

Melatonina: Interés cronobiológico y patológico

A. MUÑOZ HOYOS y A. MOLINA CARBALLO

Aspectos Básicos de la Fisiología Pineal

En general, la síntesis de metoxi-índoles es controlada por un impulso nervioso de tipo simpático, que le imprime un ritmo circadiano sincronizado con el ciclo de luz y que a su vez es modulado por las hormonas circulantes modificando el metabolismo pineal.

En la Fig. 1, se recoge en un esquema de Reiter la vía nervioso mediante la cual la luminosidad ambiental regula la función pineal. El neurotransmisor que regula el ascenso nocturno de la producción de melatonina es la noradrenalina (NE). Su acción sobre los β -receptores sufre variaciones dependientes de su ocupación por agonistas, desensibilización, disminución en número y degradación. Excepto en la rata, el número de β -receptores sobre la membrana de los pinealocitos se incrementa durante la noche, permitiéndose así la máxima actividad de la NE, con el resultado de una mayor producción de melatonina (aMT) durante las horas nocturnas. Por otra parte, se ha podido comprobar como diversas manipulaciones del fotoperiodo son capaces de modificar incluso los ritmos de producción de las enzimas precursoras NAT y HIOMT y en consecuencia la síntesis pineal de índoles (1, 2, 3).

La señal que sincroniza el ritmo de aMT es el inicio del periodo de luz (4). El

estímulo nervioso, así como la estimulación del nervio óptico, aumenta la actividad del núcleo supraquiasmático, que a su vez inhibe la neuronas del ganglio cervical superior.

Interés Cronobiológico y Patológico de la Producción Pineal de Melatonina

Básicamente lo dividiremos en tres apartados: A) En el primero, serán, comentadas distintas enfermedades en las que se han descrito cambios de interés en la producción y/o ritmo de secreción de la melatonina. B) En el segundo, profundizaremos sobre el posible papel de la aMT como hormona anti-estrés y C) Finalmente presentaremos algunos resultados de interés cronobiológico en la generación del ritmo circadiano de melatonina durante la etapa perinatal.

A) Pineal, Melatonina y Enfermedades relacionadas

Se conocen en la actualidad diversas enfermedades en las que la producción y/o el ritmo de secreción de melatonina se ve alterado, incluyéndose entre las mismas:

1. *Psoriasis*. Concretamente BIRAU y cols. (5) observaron que en pacientes psoriásicos antes de ser tratados, desaparecía el ritmo circadiano de secreción de aMT y

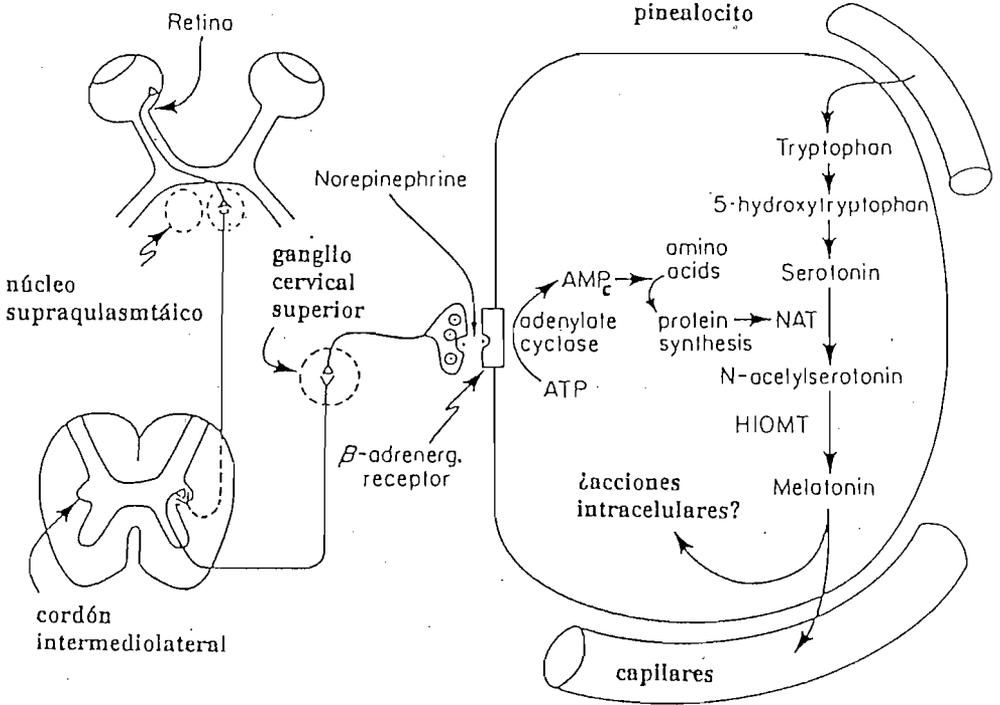


FIG. 1. Esquema de la regulación pineal mediante la luz ambiental

el pico máximo nocturno, siendo incluso los niveles séricos de aMT significativamente inferiores a los controles en determinados momentos horarios (08.00, 20.00 y 02.00). Por su parte, MOZZANICA y cols. (6), han descrito en varios grupos de pacientes con psoriasis, que las tasas séricas de melatonina son significativamente inferiores durante las horas nocturnas (02.00) y más altas en las diurnas (06.00-08.00-12.00) que en grupos controles homogéneos, perdiéndose además el ritmo de secreción circadiana y el pico nocturno de los mismos. Estos autores relacionan estas observaciones con las alteraciones en la secreción rítmica de otras hormonas (GH y prolactina) detectadas en pacientes psoriásicos, y los efectos demostrados de la aMT sobre los niveles de GH y prolactina.

