

REVISIONES

La glándula pineal en el niño. I. Aspectos morfofuncionales y bioquímicos

J. L. CASTILLO, C. M. DEL AGUILA y D. ACUÑA

RESUMEN: La pineal, conocida desde la antigüedad, y considerada hasta mediados de este siglo como un órgano vestigial, se reconoce como glándula endocrina a partir del descubrimiento de la melatonina, su principal hormona, de estructura indólica y derivada de la serotonina a partir del triptófano. Está inervada principalmente por una vía retino-hipotálamico-epifisaria, que utiliza noradrenalina como neurotransmisor, y presenta un desarrollo filogenético muy interesante, pasando de tener una función fotorreceptora en especies inferiores, a desarrollar una función claramente secretora en el hombre. Su vía metabólica principal está encaminada a la síntesis de melatonina, en la cual participa la N-acetiltransferasa (NAT), que, al ser la enzima limitante de la reacción, está controlada precisamente por los cambios en el fotoperíodo ambiental. De esta forma, la NAT se activa por la noche (en la oscuridad), y se inhibe por el día (por la luz), lo que condiciona un ritmo circadiano en la síntesis de melatonina (y otros indoles pineales), que será el origen de la sincronización de diversos ritmos endocrinos y no endocrinos del organismo. **PALABRAS CLAVE:** GLÁNDULA PINEAL. INFANCIA. VÍAS METABÓLICAS. RITMOS CIRCADIANOS.

PINEAL GLAND IN CHILDREN. I. MORPHO-FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS (SUMMARY): The pineal gland, previously considered vestigial, is now recognized as an endocrine gland based on the synthesis of melatonin, an indolic hormone derived from tryptophan. This gland is mainly innervated by a retino-hypothalamic-epiphysary pathway, with noradrenaline as a neurotransmitter. Its phylogenetic development is typified by its photoreceptor function in a lower animal species, and clearly endocrine function in human. Its main metabolic pathway synthesizes melatonin, a reaction in which N-acetyltransferase (NAT), a limiting enzyme controlled by changes in photoperiod is involved. In this sense, the dark phase of the cycle (night) stimulates NAT activity, while the light phase of the cycle (day), inhibits NAT, conditioning a circadian rhythm in the synthesis of melatonin (and other pineal indoles), which may well be the basis for synchronization of endocrine and non endocrine rhythms. **KEY WORDS:** PINEAL GLAND. CHILDHOOD. METABOLIC PATHWAY. CIRCADIAN RHYTHM.

I. INTRODUCCIÓN

Probablemente ningún órgano del cuerpo humano ha carecido durante tanto tiempo de un conocimiento de su función

como la Glándula Pineal. Prueba de ello han sido las distintas hipótesis que sobre dicha glándula han existido a lo largo de la historia.

Los estudios realizados por el neuroanatomista KAPPERS (1), proponen a HERÓFILO DE ALEJANDRÍA (325-280 a.C.) como el primero en observar la existencia de la glándula pineal en la especie humana. La literatura hindú antigua hace asimismo referencia a la pineal como órgano de clarividencia y meditación, que permitía al hombre recordar sus vivencias anteriores. Posteriormente la medicina grecorromana clásica consideró a la pineal como una estructura capaz de materializar y vehicular el flujo del pensamiento desde el tercer al cuarto ventrículo.

VESALIO señala su situación anatómica en su célebre obra «De Humanis Corporis Fabrica» (2). Más tarde en el siglo XVII, DESCARTES la consideró como el asiento del alma, postulando la existencia de un mecanismo *ojo-epífisis-músculo* y estableciendo intuitivamente su posible significado funcional (Figura 1) (3). Durante todo

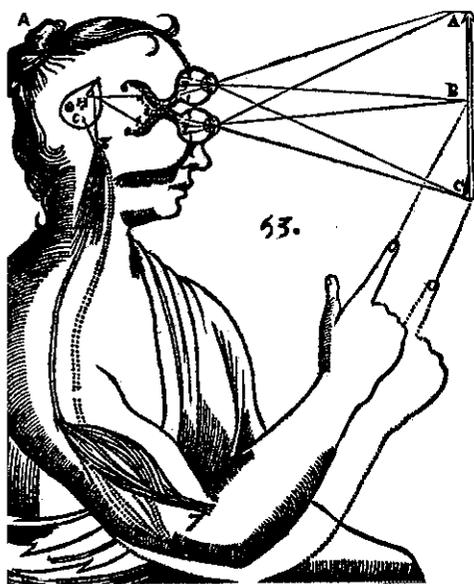


FIG. 1. Representación cartesiana de la función de la glándula pineal. La luz, a través de los ojos, actuaría sobre la glándula pineal que a su vez tendría funciones coordinadoras motoras.

el siglo XVIII, la pineal permanece en el olvido, y se describe a esta glándula como el vestigio del órgano primitivo sensible a la luz denominado tercer ojo, descubierto en algunos vertebrados inferiores.

