existe un grupo de investigadores que reporta una reducción en la latencia para el sueño (43), mientras que otro grupo (44) reporta un aumento selectivo del estadio II, a expensas de una reducción de los estadios III y IV del sueño, así como una disminución en el número de despertares durante la noche. Al nonapéptido

Figura 4

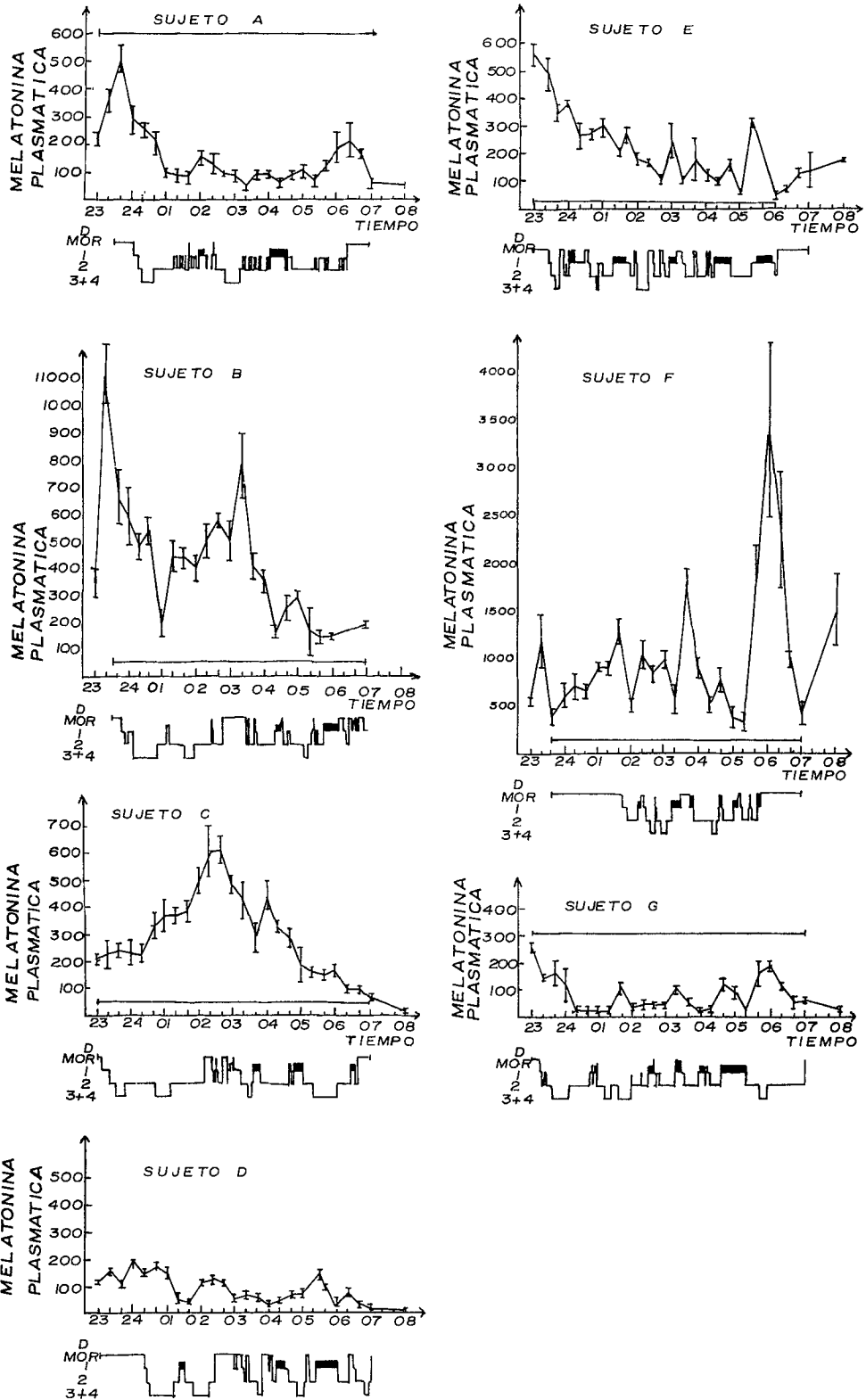


Concentración de melatonina sérica en un grupo de sujetos jóvenes ( $26.4 \pm 2.3$  años; ●—●) y otro de ancianos ( $84.0 \pm 1.8$  años; ○—○) durante un periodo de 24 hs. Cada punto representa  $\bar{X} \pm$  D.E. de 5 valores individuales. Los asteriscos muestran un nivel de diferencia significativo entre las concentraciones séricas de melatonina a las 2200, 0100 y 0400 hs. en el grupo de jóvenes, en comparación con el grupo de ancianos (\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.025$ ; \*\*\*,  $p < 0.01$ ) (41).

arginavasotocina también se le han atribuido funciones de promotor del sueño (45, 46) y, junto con la melatonina, se les ha relacionado en los mecanismos neurobioquímicos alterados en la narcolepsia (47).