2. *Síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner.* Similares hallazgos ha señalado BIRAU (7) en relación a individuos afectados de síndrome de KLINE FELTER y TURNER, en los que no se observa el ritmo circadiano normal de secreción de aMT. Presentando estos pacientes unos niveles prácticamente homogéneos durante las 24 horas.

3. *Dermatitis atópica.* SCHWARZ y cols. (8) encuentran en seis pacientes con eczema atópico y edades comprendidas entre 15 y 28 años una clara abolición del ritmo circadiano en la producción de aMT y niveles séricos inferiores a los controles. Y en otros ocho un cierto incremento en la secreción nocturna de aMT, pero claramente inferior a los controles, presentando

sólo cuatro pacientes un patrón superponible al correspondiente a individuos normales. Las cifras de aMT fueron iguales antes y después del tratamiento, por lo que los autores descartan que el régimen terapéutico sea responsable de las alteraciones observadas en algunos pacientes en los niveles y ritmo de aMT, proponiendo incluso a la aMT como un marcador hormonal del eczema atópico. Estos hallazgos los relacionan con una posible disminución parcial de la actividad del sistema nervioso simpático pineal, así como, con la labilidad psíquica característica de estos pacientes, que de forma típica presentan alteraciones del ritmo circadiano de secreción de aMT.

4. *Trastornos afectivos*. La hipótesis de una desincronización interna en los sistemas centrales de generación de ritmos, se ha sugerido para explicar los síntomas clínicos periódicos que manifiestan los enfermos maníaco-depresivos, siendo materia de considerable debate las alteraciones observadas en el ritmo de secreción pineal de aMT y el tratamiento con luz de algunas enfermedades afectivas estacionales, ARENDT (9).

Diversos autores han referido un descenso de la aMT plasmática en determinados pacientes con trastornos afectivos. Los enfermos con depresión endógena suelen presentar una menor secreción nocturna de aMT (10) en cambio en los cuadros depresivos de causa no endógena, la tasa hormonal suele hallarse aumentada.

DIETZEL (11) no encuentran alteración del ritmo circadiano en pacientes depresivos, aunque observa niveles significativamente superiores durante el verano e inferiores en invierno en los depresivos con respecto a un grupo control, proponiendo el autor los llamados «síndromes de hiper e hipomelatonina». Estas observaciones inducen a la idea de que también tendría

interés considerar los patrones de secreción circanual de aMT y la hipótesis de que los pacientes depresivos mostrarían una inversión de la secreción de aMT durante el año, estas alteraciones circanales podrían tener implicaciones en el estado psicopatológico del enfermo depresivo. Además, se ha podido demostrar como la exposición a la luz brillante (capaz de suprimir la secreción de aMT) hace desaparecer los síntomas depresivos invernales en los pacientes con trastornos afectivos de variación estacional.

El paciente depresivo que presenta una disminución en la tasa de aMT con una ausencia casi total de incrementos nocturnos suele tener de modo concomitante un incremento de las tasas de cortisol plasmático. WETTERBERG (12) en algunos trastornos depresivos ha llegado a sugerir la existencia de un «*Síndrome por descenso de melatonina*» que vendría definido por los siguientes criterios:

— Una baja concentración nocturna de aMT.

— Un test de supresión de corticoides mediante dexametasona anormal.

— Un ritmo circadiano de cortisol alterado.

— Una escasa variación cíclica y anual de la sintomatología depresiva.

5. *Espina Bífida Oculta*. Los pacientes diagnosticados de espina bífida muestran niveles séricos de aMT superiores a los grupos controles de las mismas edades (infancia: 220-240 pg/ml; pubertad: 135-145 pg/ml; adultos: 155-165 pg/ml), con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.001$, observándose en todos los casos una carencia de ritmo circadiano en las concentraciones séricas a lo largo de las 24 horas.

6. *Sarcoidosis*. En pacientes con sarcoidosis, enfermedad más propia del adulto, tratado con corticoterapia, Birau (5)

observa tasas muy elevadas de aMT (más de 1000 pg/ml) así como una pérdida del ritmo circadiano normal. En cambio en pacientes sin tratamiento corticoideo los niveles de aMT son igualmente elevados, pero hasta tasas de 400 pg/ml, alterándose también el ritmo horario, en todos los casos con diferencias significativas respecto a los controles ($p < 0.001$).

7. *Melatonina, Patología Tumoral e Inmunidad.* Diversos estudios desarrollados en pacientes oncológicos con diferentes tipos de tumores describen aumentos en los niveles séricos de aMT e incluso un ritmo circadiano anormal en la concentración de aMT , algunas veces con un descenso del pico nocturno.

En la literatura médica se recoge un creciente número de aportaciones acerca del papel tanto promotor como inhibidor de la tumorigénesis ejercido por la glándula pineal (13, 14), llegando a alcanzar este aspecto un lugar destacado dentro de la investigación sobre la glándula pineal. La mayoría aboga por un afecto inhibidor o actividad antineoplásica que se desarrollaría por diversos mecanismos, incluyendo una estimulación del sistema inmune, una inhibición de los factores de crecimiento tumoral y un posible efecto diferenciador de las células cancerosas, más que mediante un efecto citotóxico directo contra las células neoplásicas (15). Los mismos autores, basándose en las bien conocidas alteraciones endocrinas, metabólicas e inmunológicas observadas en pacientes oncológicos, y más recientemente en las anomalías de la secreción de aMT descritas, sugieren que debe haber una relación de aquéllas con una función pineal alterada. La actividad antineoplásica de la aMT bien demostrada en animales y la ausencia de toxicidad en humanos indujo a Lissoni y cols. (15) a estudiar los efectos biológicos de la aMT , en pacientes con neoplasias en estadios avanzados que no

respondían al tratamiento estandar, administrándoles la aMT intramuscular y oral diariamente, sugiriendo sus resultados que la aMT podría enlentecer el crecimiento tumoral e incluso mejorar la calidad de vida en algunos pacientes cancerosos.