En 1898 HEUBNER (4) publica el caso clínico de un niño que presentaba pubertad precoz acompañada de la existencia de un tumor en la pineal, iniciando así una observación que llevaría en los siguientes cincuenta años a la descripción de otros casos similares de niños con tumores de la pineal asociados a alteraciones de la pubertad (tanto pubertad precoz como retraso puberal) (5). La asociación de tumor pineal con disfunción sexual, dio pie a diversas hipótesis en un intento de esclarecer si se trataba de una glándula con actividad antigonadotrófica. Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años sobre la constitución íntima de la epífisis han servido para descubrir en ella importantes detalles de su estructura y función.

Existía desde hacía tiempo una cierta sospecha sobre la naturaleza endocrina de la glándula pineal, que se transformó en certeza con el descubrimiento en la misma de una hormona de estructura indólica que se denominó melatonina (de melánica y serotonina, porque se observó que era similar a la serotonina, y clareaba el pigmento cutáneo en los anfibios) y su aislamiento posterior por LERNER y cols. (6, 7). Posteriormente, WURTMAN y cols. (8) establecieron que la melatonina ejerce su acción sobre una serie de órganos diana, que generalmente constituyen parte del sistema endocrino. Casi de forma simultánea, se descubrió que la pineal está influenciada de forma decisiva por factores ambientales, entre los que destacan la iluminación (ciclos luz-obscuridad), tanto natural como artificial (9-13).

En la actualidad, se poseen suficientes conocimientos básicos sobre la estructura,

ultraestructura, bioquímica y fisiología de la glándula pineal en los mamíferos para reconocerla como un órgano neuroendocrino activo que responde de forma primaria al estímulo luminoso (y secundariamente a señales hormonales originadas en tejidos periféricos), mostrando ritmos circadianos e influenciando la actividad metabólica de numerosas glándulas endocrinas.

Con este trabajo pretendemos dar una visión general de los aspectos morfofuncionales y endocrinos de la glándula pineal, desde el desarrollo fetal hasta la pubertad, dividiéndolo, por su extensión, en dos partes. En la Parte I se estudian la Anatomía, Histología y Bioquímica de la glándula, y en la Parte II, la Fisiología, Regulación y Función, deteniéndonos en el estudio de la principal patología pineal en pediatría, como son los tumores de la región epifisaria.

II. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PINEAL. DESARROLLO EMBRIONARIO

A. Anatomía de la glándula pineal

1. Estructura

La glándula pineal es una pequeña estructura que emerge de la porción postero-superior del diencefalo y que se encuentra apoyada sobre la lámina cuadrigémina. Está rodeada de una rica red vascular-nerviosa y fuertemente adherida a las meninges, formando parte de los órganos circunventriculares.

La pineal humana, de color grisáceo y 100 a 180 g de peso, mide aproximadamente $6 \times 5 \times 4$ mm. en el adulto. Este tamaño no guarda relación con el peso del cerebro, ni con la raza, sexo, etc. (14). Está situada en la depresión existente entre los tubérculos cuadrigéminos anteriores,

unida al cerebro por medio de un pedúnculo que se divide en una cintilla inferior, que comprende la comisura posterior y una cintilla superior que incorpora la comisura habenular. La mayor parte de la glándula está cubierta por los plexos coroideos. El tercer ventrículo penetra en la glándula formando el denominado receso pineal.

2. Inervación

En la glándula pineal humana, se encuentran dos tipos de fibras nerviosas aferentes: las propiamente cerebrales, de procedencia aparentemente comisural (fibras comisurales) y las vegetativas (simpáticas y parasimpáticas). Se han descrito también fibras de carácter eferente, cuyo origen estaría en las neuronas del ganglio intrapineal.

La descripción de las fibras simpáticas fue hecha por CAJAL en el año 1904 (15), siendo KAPERS (1) el primero que hizo una clara sistematización de las mismas describiendo el nervio coronario y, junto con RODRÍGUEZ PÉREZ (16), puso de manifiesto su origen en el ganglio cervical superior.

La inervación simpática la proporciona la vía retino-hipotalámico-epifisaria, que es el eje sobre el que se organiza desde el punto de vista neural la relación de la glándula pineal con el propio organismo y con el exterior (Figura 2) (17). Está constituido en su parte inicial por un tracto de fibras amielínicas que se originan en la capa ganglionar de la retina. Realiza su primera sinapsis en el núcleo supraquiasmático, de donde se proyecta un haz de fibras que conecta con el área periventricular de la región tuberal ventral del hipotálamo (18). Las neuronas de esta área conectan con las del núcleo hipotalámico lateral; éste a su vez proyecta fibras que hacen sinapsis con el asta intermedio-lateral de la

médula cervical (19), de cuyas neuronas parten fibras hacia el ganglio simpático cervical superior (GCS). La mayoría de las fibras postganglionares del ganglio cervical superior se dirigen a la glándula pineal directamente constituyendo el nervio coronario, y el resto lo hace a través de los vasos de la pía que la irrigan (20). El nervio coronario, dado que se produce en ambos ganglios simpáticos cervicales, se presenta como un par nervioso en algunos mamíferos. En el hombre, ha sido descrito indistintamente como un nervio único y como par nervioso (21).