En algunas especies resulta clara la relación entre la melatonina y los ciclos de reposo-actividad, pero en los humanos esto no es tan claro. Para valorar el papel que tiene la melatonina en el mencionado ciclo, se estudiaron 12 sujetos masculinos sanos (48), a los cuales se les mantuvo bajo ciertas condiciones de manipulación cronobiológica durante 64 hrs, en las que incluían: privación de sueño, aislamiento de marcadores biológicos externos, control de actividad física y control de la ingestión de alimentos y bebidas. En un periodo de 3 hrs se organizaron mediciones del metabolito urinario, alimentación y algunas pruebas psicológicas. La luz se mantuvo prendida constantemente. El objetivo del estudio era el de correlacionar a lo largo del día una serie de datos de fatiga con los niveles de melatonina. Los resultados mostraron una disminución gradual tanto en la vigilancia como en la eficiencia para la ejecución de las pruebas a que se sometió a los sujetos. A medida que avanzaba el experimento se observó un aumento en la somnolencia. No se observaron cambios en el ritmo circadiano de excreción de melatonina, y sus niveles más elevados estuvieron asociados con la menor capacidad del sujeto para la ejecución de diferentes pruebas y

Figura 5



Patrones individuales de secreción de melatonina durante la noche con su correspondencia en los hipnogramas. Los rectángulos sólidos representan los períodos MOR. Las barras vertica-

les representan el error estándar en base a 4 determinantes independientes de RIA (14). La barra horizontal continua representa el periodo de oscuridad (periodo de "luces apagadas").

con niveles más altos de somnolencia. En general, los resultados muestran una gran correlación entre la excreción de melatonina y los índices de fatiga. En los análisis de covarianza se observó claramente que el tiempo de baja secreción de melatonina es también el tiempo de más baja somnolencia y mayor eficacia de ejecución.

Por lo anterior, hay quienes piensan que la melatonina tiene propiedades de tranquilizante endógeno (49). Al respecto hay otra evidencia interesante: Birkeland (14) observó que los picos de secreción de melatonina nocturna, acoplados a un registro nocturno de sueño de toda la noche, muestran asociación con los despertares nocturnos durante la noche (ver figura 5), mientras que los nadir correspondían significativamente a la fase MOR. Este autor piensa que la melatonina secretada en conexión con altos niveles de actividad de la formación reticulada, puede estar sirviendo como un factor promotor del sueño, por lo que la melatonina y algunas otras sustancias de la pineal pueden participar en la regulación del sueño de dos maneras: 1) resincronizando la actividad EEG después de los despertares espontáneos y 2) manteniendo en fase a los osciladores neurales de las diferentes fases del sueño (MOR y No MOR).

#### IV. Depresión, narcolepsia y melatonina

Una observación de carácter popular, que luego trascendió en la clínica psiquiátrica, fue el hecho de que algunos pacientes con trastornos afectivos presentaban el inicio de su sintomatología en forma periódica: cada año y siempre por la misma época (50). Por ello se le agregó a estas depresiones el calificativo de "estacionales" (51). Uno de los datos que se observó cuando se estudiaron los diferentes trabajos publicados en el periodo que iba de 1938 a 1980, era que las estaciones de mayor incidencia -invierno y primavera- eran, en los países estudiados, aquéllas en las que las condiciones de luminosidad estaban disminuidas. Se propuso la hipótesis de que lo inverso, es decir el aumentar el fotoperiodo, tendría un efecto benéfico en algunos sujetos deprimidos. Para corroborarla se manejó a un paciente deprimido, prolongando su fotoperiodo mediante luz artificial muy intensa antes del amanecer y después de que oscurecía (52).

La mejoría clínica, valorada por diferentes escalas clínicas, se correlacionó con variaciones de los niveles de melatonina plasmática. Esta se encontraba antes de la fotoexposición, en 123 pg/ml; durante la sesión de fotoexposición, en 15 pg/ml y, finalmente, el día en que terminó el tratamiento, las cifras estuvieron en 79 pg/ml. Branchey y cols (53) estudiaron el patrón de secreción de melatonina de 4 pacientes deprimidos. Observaron que en 3 de ellos no había elevación nocturna de las cifras de melatonina y que esta alteración no había sido reversible después de 4 a 6 semanas de tratamiento y recuperación clínica. Este efecto no se observó en los patrones de secreción de cortisol plasmático, ya que en éstos sí hubo una remisión de los patrones de hipersecreción, la cual se correlacionó con la mejoría clínica.