Entre nosotros, y en relación a pacientes alérgicos Molina y col (16) demostraron la existencia de una relación significativa entre aMT y β -endorfinas en pacientes alérgicos al polen del olivo, relación que desaparece por completo tras la instauración de un tratamiento desensibilizante (Fig. 2).

8. *Melatonina y Función Tiroidea.* Tanto en ratas como en el hámster sirio la

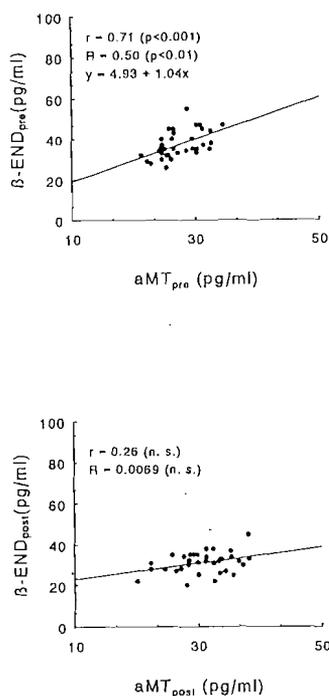


FIG. 2. Relaciones entre β -endorfinas y melatonina en un grupo de pacientes alérgicos al polen del olivo sometidos a una pauta desensibilizante. a) En la parte superior se comprueba la existencia de una correlación significativa entre ambas variables; $r = 0.71$, ($p < 0.001$). b) Relación que desaparece por completo tras aplicar un tratamiento desensibilizante: $r = 0.26$ ($p = NS$). (Molina y col.) (16)

aMT tiene un efecto frenador de la función tiroidea (17, 18, 19), posiblemente por inhibición de la secreción hipotalámica de TRH (18, 20, 21), sin descartar una influencia directa, por retroalimentación negativa entre las glándulas pineal y tiroidea (22).

En pacientes hipo- o hipertiroideos el ritmo de aMT no difiere del encontrado en individuos normales, siendo similar la secreción integrada de la hormona a lo largo de 24 horas.

Tras un test de estímulo con clonidina, FERNÁNDEZ (23) no encontró relación entre los niveles de TSH y aMT en niños con retraso constitucional de crecimiento y baja talla familiar.

9. *Pineal y Diabetes Mellitus.* O'BRIEN y cols. (24) han descrito una desaparición del ritmo circadiano en la secreción pineal de aMT en pacientes diabéticos con neuropatía, mientras en el grupo de diabéticos sin neuropatía mostraron un menor pico nocturno de aMT en relación a otros grupos de individuos normales, aunque manteniendo el ritmo circadiano normal.

10. *Efecto sobre la Conducta.* En el hombre, la aMT es un potente inductor del sueño (25). Una dosis i.v. de 50 mg, administrada durante el día es capaz de inducirlo en el lapso de 15-40 minutos y mantenerlo durante 20-60', alcanzando los estadios 3 y 4. En otra interesante aportación, una dosis matutina de aMT indujo sueño, aceleró el momento de aparición del sueño REM e incrementó su duración (26).

11. *Glándula Pineal y Epilepsia.* En el hombre las convulsiones epilépticas se distribuyen según un ritmo circadiano (27), y la alteración de los ciclos normales (28) (por alteración del sueño (29), estrés, alcohol, embarazo, etc.) pueden precipitar

un aumento de la frecuencia convulsiva. ANTÓN-TAY (30), (31) observó que dosis mayores de 2 g/día reducen la actividad de puntas y la frecuencia convulsiva en pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal, describiendo además los efectos beneficiosos de la aMT sobre otras enfermedades neurológicas.

En experiencia de nuestro grupo MOLINA y cols. (32), (33), ha estudiando la secreción circadiana de melatonina en niños afectos de distintos tipos de convulsiones comprobándose la existencia de un ritmo circadiano en la secreción pineal de melatonina en pacientes epilépticos, que desaparecía totalmente en otro grupo con convulsiones febriles (Fig. 3). Junto a la desaparición del ritmo circadiano se pudo comprobar además que tanto los niños con epilepsia como los efectos de convulsiones febriles presentan una tasa significativamente mayor de melatonina en suero tras la crisis convulsiva (34), (35), cifras que retornan a valores normales justo 24 horas después del episodio convulsivo (36).

Asimismo, se ha comunicado una correlación lineal entre los niveles séricos de aMT y la duración del episodio convulsivo, resultados que interpretan como una respuesta pineal inmediata para lograr el cese de la convulsión, que indicaría una posible acción directa de la aMT sobre la excitabilidad neuronal como neurotransmisor inhibitorio, entrando a formar parte de los mecanismos implicados en la génesis del período postictal refractario (37).