Las llamadas fibras centrales o intercomisurales, proceden de puntos no conocidos del sistema nervioso central y penetran en la glándula a través de las comisuras habénular y caudal. Desde los trabajos de KAPPERS (22) se han descrito estas fibras como aberrantes ya que se decía que penetraban en la glándula por una de las comisuras y salían por la contralateral sin sinapsis aparentes en las células parenquimatosas, explicándose su relación con la glándula como un fenómeno ontogénico, por proximidad geográfica, durante el desarrollo de ambas comisuras y el cuerpo pineal.

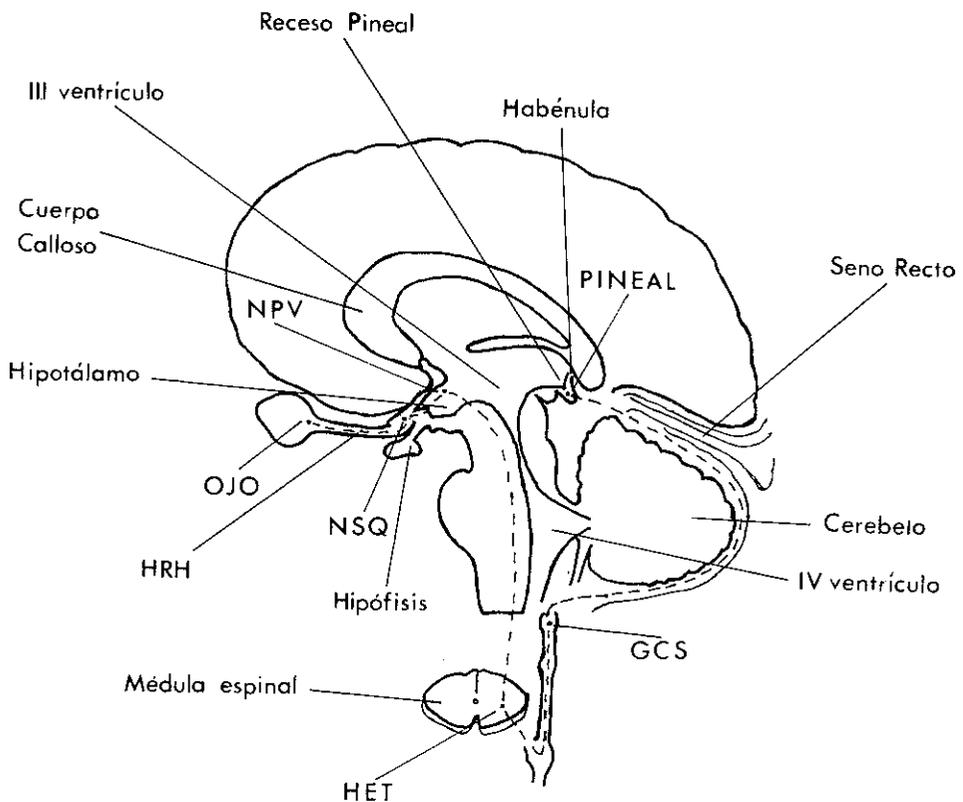


FIG. 2. Inervación simpática de la glándula pineal. La vía nerviosa se inicia en el ojo, que a través del haz retinohipotalámico (HRT), alcanza el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). De aquí, a través del área periventricular hipotalámica (NPV), llega la información nerviosa al ganglio cervical superior (GCS) pasando por el asta intermediolateral de la médula cervical (HET). Del GCS parten las fibras postganglionares simpáticas que terminan en la glándula pineal.

La hipótesis de la naturaleza aberrante de estas fibras y su carácter no funcional dentro de la pineal ha empezado a descartarse, ya que numerosas respuestas de tipo experimental apuntan hacia lo contrario: así, se ha comprobado en los últimos años que la estimulación fotoeléctrica, después de una simpatectomía bilateral produce respuestas en la glándula pineal, ocurriendo lo mismo si se estimula la habénula (23). Las fibras de la comisura habenular son las más numerosas, y aunque no se tiene conocimiento exacto del lugar de origen de dichas fibras, podría estar a nivel del ojo.

B) *Histología de la glándula pineal*

1. *Estructura*

La célula principal de la glándula pineal es el pinealocito o célula parenquimatosa (representa el 82 % del total glandular, rodeado de elementos gliales, principalmente astrocitos) que presenta de forma característica una o varias prolongaciones que se originan en el cuerpo celular, terminando en el espacio perivascular (alrededor de los capilares) y ocasionalmente entre los pinealocitos (24). La apariencia general de los pinealocitos puede cambiar con la hora del día, edad del animal y estado reproductivo (25). La histología general de la glándula pineal es muy variable. En la especie humana, el parénquima pineal está subdividido en cordones celulares o lóbulos (también llamados folículos o rosetas), por la penetración en la glándula desde su cápsula de una serie de septos de tejido conectivo (26). Además del pinealocito o célula principal y las células gliales se encuentra la controvertida célula intersticial, tipificada por unos como un pinealocito modificado y por otros como una célula glial. En menor cantidad se observan ependimocitos, células nerviosas y un número indeter-

minado de linfocitos, plasmocitos, mastocitos, melanóforos, fibroblastos y fibrocitos.