La narcolepsia es una enfermedad caracterizada por ataques de sueño, alucinaciones hipnagógicas e hipnagópicas, parálisis de sueño y cataplexia (54). En los registros polisomnográficos se observa que estos sujetos presentan un acortamiento dramático de la latencia en el primer periodo de sueño MOR\* (movimientos oculares rápidos), que de estar normalmente en un rango de 90 a 120 minutos, en los narcolépticos puede acortarse o iniciar su sueño en esta fase, pudiéndose hablar entonces de un "inicio en sueño MOR", que es un dato característico de la narcolepsia (55). Pavel y cols (47) le administraron a 3 pacientes narcolépticos femeninos 50 mg de melatonina, 2.5 microgramos de vasotocina y placebo. Observaron que las dos primeras sustancias producían un aumento en la latencia para la presentación del primer MOR y, además, que en general había un aumento del tiempo total del sueño MOR. Este grupo de investigadores hipotetiza que en la narcolepsia habría una alteración en el control circadiano de la melatonina, que modifica la organización y presentación del sueño MOR. Posiblemente esto esté sinergizado por un problema intrínseco de las estructuras o de los centros generadores del sueño MOR en el tallo cerebral. Kales y cols (56) trataron a un paciente narcoléptico con propanolol, que modifica los niveles de melatonina por la acción sobre la sinapsis beta adrenérgica de la pineal, con buenos resultados, lo cual apoyaría la hipótesis de S. Pavel.

Hay una serie de evidencias que parecen sustentar un mecanismo común neurobioquímico para las alteraciones del sueño en la depresión y la narcolepsia (57, 58). Sin embargo, se requieren más estudios al respecto. Al parecer, únicamente por las variables polisomnográficas se puede distinguir un estilo de sueño de otro en estas dos enfermedades. Es posible que un mejor entendimiento de la fisiología de la pineal a este nivel nos proporcione una mayor comprensión de los mecanismos intrínsecos de estas enfermedades, así como del papel que el tiempo endógeno desempeña en algunos procesos patológicos en el hombre. Otra línea de investigación neuropsiquiátrica que incluye a la pineal es la referente a la esquizofrenia.

A este respecto, D. Nieto (59), siguiendo la tradición del estudio neurohistológico de sus maestros españoles (Cajal, Achúcarro y del Río-Hortega), estudió 27 glándulas pineales de esquizofrénicos, en la década de los años 50. En todos los especímenes encontró marcada esclerosis, con zonas extensas de gliosis. Este autor propuso que una alteración metabólica en la metilación de la serotonina origina la formación de sustancias con capacidad alucinógena como las bufoteninas (harmalinas). En una reciente revisión de las diferentes hipótesis acerca de la esquizofrenia y el papel de la pineal, Horrobin (60) propone que la alteración final en la cual desembocan varias de las hipótesis neurobioquímicas de la esquizofrenia, es una falla en la formación de prostaglandinas de la serie 1, y que la pineal desempeña una parte importante. Se necesitan más trabajos experimentales en esta línea para poder sacar cualquier conclusión al respecto.

\* Latencia MOR de estadio II de sueño al inicio del primer periodo MOR.