En este mismo sentido también pudimos comprobar la existencia de un cierto equilibrio / correlación entre ambas vías metabólicas del triptófano (Kynurenina y metoxi-indoles) con una correlación significativa entre sus metabolismos principales en condiciones normales; equilibrio que desaparece por completo ante la existencia de una crisis convulsiva. La existencia de

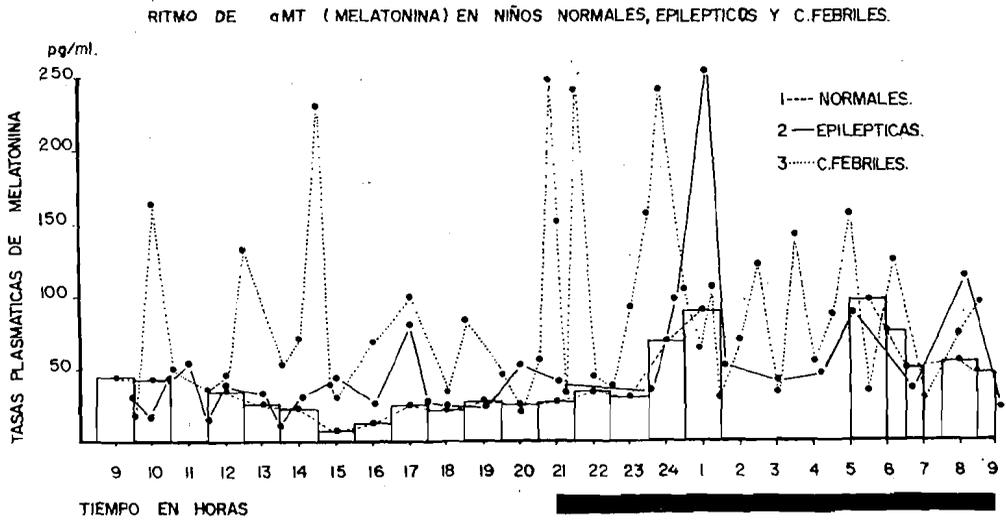


FIG. 3. Ritmo de melatonina en pacientes epilépticos y niños con convulsiones febriles

episodios convulsivos tanto febriles como epilépticos modifican claramente el ritmo de eliminación de algunos metabolitos del triptófano, pertenecientes a la vía principal (kyn) y a la vía alternativa (xanturénico) (38, 39).

B. Relación entre Glándula Pineal y Situaciones de Estrés

La literatura más reciente viene haciendo hincapié acerca del posible papel de la glándula pineal y su producción hormonal mejor conocida, N-acetil-5-metoxi-triptamina, como hormona anti-estrés. En esta línea, se han realizado determinadas experiencias de laboratorio, las cuales se podrían resumir esquemáticamente bajo los siguientes términos: «cuando las ratas son sensibilizadas mediante apropiadas manipulaciones ambientales, capaces de inducir una situación de estrés agudo, se observa como respuesta en el animal un aumento significativo de la síntesis y secreción de α MT, pretendiéndose explicar estas modificaciones hormonales a través de la apari-

ción de determinados cambios en la sensibilidad pineal a las catecolaminas, características de la inervación simpática de la glándula pineal o niveles circulantes de catecolaminas».

En base a estas afirmaciones y las experiencias de nuestro grupo distinguiremos: 1) Un modelo de estrés agudo; en el que se han incluido recién nacidos con sufrimiento fetal agudo, y niños afectados de convulsiones febriles y epilépticas, pacientes con traumatismos físicos y un último grupo de pacientes en edad pediátrica sometido a distintos tipos de intervenciones quirúrgicas. 2) Un segundo modelo de estrés crónico, en el que se incluyeron niños con diversos problemas familiares y sociales, los cuales habían sido recluidos en instituciones de acogida.

Al mismo tiempo se consideró en todos los diseños experimentales un factor de clasificación en función del horario. (Grupos Día entre las 09.00 a 21.00 horas, y Grupos Noche entre las 21.00 a

09.00 horas). Estas características hacen que los resultados que presentamos en estas experiencias tengan connotaciones especiales que los hacen difícilmente comparables a otras aportaciones de la literatura.

Con independencia de estas consideraciones y en función de los resultados obtenidos por MOLINA (40), RODRÍGUEZ (41), MARTÍN (42) y JALDO (43), son perfectamente asumibles los comentarios que seguidamente se detallan.

Atendiendo a los resultados globales obtenidos y sin tomar en consideración ni el tipo de estímulo ni la intensidad del mismo, podemos afirmar que la glándula pineal es sensible a diversos estímulos estresantes, dependiendo la característica de la respuesta obtenida (en el sentido de mayor o menor producción hormonal) de la clase de estímulo al que es sometida.

En consonancia con recientes aportaciones de la literatura que confieren a la melatonina una acción reguladora o moduladora de desequilibrios internos, y en consecuencia una cierta acción anti-estrés, se puede afirmar que la existencia de una situación de sufrimiento fetal agudo, convulsión febril, convulsión epiléptica, intervención quirúrgica y traumatismo intenso, inducen una mayor producción de melatonina.

Por otra parte, se puede afirmar que la existencia de una situación de estrés mantenidos de origen psico-afectivo como sucede con los niños institucionalizados, conduce a una menor secreción de melatonina en las determinaciones basales tomadas durante las primeras horas de la mañana (42).

Resulta difícil igualmente y a la luz de los conocimientos que actualmente se poseen poder explicar en términos bioquímicos o de mecanismos fisiopatológicos el porqué de estas variaciones. De todas for-

mas, consultada la literatura al respecto hay opiniones autorizadas en este sentido como la de REITER (44) que considera que los efectos de ciertas condiciones ambientales adversas son más complejas de lo que inicialmente se podría pensar, y no es válido asumir simplemente que las elevadas cantidades de catecolaminas adrenales y de otro origen puedan en situaciones de estrés estimular la producción de aMT.