PEVET (27) distingue dos tipos de pinealocitos:

— *Pinealocito claro o tipo I*: con vesículas granulares que probablemente sean la representación morfológica del producto de secreción de la glándula. Presenta las características propias de cualquier célula. El núcleo es polimorfo con gran riqueza de cromatina y con la presencia ocasional de estructuras microfilamentosas. En el citoplasma el retículo endoplasmático es variable, presentando estructuras en forma vacuolar, cisternal o incluso saculada.

— *Pinealocito oscuro o tipo II*: no posee gránulos pero contiene un material floculento en las cisternas del retículo endoplasmático. Y que representa también algún material de secreción.

Según COLLINS (28) el desarrollo filogenético de las células claras en las pineales de los mamíferos es lo que correspondería a las células fotorreceptoras. Por ello esta categoría celular es la considerada actualmente como pinealocito estricto y a la que se refieren la mayoría de los autores cuando usan esta denominación.

Las mitocondrias llaman la atención porque se pueden observar unas de gran tamaño, normalmente presente en los pinealocitos tipo I, y otras más pequeñas presentes en el pinealocito tipo II. Los contornos de ambos tipos son variables encontrándose formas en palillos de tambor, herradura y tubulares.

En humanos, el citoplasma se caracteriza por ser basófilo y presentar gránulos de lipofucsina a partir de la pubertad, siendo más numerosos a medida que el individuo avanza en edad. Con microscopía óptica, se pueden detectar en los pi-

nealocitos partículas de glucógeno y vacuolas lipídicas pequeñas solas o asociadas a pigmentos en una proporción del 3 % y 50 % respectivamente, cuyo número también aumenta con la edad (29).

En cuanto a su distribución, las vacuolas lipídicas epifisarias son escasas y se sitúan en la periferia de la glándula, mientras que en las viejas los lípidos aparecen irregularmente distribuidos (29).

Las células gliales de la pineal humana corresponden mayoritariamente a astrocitos fibrosos. Poseen abundantes prolongaciones y núcleo compacto. En ocasiones se han descrito en el centro de lobulillo epifisario, uno o dos astrocitos gigantes, que constituyen la denominada «glía monstruosa de Weigert» (26).

2. *Morfogénesis y desarrollo embrionario*

El desarrollo histológico de la glándula pineal de los mamíferos se ha estudiado con detalle en la rata y su patrón es en general aceptable para todos los mamíferos. El esbozo inicial se observa entre los días 12 y 14 después de la fecundación, apareciendo una evaginación en el techo del diencefalo, entre las comisuras habenular y caudal que va desarrollándose progresivamente en dirección dorso-caudal. Este proceso, llamado fase morfogenética, se prolonga durante dos o tres días, dando paso hacia el día 16 a la segunda fase o fase proliferativa, en la que se produce, a partir del epitelio neural, la emigración de pinealoblastos y espongioblastos primitivos, los cuales evolucionarán a pinealocitos y astrocitos respectivamente, y suponiendo, aunque no se ha observado de una manera totalmente cierta, que los ependimocitos y oligodendrocitos poseen el mismo origen.

Procedentes de la cresta neural se producen en esta misma fase la emigración de

schwanocitos, melanocitos y simpaticoblastos, mientras que el mesénquima meníngeo da lugar a la formación de fibroblastos, células endoteliales y posiblemente a los mastocitos e histiocitos que se encuentran en el parénquima pineal (30).

La tercera fase, denominada por QUAY de hipertrofia glandular, se extiende desde el período postnatal inmediato hasta la 9-12 semanas de vida, en las que se contempla el proceso de maduración total de la glándula. En esta fase se asiste al proceso de estructuración topográfica y funcional de la glándula, y a la invasión nerviosa de carácter vegetativo que dio comienzo en el momento del nacimiento (31). Durante el segundo período o fase proliferativa los elementos que emigran de las diferentes matrices se van disponiendo en islotes, de los cuales los más periféricos están constituidos por las células claras y los más centrales por las más oscuras.

En la especie humana, la pineal aparece en el segundo mes del desarrollo uterino, en el estadio de 6-8 mm. a partir de tres esbozos que emergen de la porción del diencefalo. Uno de ellos es el equivalente al ojo parietal de los ciclostomos y queda atrofiado; otro más posterior que es el que da origen a la pineal, y en tercer lugar y de una manera esporádica, puede aparecer otro esbozo paraepifisario que no se desarrolla.

3. *Desarrollo ontogénico en el hombre*

La evolución en el hombre sigue, en términos generales, un camino muy parecido al descrito en el esquema general. Las diferencias más significativas las encontramos a nivel de la organización estructural. Sus componentes celulares durante la fase embrionaria se disponen formando cordones que después constituirán dos lóbulos o porciones separados por un tracto conjun-

tivo que a partir del nacimiento se hace imperceptible, hablando algunos autores (32) incluso de diferencias de organización dentro de ambos lóbulos, pero éstas no han sido establecidas claramente.