## BIBLIOGRAFIA

1. MARTIN J B, REICHLIN S, BROWN G M: *Clinical Neuroendocrinology*. F. A Davis Company, Filadelfia, 1978.
2. MAGOUN H W: *The Waking Brain*. Charles C Thomas, ed. Segunda edición. p. 16, 1963.
3. KAPPERS J A: The mammalian pineal organ. *J Neurovisceral Relations*. Supl. IX: 140, 1969.
4. KAPPERS J A, SCHADE J P: *Structure and Function of the Epiphysis Cerebri*. Elsevier Publishing Company, p. 3, Amsterdam, 1965.
5. YOUNG J Z: *La Vida de los Vertebrados*. Ediciones Omega, S.A., p. 100, Barcelona, 1980.
6. WURTMAN R J, AXELROD J, KELLY D E: *The Pineal*. Academic Press, p. 25, Nueva York, 1968.
7. WURTMAN R J: The pineal as a neuroendocrine transducer. En: Krieger D T, Hughes J C (eds). *Neuroendocrinology*. A Hospital Practice Book Publishing Co Inc, Nueva York, p. 102, 1980.
8. QUAY W B: *Pineal Chemistry in the Cellular and Physiological Mechanism*. Charles C Thomas, p 102, Springfield, 1974.
9. PAVEL S: Arginine vasotocin release into cerebrospinal fluid of cats induced by melatonin. *Nature*, 246: 183, 1973.
10. OTANI J, GYORKEY F, FORREL G.: Enzymes of the human pineal body. *J Clin Endocrinol Metab*, 28:349, 1968.
11. KLEIN D C: The role of serotonin N-acetyltransferase in the adrenergic regulation of indole metabolism in the pineal gland. En: Barchs J, Usdin E: *Serotonin and Behavior*. Academic Press, p. 109, Nueva York, 1973.
12. CARDINALI D P, WURTMAN R J: Hidroxyindole-O-methyl transferase in rat pineal, retina and harderian gland. *Endocrinology*, 91:247, 1972.
13. WEITZMAN E D, WINBER G U, D'ELLETO R Y COLS: Studies of 24 hours rhythm of melatonin in man. *J Neural Transm*, Supl. 325, 1978.
14. BIRKELAND A J: Plasma melatonin levels and nocturnal transition between sleep and wakefulness. *Neuroendocrinology*, 34:126, 1982.
15. LEWY A J, WEHR T A, GODWIN F K, NEWSOME D A y cols: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210:1267-1980.
16. LEWY A J, NEWSOME D A: Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 56:1103, 1983.
17. WETTENBERG L: Melatonin in humans: physiological and clinical studies *J Neural Transm*, Supl. 289, 1978.
18. LANG U, AUBERT M L, CONNE B S y cols: Influence of exogenous melatonin on melatonin secretion and the neuroendocrine reproductive axis of intact male rats during sexual maturation. *Endocrinology*, 112:1578, 1983.
19. WALKER R F, MC CAMANT S, TIMEROS P S: Melatonin and the influence of the pineal gland on timing of the LH surge in rats. *Neuroendocrinology*, 35-37, 1982.
20. RELKIN R: Relative efficacy of pinealectomy, hypothalamic and amygdaloid lesion in advancing puberty. *Endocrinology*, 98:415, 1971.
21. WURTMAN R J, AXELROD J, CHU E W, FISHER J E: Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary. *Science*, 141: 277, 1963.
22. KINSON G A, PEAT F: The influence of illumination, melatonin and pinealectomy on testicular function in the rat. *Life Sci*, 10:259, 1971.
23. MARTIN J E, MC KELLAR S, KELIN D: Melatonin inhibition of the in vivo pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone in the neonatal rat. *Neuroendocrinology*, 31:13, 1980.
24. DEPROSPO N D, SAFINSKI R J, DEMARTINO L J y cols: Melatonin and its precursors' effects on 131 uptake by the thyroid gland under different photo conditions. *Life Sci*, 8:837, 1969.
25. HOUSSAY A B, PAZO J H: Role of the pituitary in the thyroid hypertrophy of pinealectomized rats *Experientia*, 24:813, 1968.
26. ANTON-TAY F, CHOU C, ANTON S, WURTMAN R J: Brain serotonin concentration: elevation following intraperitoneal administration of melatonin. *Science*, 162:277, 1968.
27. JORDAN D, PIGEON P, McRAE-DeGUERCE A y cols: Participation of serotonin in thyrotropin release. II. Evidence for the action of serotonin on the phasic release of thyrotropin. *Endocrinology*, 105:975, 1979.
28. CARDINALI DP, VACAS MI: Feedback control of pineal function by reproductive hormones - a neuroendocrine paradigm. *J Neural Transm*, Supl. 13:175, 1978.
29. DOGTERON J, SHIJDEWIN F G M, PEVET P, SWAAB D F: Studies on the presence of vasopressin, oxytocin and vasotocin in the pineal gland, subcommisural organ and fetal pituitary gland: failure to demonstrate vasotocin in mammals. *J Endocr*, 84:115, 1980.
30. KING J A, MILLAR R P: Decapeptide luteinizing hormone releasing hormone in ovine pineal gland. *J Endocr*, 91:405, 1981.
31. GUASING A R, MURK L M: Distribution of thyrotropin releasing hormone in human brain. *Hormone Metabol Res*, 8:493, 1976.
32. CADY P, DILLMAN R O, RUPNIK K: Transport mechanism and tyroxine uptake in pineal slices. *Neuroendocrinology*, 8:86, 1971.
33. CARDINALI D P, VACAS M I, ESTEVEZ-BOYER E: Specific binding of melatonin in bovine brain. *Endocrinology*, 103:437, 1979.
34. RATER R J: The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocrin Rev*, 1:109, 1980.
35. FEVRE M, SEGEL T, MARKS J F, BOYER R M: LH and melatonin secretion pattern in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*, 47: 1383, 1978.