Otro aspecto distinto es la consideración de analizar la proporción en la respuesta pineal en relación al estímulo, y como hemos podido comprobar en distintos modelos (neurológico, quirúrgico, etc.) a mayor grado de estrés se va a producir una mayor intensidad en la respuesta glandular.

C. *Desarrollo del Sistema Generador del Ritmo de Melatonina*

El momento de aparición de cada uno de los componentes del sistema generador del ritmo de aMT, ha sido ampliamente revisado por KLEIN y cols. (45). En el hámster y en la rata, la luz es capaz de inhibir el aumento nocturno de secreción de melatonina al final de la segunda semana de vida, supresión que refleja el ritmo circadiano de actividad NAT (ya presente al final de la primera semana de vida) y de la actividad HIOMT (que es de magnitud apreciable a partir de la segunda semana de vida), (46). Matizando además que el ritmo de aMT presente en la rata recién nacida es un reflejo del ritmo propio de la madre, dado que en éste momento del desarrollo no han madurado todos los sistemas implicados en la síntesis de aMT.

En el hombre, según ATTANASIO y cols. (47), durante el primer mes de vida ni el precursor inmediato de la aMT (N-acetil-serotonina, aHT), ni la propia melatonina, exhiben ningún tipo de secreción rítmica. Únicamente el precursor de

ambas hormonas HT, sigue un patrón circadiano de secreción de gran amplitud. Entre el primer y el tercer mes de vida disminuye la magnitud del ritmo de HT y aparece un claro ritmo circadiano en la secreción de aMT, con evidentes diferencias noche/día. Estos autores describen que las diferencias circadianas en la secreción de aMT se desarrollan entre el 3-9 mes de vida postnatal, (48, 49), Fig. 4.

por o menor catabolismo o degradación hormonal.

Durante los primeros 6 meses de vida, la concentración media nocturna de aMT en suero (medida por RIA) es baja (27.3 ± 5.4 pg/ml;). Aumenta hasta alcanzar un máximo entre el primer y tercer año de vida (329.5 ± 42 pg/ml), y es considerablemente menor en individuos de 15-20 años de edad ($62.5 \pm$ pg/ml). El valor medio en individuos de 70-90 años de edad es de 29.2 ± 6.1 pg/ml (51).

LEMAITRE y cols. (52) reseñaban que la eliminación urinaria de aMT (corregida según el peso corporal) desciende en función de la edad, con una caída más pronunciada en los recién nacidos (en el estadio de la crisis genital) y en la pubertad. La eliminación urinaria de aMT (sin corregir según peso) es alta en recién nacidos y desciende durante el primer año de vida. Posteriormente aumenta en niños entre 1 y 13 años de edad y desciende en adultos. Además como han señalado JALDO y col. (53) la pineal del neonato con menos de 72 horas de vida es capaz de responder ante factores estimulantes.

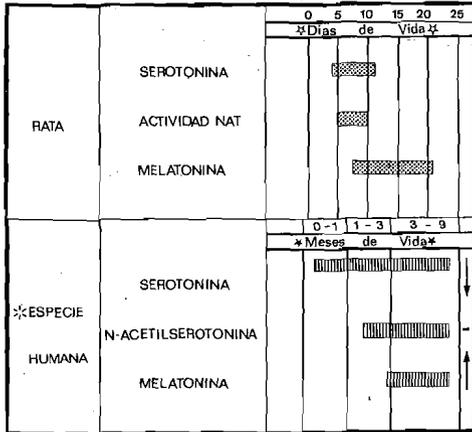


FIG. 4. Patrón de desarrollo que presenta el sistema generador del ritmo de melatonina

Para MITCHELL (50) las altas concentraciones de aMT en cordón umbilical y las altas diferencias arterio-venosas encontradas durante el parto sugieren que la pineal fetal es un órgano activo durante el transcurso del parto. Las diferencias arteriovenosas que refiere en relación al tipo de parto (cesárea y espontáneo vaginal), es posible que reflejen una inhibición de la secreción fetal de aMT o bien un estímulo por factores —no conocidos— asociados a la cesárea, aunque tampoco se pueden excluir alteraciones relacionadas con un ma-

MOLINA y cols. (32) en un grupo de 39 niños normales de corta edad refiere durante el día valores de 26.54 ± 9.57 pg/ml (edad media: 44 ± 36 meses) y durante la noche valores de 53.17 ± 21.51 pg/ml (edad media: 37.76 ± 41.26 meses).

De cualquier forma, y tal como se representa en a Fig. 5, en este tipo de diseños en los que no es posible obtener más de una muestra, se encontraron diferencias significativas entre las tasas diurnas y nocturnas en cordón umbilical, tanto en recién nacidos normales, pretérminos, como en aquellos con sufrimiento fetal agudo.

Otro problema distinto, aunque íntimamente ligado a esta afirmación, es la

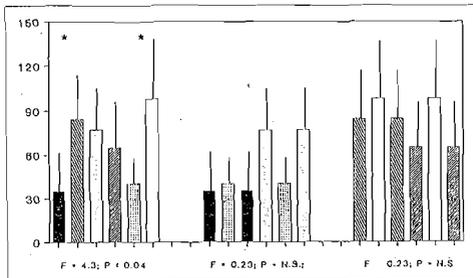
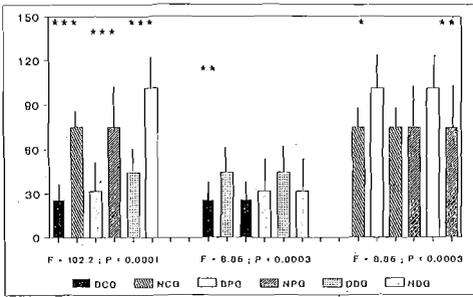