En esta fase fetal se afirma que existe actividad funcional pinealocítica en virtud de la presencia ostensible y numerosa de bandas sinápticas entre los pinealocitos y también por la detección de serotonina con técnicas de inmunofluorescencia (33).

Estos cambios histológicos se acompañan de alteraciones importantes de la estructura lobular, que cambia profundamente y desaparece, dando lugar a grandes modificaciones evolutivas y adoptando un patrón denominado en mosaico que se completa hacia el noveno mes de vida postnatal; sin embargo, esta organización no es definitiva, evolucionando hasta desaparecer poco después del año de vida postnatal, momento en el que también aparecen en el parénquima elementos celulares parecidos a las células ependimales y cuyo origen es subcomisural (34).

Al final de la vida fetal y en la primera infancia, el parénquima está compuesto de células grandes poco cromofílicas y de células pequeñas muy cromofílicas. Las células pequeñas, que se creen que son formas inmaduras de las células grandes, desaparecen en la última infancia. Cuando el pinealocito madura, asume una configuración epiteliode y desarrolla su núcleo grande, irregular y lobulado. Las prolongaciones que surgen de los pinealocitos y que se disponen en el espacio perivascular, son escasas hasta los 8 años de edad (35). No se sabe sin con el avance de la edad continúa aumentando cuantitativamente o su relación estructural con los vasos sanguíneos se conserva (36).

Quizá sea el pinealocito una célula donde el desarrollo filogenético sea más evidente, pasando de tener una función

fotorreceptora en especies inferiores a desarrollar una función claramente secretora en el humano.

III. BIOQUÍMICA DE LA GLÁNDULA PINEAL

A. Síntesis de melatonina

Hoy se reconoce que la bioquímica moderna de la glándula pineal tuvo su origen tras el aislamiento de la N-acetil-5-metoxi-triptamina por LERNER y cols. (6, 7). Un año después de estos descubrimientos se encontró que la pineal contenía los enzimas necesarios para la síntesis de melatonina a partir de la serotonina (37), y poco después se estableció que el ciclo luz-oscuridad era un importante factor que determinaba la actividad bioquímica de la glándula pineal (38). Se conoce mucho más sobre la bioquímica y la fisiología de la melatonina que sobre cualquier otro componente pineal.

La síntesis de melatonina se realiza a partir del triptófano (Figura 3). La capacidad de la pineal para producir metoxiindoles es debida, al menos parcialmente, a los altos niveles de triptófano hidroxilasa dentro de la glándula. Después de la captación del aminoácido por el pinealocito, el enzima hidroxilante lo convierte en 5-hidroxi-triptófano. Tras este paso, el 5-hidroxi-triptófano es descarboxilado por el enzima L-aromático-aminoácido-descarboxilasa, enzima que está ampliamente distribuida en el organismo. Esta reacción da como resultado la formación de serotonina; el contenido de esta amina es mayor en la glándula pineal que en ningún otro órgano del cuerpo. La serotonina es el precursor común de numerosos indoles formados dentro de la glándula pineal. En una segunda etapa la serotonina es convertida en melatonina. En primer lugar la serotonina es acetilada por el enzi-

ma N-acetil-transferasa (NAT); el producto de esta reacción es la N-acetil-serotonina. Este paso requiere un grupo aceto que es proporcionado por el acetyl-Co A. La formación de melatonina a partir de la N-acetil-serotonina está catalizado por el enzima hidroxí-indol-O-metil-transferasa (HIOMT). Durante esta conversión el grupo metilo es proporcionado por la S-adenosil-metionina (39).

alta actividad de la enzima acetiladora. La magnitud de este cambio día-noche en la actividad de la NAT varía entre las distintas especies; sin embargo uniformemente la oscuridad se asocia con una elevación en la actividad de este enzima. Como consecuencia de la actividad incrementada de la NAT durante la noche los niveles pineales de N-acetil-serotonina están también aumentados. Considerando la gran ampli-

