

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
COLEGIO DE PSICOLOGIA

EFFECTO DE ALGUNOS INDOLES DE LA GLANDULA PINEAL SOBRE  
LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN PSICOLOGIA PRE-  
SENTA

LUIS ENRIQUE FLORES CASTELLANOS

MEXICO, D.F.

1974



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LA PRESENTE TESIS FUE DESARROLLADA EN LA UNIDAD DE INVESTIGACIONES CEREBRALES DEL HOSPITAL NACIONAL DE NEUROLOGIA, EN COMBINACION CON EL DEPARTAMENTO DE NEUROBIOLOGIA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS DE LA U. N. A. M.

MI AGRADECIMIENTO AL DR. FERNANDO ANTON-TAY POR SU AYUDA TECNICA Y ASESORIA PARA ESTE TRABAJO. ASI MISMO, A LOS DOCTORES BERTHA ORTEGA CORONA Y ENRIQUE ROLDAN ROMAN, POR LA COLABORACION BRINDADA Y LA GUIA CONSTANTE PARA LA REALIZACION DE LA PRESENTE TESIS.

A MI MADRE

A MIS HIJOS

# INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODOS
- III. RESULTADOS
- IV. DISCUSION
- V. BIBLIOGRAFIA

• • • •

A medida que se han logrado nuevos conocimientos en el campo de la fisiología de los mamíferos superiores las hipótesis formuladas para explicar esos conocimientos se han ido modificando. En muchas ocasiones gracias al avance tecnológico y a la acumulación de datos experimentales ha sido posible elaborar hipótesis que corresponden muy cercanamente al verdadero funcionamiento de un determinado sistema. Sin embargo, en los casos de los sistemas endócrino y nervioso central las ideas actuales acerca de algunas de sus funciones particulares e interrelaciones distan aun mucho de la realidad y continúan estando sujetas a estudio (16,22, 23, 47, 50, 55, 68). El nacimiento de una nueva disciplina llamada neuroendocrinología (1, 28,32, 40, 95) dedicada al estudio de las relaciones funcionales y estructurales entre los sistemas nervioso central y el sistema endócrino, es uno de los ejemplos más claros de como a medida que profundizamos nuestra visión sobre estos aspectos o conocimiento, nuevas hipótesis se nos ofrecen permitiéndonos el estudio de funciones hasta ese momento desconocidas.

El estudio de la glándula pineal de los mamíferos no ha escapado a este esquema general. Ahora sabemos que regula la actividad del sistema nervioso central (SNC) producción de su administración, efectos sobre el sistema endócrino (108), el Electroencefalograma (EEG) (103,104), el sueño (105,106), la conducta (107), y el metabolismo cerebral (109). En la presente tesis se describirán algunos aspec-

-tos EEG y metabólicos que se presentan después de la administración de algunos indóles de la glándula pineal, al ser suministrados en gatos.

HISTORIA

El cuerpo pineal fué conocido por los griegos con el nombre de SOMA KONOIDES o KONARION debido a su forma cónica (28,47). Algunos autores latinos se refieren a la pineal como turbo, corpus, turbinatum, glándula turbinata, glándula piniformis, glándula conoides, conatium, penis cerebri y virga cerebri.

Debido a su parecido con un pifion, fué llamada por Chaussier y Willis cuerpo pineal. Ha sido llamada también por los alemanes como Zirbel y Zilberdrüse, una designación que sin duda ha guiado el uso más o menos general, hasta nuestros días, del término glándula pineal. Varios autores recientes la han llamado glándula superior (Epifisia cerebri) en contradicción a la glándula pituitaria la cual ha sido referida como la glándula inferior (Hipofisia Cerebri) (47).

Galeno en 1576, describió las relaciones anatómicas de la glándula pineal con el III ventrículo así como con el plexo coroideo y los vasos sanguíneos. De acuerdo con su interpretación, este órgano sirve como un soporte para los grandes vasos que convergen sobre esa porción del cerebro. Oribassius en 1554, menciona pero no describe a la epifisia. Uvarthonus en 1562 creyó que delicadas fibras nervig