FIG. 5. Análisis de la varianza (test de Bonferroni) con tres pares de variables (diferencias día/noche en cada grupo, valores diurnos para cada grupo, y valores nocturnos para cada grupo) para las concentraciones plasmáticas de melatonina en arteria (Figura superior) y vena umbilical (Figura inferior). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. (Muñoz-Hoyos A. y col. Pineal Res 1992; 13(4): 184-191)

consideración que suscita el conocimiento del libre paso placentario de aMT, con lo que la situación volvería al principio de la cuestión. Creemos que los comentarios que seguidamente añadiremos pueden ayudar a esclarecer este punto:

ZEMDEGS y cols. (54) intentan resolver la cuestión en un modelo de experimentación animal (oveja), en las que previa comprobación de la existencia de un ritmo

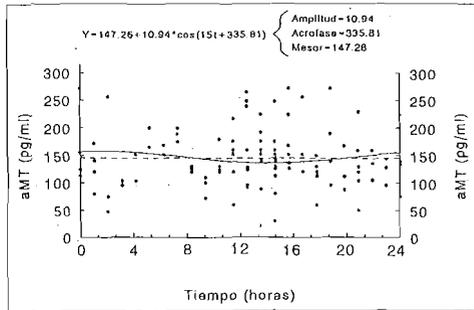


FIG. 6. Análisis cosinor. La función coseno fue obtenida para pares de datos (aMT-hora de extracción). La curva sinusoidal se ajustó a la ecuación ($t =$ hora del día). El ajuste no fue significativo, como demostración de la ausencia de un ritmo circadiano en la secreción de melatonina en recién nacidos normales. (Muñoz y col. 55)

circadiano de aMT plasmático hacia el 114 día de gestación, realizan en este mismo día de gestación una pinealectomía y determinación posterior de las tasas de aMT, demostrando como desaparecen los ritmos tanto en el feto como en la madre, aunque ambos siguen un ritmo paralelo con tasas bajas.

Por último, y como se indicaba anteriormente, a pesar de aceptarse estas diferencias, no es posible definir si las mismas son debidas a influencias maternas, o son expresiones puramente feto-neonatales. Para intentar conocer algo más de esta cuestión, pudimos desarrollar un trabajo en recién nacidos con menos de 72 horas de vida y aplicar un análisis de cosinor, el cual pudo demostrar la no existencia de ritmicidad (Figs. 6), (55).

BIBLIOGRAFIA

1. SUGDEN, D.; KLEIN, D. C.: *Adrenergic stimulation of rat pineal hydroxyindole-o-methyltransferase*. Brain Res 1983; 256: 348-351.
2. REITER, R. J.; HURLBUT, E. C.; RICHARDSON, B. A.; WING, T. S.; WANG, L. C. H.: *Studies on the regulation of pineal melatonin production*