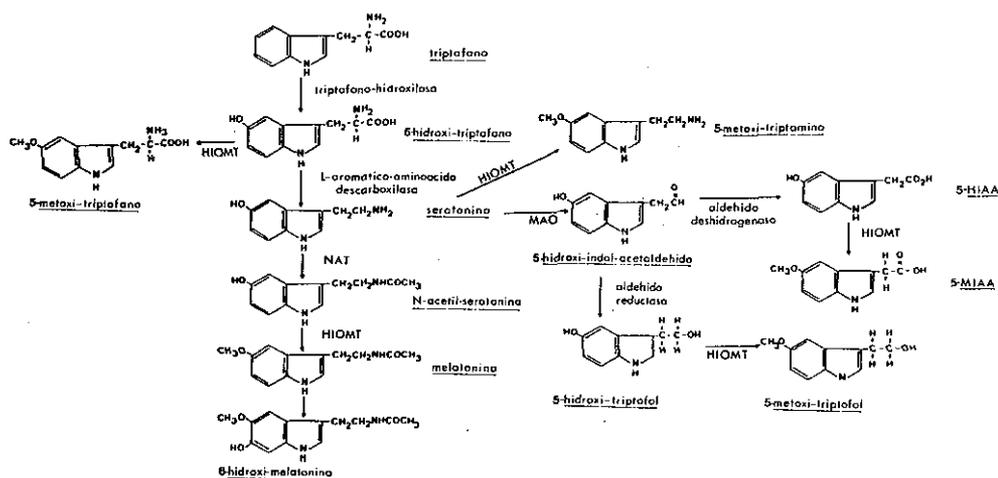


FIG. 3. Esquema general de las principales vías metabólicas que tienen lugar en la glándula pineal, con la formación de los productos hormonalmente activos: melatonina, 5-hidroxitriptofol y 5-metoxitriptofol. HIOMT: Hidroxiindol-O-metil-transferasa; NAT: N-Acetiltransferasa; MAO: Monoaminoxidasa; 5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético; 5-MIAA: ácido 5-metoxiindolacético.

B. Metabolismo de los indoles de la glándula pineal

La conversión de serotonina en melatonina está bajo el control del ciclo luz-oscuridad al cual los animales están expuestos. De forma característica los períodos de luz se asocian con altos niveles pineales de serotonina y baja actividad de NAT. Por el contrario, durante el período diario de oscuridad disminuye la cantidad de serotonina probablemente porque es convertida en N-acetil-serotonina por la

tud del ritmo que muestra el enzima acetilador a través del ciclo de 24 horas ha sido propuesto que la NAT es el enzima limitante en la producción de melatonina (40).

Se pensó inicialmente que la HIOMT, enzima que cataliza la conversión de N-acetil-serotonina a melatonina, también exhibía un ritmo circadiano; sin embargo hoy se cree que la variación observada en dicho enzima durante las 24 horas del día, no representa un verdadero ritmo circadia-

no, y dependen de los cambios en la concentración de su sustrato (41).

La estimulación generalizada de la pineal durante la noche tiene como consecuencia un gran aumento de la concentración de melatonina dentro de la glándula. En muchas especies en las cuales los niveles de melatonina han sido medidos, la oscuridad se asocia con grandes elevaciones de esta hormona pineal (42); siendo esta elevación independiente de si el animal es activo por la noche o durante el día (43).

La serotonina sintetizada por la epífisis sirve como sustrato para la formación de otros indoles pineales (Figura 3). Así la mono-amino-oxidasa (MAO) convierte a la serotonina en 5-hidroxi-indol-acetaldehído, un intermediario inestable que o bien es oxidado a 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA) o reducido a 5-hidroxi-triptofol. Por acción de la HIOMT el 5HIAA es convertido en 5-metoxi-indol-acético, mientras que el 5-hidroxi-triptofol se transforma en 5-metoxi-triptofol (44). Este último indol muestra un ritmo en sus niveles tanto en la glándula pineal como en el plasma de la rata, semejante al descrito para la melatonina, por ello ha sido promovido como un producto hormonal pineal muy importante (39).

Hay algunos autores que insisten en que el efecto hormonal de la glándula pineal está mediado por péptidos más que por indoles. El mejor conocido de ellos es la arginina-vasotocina (AVT), un nonapéptido que se ha mostrado que posee un efecto inhibitorio sobre el sistema reproductor. De acuerdo con PAVEL (46) la AVT es

liberada bajo la influencia de la melatonina en el LCR y actúa sobre el eje hipotálamo-hipófisis.

El desarrollo de los ritmos circadianos en el metabolismo indol de la pineal, depende por supuesto del desarrollo de cada componente del mecanismo regulador. En rata y pollo (47, 48), el último factor en desarrollarse es la capacidad de transformar N-acetil-serotonina en melatonina, ya que el enzima HIOMT es indetectable antes de la mitad de la segunda semana de vida. El desarrollo de este enzima parece ocurrir antes en el mono y la oveja (49, 50). Los fetos a término de ambas especies tienen niveles fácilmente detectables de HIOMT. Antes de la aparición de la capacidad de sintetizar melatonina en rata y pollo aparece la NAT a mitad de la segunda semana de vida y adquiere proporciones de adulto en pocos días (47-50).

La razón de que el ritmo de la NAT pineal aparezca en este momento se debe, aparentemente, a que la glándula pineal hasta ese momento no es inervada por los nervios que segregan noradrenalina según un ritmo circadiano. Al final de la primera semana de vida, o quizá uno o dos días antes, el circuito necesario procedente del hipotálamo ha sido completado y el reloj endógeno situado probablemente a nivel del núcleo supraquiasmático está también funcionando para dirigir el ritmo pineal. La conexión retino-hipotalámica parece estar completa de forma temprana en el desarrollo, ya que la exposición de animales jóvenes a la luz puede suprimir el aumento de NAT durante la noche (51).