36. SILMAN R E, LEONE R M, HOOPER R F L, PREECE M A: Melatonin the pineal gland and humans puberty. *Nature*, 282, 301, 1979.
37. EHRENKRANZ J R, TAMARKIN L, COMITE F y cols. Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 307, 1982.
38. TETSUO M, POTH M, MARKEY S P: Melatonin metabolite excretion during childhood and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 311, 1982.
39. TAMARKIN L, ABASTILLAS P, CHEN H: The daily profile of plasma melatonin in obese and Prader-Willi syndrome children *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 491, 1982.
40. GRUMBACH M: The neuroendocrinology of puberty En: Krieger D, Hughes J C: *Neuroendocrinology*. A Hospital Practice Book Publishing Co Inc, Nueva York, p. 249, 1980.
41. IGUCHI H, KATO K, IBAYASHI H: Age-dependent reduction in serum melatonin concentration in healthy human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 55: 27, 1982.
42. HOLMES S W, SUYDEN D: Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat. *Br J Pharmacol*, 76: 95, 1982.
43. CRAMER H, RUDOLPH J, CONSBURSH U, KENDEL K: The effect of melatonin on sleep and behaviour in man. *Adv Biochem Psychopharmac*, 11: 187, 1974.
44. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, ANTON-TAY F: Modulation of subcortical inhibitory mechanism by melatonin: *Adv Behav Biol*, 10: 273, 1974.
45. PAVEL S: Arginine vasotocin as a pineal hormone. *J Neural Transm. Supl*: 135, 1978.
46. PAVEL S: The mechanism of action of vasotocin in the mammalian brain. *Prog Brain Res*, 52: 445, 1979.
47. PAVEL S, GOLDSTEIN R, PETRESCU M: Vasotocin, melatonin and narcolepsy: Possible involvement of the pineal gland in its patho-physiological mechanism *Peptides*, 1: 281, 1980.
48. EKERSTEDT T, GILLBERG M, WETTENBERG L: The circadian covariation of fatigue and urinary melatonin. *Biological Psychiatry*, 17: 547, 1982.
49. ROMIJIN H J: The pineal, a tranquilizing organ? *Life Sci*, 23: 2257, 1978.
50. ROSENTHAL N E, SACK D: Seasonal variation in affective disorders. En: Wehr T A, Goodwin F K. *Biological Rhythms in Psychiatry*. Baxwood Press, Washington, 1983 (en prensa).
51. ROSENTHAL N E, LEWY A J, WHER T A y cols: Seasonal cycling in a bipolar patient. *Psychiatry Research*, 8: 25, 1983.
52. LEWY A J, KERN H A, ROSENTHAL N E, WHER T A: Bright artificial light treatment of manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry*, 139: 1496, 1982.
53. BRANSHEY L, WEINBERG U, BRANCHEY M y cols: Simultaneous study of 24-hours pattern of melatonin and cortisol secretion in depressed patients. *Neuropsychobiology*, 8: 225, 1982.
54. DEMENT W C: Daytime sleepiness and sleep "attacks". En: Guilleminault Ch, Dement W C, Passouant P: *Narcolepsy Advances in Sleep Research*, Vol. 3 Spectrum Publications, Inc. pag. 17, Nueva York, 1976.
55. CARSKADON M A: The role of sleep-onset REM periods in narcolepsy. En: Guilleminault Ch, Dement W C, Passouant P: *Narcolepsy Advances in Sleep Research*. Vol. 3 Spectrum Publications Inc., p. 499, Nueva York, 1976.
56. KALES A, CADIEUX R, SOLDATOS C R, TANT L: Successful treatment of narcolepsy with propanolol: a case report. *Arch Neurol*, 36: 650, 1979.
57. McCARLEY R: REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry*, 139: 565, 1982.
58. REYNOLDS III C F, CHRISTIANSEN C L, TASKA L S y cols: Sleep in narcolepsy and depression: Does it all look alike? *J Nerv Mental Dis*, 171: 290, 1983.
59. NIETO D: La glande pinéale et la schizophrénie. *Psychologie Medicale*, 12: 2447-2451, 1980.
60. HORROBIN D F: Schizophrenia: reconciliation of the dopamine, prostaglandin and opioid concepts and the role of the pineal. *Lancet*, 529-531, 1979.