- in the Richardson's ground squirrel (spermophilus richardsonii)*. In Reiter R. J. (ed.): The pineal and its hormones, pp. 57-65. Alan R. Liss, New York, 1982.
3. REITER, R. J.; JOSHI, B. N.; HEINZELLER, T.; NÜRNBERGER, F.: A single 1- or 5- second light pulse at night inhibits hamster pineal melatonin. *Endocrinology* 1986; 118: 1906-1909.
 4. BROWN, G. M.; GROTA, L. J.; HARVEY, L.; TSUI, H. W.; PANG, S. F.: *Differential regulation of the 24-hour pattern of serum melatonin N-acetylserotonin*. In J. Axelrod, F. Fraschini, P. Velo (eds.): The pineal gland and its endocrine role; Plenum Press, New York, 1983; pp. 243-256.
 5. BIRAU, N.: *Melatonin in human serum: Progress in screening investigation and clinic*. In N. Birau, W. Schloot (ed.): Melatonin: Current status and perspectives, Adv. Biosciences, vol. 29. Pergamon Press, Oxford, 1981, pp. 297-326.
 6. MOZZANICA, N.; TADINI, G.; RADAELLI, M.; NEGRI, M.; PIGATTO, P.; MORELLI, M.; FRIGERIO, U.; FINZI, A.; ROSSI, D.; FRASCHINI, F.: *Plasma melatonin levels in psoriasis*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68: 312-316.
 7. BIRAU, N.; BIRAU, M.; SCHLOOT, W.: *Melatonin rhythm in human serum*. In N. Birau, W. Schloot (eds.): Melatonin: Ourrent status and perspectives, Adv. Biosciences, vol. 29. Pergamon Press, Oxford, 1981, pp. 287-295.
 8. SCHWARZ, W.; BIRAU, N.; HORNSTEIN, O. P.; HEUBECK, B.; SCHONBERGER, A.; MEYER, C.; GOTTSCHALK, J.: *Alterations of melatonin secretion in atopic eczema*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68: 224-229.
 9. ARENDT, J.: *Melatonin: a new probe in psychiatric investigation?* *Br. J. Psychiat* 1989; 155: 585-590.
 10. FRASER, A.; BROWN, R.; KOCSIS, J.; CAROFF, S.; AMSTERDAM, J.; WINOHUR, A.; SWEENEY, J.; STOKES, P.: *Patterns of melatonin rhythms in depression*. *J. Neural Transm* 1986; Suppl. 21: 269-290.
 11. DIETZEL, M.: *Circadian melatonin pattern in depression: influence of bright light treatment*. In R. J. Reiter, F. Fraschini (eds.): Adv. Pineal Res, John Libbey, London, 1987. vol. 2, pp. 231-240.
 12. WETTERGERG, L.: *Melatonin and affective disorders*. In Evered D, Clark S. (eds.): Photoperiodism, melatonin and the pineal, Ciba Found Symp, 117. Pitman, London, 1985; pp. 253-265.
 13. TAMARKIN, L.; ALMEIDA, O. F. X.; DANFORHT, D. N. (Jr.): *Melatonin and malignant disease*. In Evered, D., Clark, S. (eds.): Photoperiodism, melatonin and the pineal. Ciba Found Symp, 117. Pitman: London, 1985; pp. 266-283.
 14. BLASK, D. E.; HILL, S. M.: *Effects of melatonin on cancer: Studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture*. *J. Neural Transm* 1986; Suppl 21: 433-450.
 15. LISSONI, P.; BARNI, S.; CRISPINO, S.; TANCINI, G.; FRASCHINI, F.: *Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients*. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25: 789-795.
 16. MOLINA, A.; GIRÓN, F.; MUÑOZ, A.; RODRÍGUEZ, T.; ACUÑA, D.: *Effects of immunotherapy on melatonin- β -endorphin relationship in olive pollen-sensitive patients*. *Ist Locarno International Meeting on Neuroendocrinology. The pineal gland in relation with the immune system and cancer*. Locarno, May 2-5, 1993. Personal communication.
 17. VAUGHAN, G. M.; VAUGHAN, M. K.; SERAILE, L. G.; REITER, R. J.: *Thyroid hormones in male hamsters with activated pineals or melatonin treatment*. In R. J. Reiter (ed.): The pineal and its hormones. Alan R. Liss, New York, 1982, pp. 187-196.
 18. VRIEND, J.: *Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrine-thyroid axis*. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 68-78.
 19. VRIEND, J.: *The pineal and melatonin in the regulation of pituitary-thyroid axis*. *Life Sci* 1981; 29: 1929-1936.
 20. VRIEND, J.; RICHARDSON, B. A.; VAUGHAN, M. K.; JOHNSON, L. Y.; REITER, R. J.: *Effects of melatonin on thyroid physiology of female hamsters*. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 79-85.
 21. VRIEND, J.; VASSERMAN, R. A.: *Effects of afternoon of melatonin in hypothyroid male syrian hamsters*. *Neuroendocrinology* 1986; 42: 498-503.
 22. LEWINSKI, A.; WEBB, S.; REITER, R. J.: *Pineal inhibition of tiroid growth: its involvement in a possible negative feedback interaction between both glands*. In Reiter R. J. (ed.): Pineal Res Rev. Alan R. Liss, New York, 1987; pp. 69-94.
 23. FERNÁNDEZ GARCÍA, J. M.: *Análisis de las interrelaciones entre epifisis e hipófisis tras un test de estímulo con clonidina*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1994.
 24. O'BRIEN, I. A. D.; LEWIN, I. G.; O'HARE, J. P.; ARENDT, J.; CORRALL, R. J. M.: *Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy*. *Clin. Endocrinol* 1986; 24: 359-364.
 25. WOLLRATH, L.; SEMM, P.; GAMMEL, G.: *Sleep induction by intranasal application of melato-*