BIBLIOGRAFIA

1. KAPPERS, J. A.: *Short history of pineal discovery and research*. En KAPPERS, J. A. and SCHADE, J. P. (eds.), *The pineal gland of vertebrates including man*. Amsterdam-New York. Progr. in Brain Research, vol. 52. 1979; pp. 1-22.
2. VESALIUS, A.: *De humani corporis fabrica, libri septem*. 2.^a ed. Basilea 1955.
3. DESCARTES, R.: *De homine. Figuris et latinitate donatus a schuyll*. Lugduni Batavorum F. 1662.

4. HEUBNER, O.: *Tumor der glandula pinealis*. Tsch. M. Tsch. Med. Wschr. 1898; 24: 214.
5. KITAY, J. I.: *Pineal lesions and precocious puberty: a review*. J. Clin. Endocr. Metab. 1954; 14: 622-625.
6. LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHY, Y.; LEE, T. H.: *Structure of melatonin*. J. Am. Chem. Soc. 1958; 80: 2.587.
7. LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHY, Y.: *Insolation of melatonin and 5-methoxy-indole-3-acetic acid from bovine pineal gland*. J. Biol. Chem. 1960, 235: 1.992-1.997.
8. WURTMAN, R. J.; AXELROD, J.; KELLI, D. E.: *The Pineal*. New York-London: Academic Press. 1968.
9. ROTH, M. D.; WURTMAN, R. J.; ALTSUCHULE, M. D.: *Morphologic changes in the pineal parenchyma cells of rats exposed to continuous light or darkness*. Endocrinology 1962; 71: 888-892.
10. FISK, V. M.; POUND, J.; PUTNAM, J.: *Effect of light on the weight of the pineal of the rat*. Endocrinology 1962; 71: 130-133.
11. WURTMAN, R. J.; ROTH, W.; ALTSCHULE, M. D.; WURTMAN, J. J.: *Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats*. Acta Endocrinol. 1961; 36: 617-634.
12. QUAY, W. B.: *Photoc modification of mammalian pineal weight and composition and its anatomical basis*. Anat. Rec. 1961 (b); 139: 265-266.
13. ALXEROD, J.; WURTMAN, R. J.: *Photoc and neural control of indolamine metabolism in the rat pineal gland*. Advanc. Pharmacol. 1968; 6: 157-166.
14. RODIN, A. E.; OVERALL, J.: *Statistical relationship of weight of the human pineal to age and malignancy*. Cancer 1967; 20: 1.203-1.214.
15. RAMÓN Y CAJAL, S.: *Textura del sistema nervioso central del hombre y los vertebrados*, tomo II, 2.ª parte. Moya edit. Madrid 1904.
16. RODRÍGUEZ-PÉREZ, A. P.: *Contribución al conocimiento de las glándulas endocrinas. IV: Primeros resultados experimentales en torno a la inervación de la epífisis*. Trab. Inst. Cajal Invest. Biol. 1962; 54: 225-236.
17. MOORE, R. Y.: *Neural control of pineal function in mammals and birds*. J. Neural Transm. 1978 (b); 13 (supl.): 47-51.
18. SWANSON, L. W.; COWAN, W. N.: *The efferent connections fo the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus*. J. Comp. Neurol. 1975; 160: 1-12.
19. SZENTAGOTHAJ, J.; FLERKO, B.; MESS, B.; HALASZ, B.: *Hypothalamic control of the anterior pituitary*. Academic Kiado edit. Budapest 1960.
20. KAPPERS, J. A.: *The development topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rats*. Z. Zellforsch. 1960 (a); 52: 163-215.
21. KENNY, G. C. T.: *The innervation of the mammalian pineal body (a comparative study)*. Proc. Aust. Assoc. Neurol. 1965; 3: 133-140.
22. KAPPERS, J. A.: *Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and the accesory pineal organ of vertebrates*. Proc. Brain Res. 1965; 10: 87-153.
23. KURF, H. W.; LLER, M.: *The innervation of the mammalian pineal gland, with special reference to central pinealopetal projections*. Pineal Research Reviews 1984; 2: 41-86.
24. WOLFE D. E.: *The epiphyseal cell: an electron microscopic study of its intercellular relationships and intracellular morphology in the pineal body of the albino rats*. Prog. Brain Res. 1965; 10: 332-386.
25. RALPH, C. L.: *Citology of the pineal gland. Changes produced by various treatments*. J. Neural Trans. 1978; 13 (supl.): 25-45.
26. SCHARENBERG, K. and LISS, L.: *The histologic structure of the human pineal body*. Progr. Brain Res. 1965; 10: 193-197.
27. PEVET, P.: *On the presence of different populations of pinealocytes in the mammalian pineal gland*. J. Neurol. Transm. 1947; 40: 289-304.
28. COLLINS, J. P.: *Differentiation and regression of the cells of the sensory line in the epiphysis cerebri*. En WOLSTENHOLME G. E. W. and KINGHT, J. (eds.), *The Pineal gland*, Edinbourg and London; Churchill Livingstones 1971; pp. 79-125.
29. QUAY, W. B.; LEVINE, B. E.: *Pineal growth and mitotic activity in the rat and the effect of colchicine and sex hormones*. Anat. Rec. 1957; 129: 65-67.
30. GONZÁLEZ, G.; ALVAREZ-URÍA, M.: En *La glándula pineal de los mamíferos*. Oviedo, Gráficas Summa 1984; pp. 150-151.
31. MACHADO, A. B. M.; FALEIRO, L. C.; DASILVA, W. D.: *Study of mast cell and histamine contents fo the pineal gland*. Z. Zellforst. 1965; 65: 521-529.
32. OLSSON, R.: *Subcomisural ependima and pineal organ development in human fetouses*. Gen. Comp. Endocr. 1961; 1: 1.178-123.
33. MOLLER, M.; MOLLGAARD, K.; KIMBLE, J. A.: *Presence of a pineal nerve in sheep and rabbit fetouse*. Cell. Tiss. Res. 1975; 158: 451-459.
34. KERENYI, N. A.; SURKAR, K.: *The postnatal transformation of the pineal gland: effect of constant darkness*. Acta Morf. Hung. 1968; 16: 223.
35. RIO-HORTEGA, P. DEL: En *Pineal gland*. PERFIELD, W. (ed.), Citology and cellular patho-