- nin. In N. Birau, W. Schloot (eds.): Melatonin: Current status and perspectives, Adv. Biosciences, vol. 29. Pergamon Press, Oxford, 1981, pp. 327-329.
26. VAUGHAM, G. M.: *Melatonin in humans*. Pineal Res. Rev. 1984; 2: 141-201.
 27. MIKOL, F.; MONGE-STRAUSS, M. F.: *Horaires des crises et répartition nyctémérale des activités EEG paroxystiques: Etude chez 197 épileptiques*. Rev. Neurol. (Paris) 1987; 143: 451-456.
 28. KOCH, P.; SOUSSIGNAN, R.; MONTAGNER, H.: *Nuevos datos sobre el ritmo vigilia-sueño en niños de edades comprendidas entre 2 1/2 y 4 1/2 años*. Acta Paediatr. Scand (ed. esp.), 1984; 1: 701-707.
 29. ORTIZ NÚÑEZ, M. A.; MARTÍN DE AGAR, Y.; VALVERDE, M. C.; LLUCH FERNÁNDEZ, M. D.; QUESADA LUCAS, M. M.; GONZÁLEZ-HACHERO, J.: *EEG con privación de sueño en niños epilépticos*. An. Esp. Ped. 1984; 21: 191-197.
 30. ANTON-TAY, F.; DÍAZ, J. L. FERNÁNDEZ-GUARDIOLA, A.: *On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications*. Life Sci 1971; 10: 841-850.
 31. ANTON-TAY, F.: *Melatonin: Effects on brain function*. Adv. Biochem Psychopharmac 1974; 11: 315-324.
 32. MOLINA, A.; ACUÑA, D.; RODRÍGUEZ, T.; MUÑOZ, A.: *Melatonin circadian rhythm in normal children and in children with febrile and epileptic convulsions*. J. Endocrinol Invest. 1989; 12 (suppl 2-5): 102.
 33. MUÑOZ, A.; MOLINA, A.; RODRÍGUEZ, T.; ACUÑA, D.; SÁNCHEZ, M.; JALDO, J.: *Circadian secretion of melatonin in normal children, with febrile and epileptic seizures*. Neuroendocrinology 1990; 52 (suppl 1): 102.
 34. MOLINA CARBALLO, A.; ACUÑA CASTROVIEJO, D.; RODRÍGUEZ CABEZAS, T. and MUÑOZ HOYOS, A.: *Effect of febrile and epileptic convulsions on daily variation in plasma melatonin concentration in children*. J. Pineal Res. 1994; 16: 1-9.
 35. MOLINA CARBALLO, A.; MUÑOZ HOYOS, A.; RODRÍGUEZ CABEZAS, T.; ACUÑA CASTROVIEJO, D.: *Day/night variations in melatonin secretion by pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children*. Psychiat Res. 1994; (en prensa).
 36. SÁNCHEZ FORTE, M.: *Análisis de las valoraciones circadianas de melatonina y degradación del triptófano tras una crisis convulsiva en la infancia*. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1994.
 37. MOLINA, A.; MUÑOZ, A.; RODRÍGUEZ, T.; ACUÑA, D.; MORENO, F.; RUIZ, C.: *Interaction between duration of convulsion, refractory postseizure period and melatonin levels*. Neuroendocrinology 1990; 52 (suppl 1): 102.
 38. MOLINA, A.; MUÑOZ, A.; RODRÍGUEZ, T.; ACUÑA, D.; MOLINA, J. A.: *Variations in the metabolism of methoxyindoles (melatonin pineal secretion) and relationships with via kynurenine in normal children and patients with febrile and epileptic convulsions*. J. Endocrinol Invest 1991; 14 (suppl 9): 199.
 39. RODRÍGUEZ, T.; MUÑOZ, A.; MOLINA, A.; NARBONA, E.; JALDO, F.; BONILLO, A.; MOLINA, FONT, J. A.: *Urinary excretion of kynurenine and melatonin metabolites of tryptophan in convulsive disorders in children*. Pediatr. Res. 1990; 28: 304.
 40. MOLINA CARBALLO, A.: *Glándula pineal y trastornos convulsivos en el niño: interrelaciones neuroendocrinas en función del ritmo circadiano*. Tesis Doctoral. Granada, julio, 1989.
 41. RODRÍGUEZ CABEZAS, T.: *Función pineal, ritmos circadianos y estrés: Interrelaciones y estudio comparativo entre recién nacidos normales, pretérmino y con sufrimiento fetal agudo*. Tesis Doctoral, Granada, mayo, 1990.
 42. MARTÍN MEDINA, E.: *Diagnóstico de salud y valoración de la función pineal en un grupo infantil sometido a una situación de estrés mantenido*. Tesis Doctoral. Granada. Septiembre, 1990.
 43. JALDO ALBA, F.: *Contribución al estudio de la cronobiología neonatal: Valoración circadiana de la función pineal durante los tres primeros días de vida*. Tesis Doctoral. Granada, mayo, 1992.
 44. REITER, R. J.: *The pineal and its indole products: Basic aspects and clinical applications*. In M. P. Cohen and P. P. Foa (eds.): *The brain as an endocrine organ Endocrinology and Metabolism*. Springer-Verlag, New York, 1989, pp. 97-149.
 45. KLEIN, D. C.; NAMBORIDI, M. A. A.; AUERBACH, D. A.: *The melatonin rhythm generating system: Developmental aspects*. Life Sci 1981; 28: 1975-1986.
 46. TAMARKIN, L.; REPERT, S. M.; ORLOFF, D. J. KLEIN, D. C.; YELLON, S. M.; GOLDMAN, B. D.: *Ontogeny of the pineal melatonin rhythm in the syrian (mesocricetus auratus) and siberian (phodopus sungorus) hamster and in the rat*. Endocrinology 1980; 107: 1061-1064.
 47. ATTANASIO, A.; RAGER, K.; GUPTA, D.: *Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans*. J. Pineal Res 1986; 3: 251.
 48. ATTANASIO, A.; BORRELLI, P.; GUPTA, D.: *Circadian rhythms in serum melatonin from infancy*

- to adolescence. *Endocrinology* 1985; 61: 388-390.
49. GUPTA, D.: *The pineal gland in relation to growth and development in children.* *J. Neural Transm* 1986; Suppl 21: 217-232.
 50. MITCHELL, M. D.; BIBBY, J. G.; SAYERS, L.; ANDERSON, A. B. M.; TURNBULL, A. C.: *Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition.* *Br. J. Obst. Gyn* 1979; 86: 29-31.
 51. WALDHAUSER, F.; WEISZENBACHER, G.; ATAZER, E.; GISINGER, B.; WALDHAUSER, M.; SCHEMPER, M.; FRISCS, H.: *Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging.* *J. Clin. Endocrinol Metabol* 1988; 66: 648.
 52. LEMAITRE, B. J.; BOVILLIE, J.; HARTMANN, L.: *Variations of urinary melatonin excretion in humans during the first 30 years of life.* *Clin Chim Acta* 1981; 110: 77-82.
 53. JALDO ALBA, F.; MUÑOZ HOYOS, A.; MOLINA CARBALLO, A.; MOLINA FONT, J. A.; ACUÑA CASTROVIEJO, D.: *Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 hours of life in human infants.* *Acta Endocrinol* 1993; 129: 442-445.
 54. ZEMDEGS, I. Z.; MCMILLEN, I. C.; WALKER, D. W.; THORBURN, G. D.; NOWAK, R.: *Diurnal rhythms in plasma melatonin concentrations in the fetal sheep and pregnant ewe during late gestation.* *Endocrinology* 1988; 123: 284-289.
 55. MUÑOZ HOYOS, A.; JALDO ALBA, F.; MOLINA CARBALLO, A.; RODRÍGUEZ CABEZAS, T.; ACUÑA CASTROVIEJO, D.: *Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants.* *J. Clin. Endocrinol Metab* 1993; 77: 699-703.

Petición de Separatas:

Dr. A. MUÑOZ HOYOS
 Facultad de Medicina. Pediatría
 Avda. de Madrid, s.n.
 18071 GRANADA