- logy of the nervous system, vol. 2. New York. Hoeber 1932.
36. REYER, D. F.: En *Age related histologic changes in the human pineal gland*. REITER, R. J. (ed.), *The Pineal and its hormones*, vol. 92. New York; 1982: 253-261.
 37. ALXEROD, J.; WEISSBACH, H.: *Enzymatic O-methylation of N-acetyl-serotonin to melatonin*. Science 1960; 131: 1.312.
 38. QUAY, W. B.: *Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modifications by estrous cycle and photoperiod*. Gen. Comp. Endocrinol. 1964; 3: 473-479.
 39. EBADI, M.: *Regulation of the synthesis of melatonin and its significance in Neuroendocrinology*. En REITER, R. J. (ed.), *Comprehensive Endocrinology: The Pineal Gland*. New York. Raven Press 1984; pp. 1-37.
 40. KLEIN, D. C.; WELLER, J. L.: *Adrenergic adenosine-3'-5'-monophosphatase regulation of serotonin N-acetyl-transferase activity and the temporal relationship of serotonin N-acetyl transferase activity to synthesis of [H3]-N-acetyl serotonin and [H3]-melatonin in the cultured rat pineal gland*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1973; 186: 516-527.
 41. KLEIN, D. C.; AUERBACH, D. A.; NAOBOODIR, A. A.; WHELER, G. H. T.: *Indole metabolism in the mammalian pineal gland*. En REITER, R. J. (ed.), *The Pineal gland*, vol. 1, *Anatomy and Biochemistry*. Boca Raton. CRC Press. 1981; pp. 199-228.
 42. REITER, R. J.; RICHARDSON, B. A.; HURLBUT, E. C.: *Pineal retinal and harderian glands metabolism in a diurnal species, the Richardson's ground squirrel*. Neurosc. Lett. 1981; 22: 285-288.
 43. REITER, R. J.: *The mammalian pineal gland: structure and function*. Am J. Anat. 1981; 162: 287-313.
 44. CARDINALI, D. P.: *Melatonin: a mammalian pineal hormone*. Endocrine Reviews 1981; 2: 327-346.
 45. MULLEN, P. E.; LINSELL, C. R.; LEONE, R. N. and cols.: *Melatonin and 5-methoxy-thryptophol, the 24 hour pattern fo secretion in man*. En BIRAU, N. SCHLEOAT (eds.), *Melatonin current status and perspectives*. New York. Pergamon Press 1981; pp. 337-342.
 46. PAVEL, S.: *Arginine-vasotocin as a pineal hormone*. J. Neural Transm. 1978; 13 (supl.): 135-155.
 47. BINKLEY, S.; GELLER, E. B.: *Pineal enzymes in chickens: Development of daily rythmity*. Gen. Comp. Endocrinol. 1975; 27: 424-429.
 48. KLEIN, D. C.; LINE, S. V.: *Pineal hidroxyindole O-methyl-transferase activity in the growing rat*. Endocrinology 1969; 89: 1.523-1.525.
 49. KENNAWAY, D. J. and SEAMARK, R. P.: *The occurrence of hydroxyindole-O-methyl-transferase activity in foetal sheep pineal and its relationships to preparturient endocrine changes*. J. Reprod. Fertil. 1975; 45: 529-534.
 50. KENNAWAY, D. J.; MATEWS, C. D.; SEAMARK, R. P.: *On the presence of melatonin in pineal glands and plasma of the foetal sheep*. Steroid Biochem. 1977; 8: 559-563.
 51. ILLNEROVA, H.; SKOPOV, A. J.: *Regulation of the diurnal rhythm in the rat pineal serotonin N-acetyl-transferase activity and serotonin content during ontogenesis*. J. Neurochem. 1976; 26: 1.051-1.052.

Petición de Separatas:

Dr. D. ACUÑA
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
 Facultad de Medicina
 18012 GRANADA