-sas penetraban al cuerpo pineal y que estas fibras parecían tener origen en la porción más inferior de la médula espinal. Bauhinus en 1616, consideró a la pineal como una estructura glandular relacionada con el plexo corcideo. Diemerbroeck en 1633, mostró algunas diferencias entre el cuerpo pineal en el hombre y otros mamíferos. Dionis en 1706, describió al cuerpo pineal como un agregado unido al plexo corcideo por medio de una pequeña membrana o banda. Esta banda podía ser un nervio derivado del sistema simpático. Duverney en 1761, sosteniendo la teoría de Descartes (1649), menciona que el cuerpo pineal no existe en el perro. Vicq'Azyr en 1781, observó la epífisis en el hombre pero no la encontró en algunas especies de peces. Sannius en 1854, la encontró en todas las especies que estudió e hizo un análisis particular de ella en el salmón, a la que describió como una estructura altamente vascularizada. Perraul describió a la pineal en el avestruz y Eggenrich y Harder en 1861, en el águila. Malacarne y Cuvier en el mismo año, descubren la epífisis en algunos pájaros. Bichat en 1802, consideró al cuerpo pineal una glándula, y describió en ella la presencia de gránulos de material calcáreo. Soemmering en 1785, tuvo una exacta idea de la forma de la pineal y también de sus dimensiones en el hombre. En su descripción afirma que allí ocurren acumulaciones de sustancia la cual llamó "arena cerebral" o acervulus cerebri. Soemmering notó varias condiciones diferentes bajo las cuales ésta arena cerebral era capaz de ser



recolectada en diferentes partes del cuerpo pineal. Haller en 1786, creyó que esas concreciones eran patológicas y las relacionó con desórdenes mentales. Muchos investigadores entre ellos Saltzman, Ruyxch, Meibomius, Vissens, Vicod'Azyr, Malacarne, Brunner, Kruore, Bartholin, Winslow, Peterman y Santorini, hacen mención de las concreciones calcáreas en el cuerpo pineal e interpretaron su función de manera diversa.

Wenzel en 1812, en su descripción del cuerpo pineal, llama la atención sobre el hecho de que esta glándula varía grandemente de tamaño durante el desarrollo. El tamaño, aumenta regularmente, después de los 7 años hasta la edad adulta y después disminuye progresivamente durante la senilidad.

Cruvelhier en su descripción de la epífisis atrajo la atención hacia la cavidad situada cerca de la base de la estructura, la cual frecuentemente contiene un fluido. Gratiolet, refiriéndose a esta cavidad, la describe como el ventrículo de la glándula pineal.

El siglo XVII mostró un vivo interés en la glándula pineal después que Descartes la designó como "Centro del alma". Esta idea sostenida por la autoridad del nombre de Descartes causó revuelo entre los estudiosos de la época -y a la larga probablemente retardó el avance del conocimiento acerca de este órgano. El concepto continuó aun frente a las objeciones de algunos médicos prominentes de ese siglo incluyendo a Bartholin y Wharton. Thomas Gibson, quien pu

-blicó en 1763 su "Epítome de Anatomía", también habla de la teoría de Descartes y revive las ideas de Galeno modificadas ligeramente. Gunz en 1753, atribuyó la demencia a la retención del fluido de los espíritus causado por la glándula pineal.

El avance en los métodos histológicos permitió estudiar su estructura microscópica. Kölliker observó dos tipos de células en el cuerpo pineal; estas son, células redondas pequeñas y células nerviosas multipolares con ramas compactas de fibras nerviosas. Estas últimas fueron pocas en número. De sus observaciones Kölliker creyó que el cuerpo pineal es una estructura totalmente nerviosa. Clarke encontró fibras nerviosas, núcleo, y arena cerebral pero no células nerviosas en el cuerpo pineal. Observó también estructuras de tipo reticular la cual se asemeja a la membrana mucosa olfatoria. El considera que el arreglo celular es similar al de la cuarta capa del bulbo olfatorio de las ovejas y de los gatos (47).

Faivre fué casi el primero en hacer un extenso estudio -- histológico comparativo de la pineal. Examinó esta pequeña estructura en el hombre, caballo, conejillo de indias, perro, buey, conejo, puerco, gallina, pavo, paloma, tortuga. Como resultado de sus observaciones, reconoció 3 elementos en el cuerpo pineal en el hombre: primero, una envoltura fibrovascular; segundo, un parenquima globular; y tercero, un acervulus cerebri. Faivre está en general de acuerdo con Valentin en que el cuerpo pineal difiere esen

-cialmente del resto del sistema nervioso y tiene una apariencia muy grande con la glándula pituitaria. El, probablemente, es el primero en reconocer que las células de la epífisis contienen gránulos en su citoplasma. A estas él los llamó células parenquimatosas. También observó que estas células son más pequeñas en el niño que en el adulto, y concluye que el parenquima del cuerpo pineal está compuesto de un gran número de células, las cuales son generalmente elípticas y de forma irregular.

Marshall hizo algunas observaciones concernientes al tamaño, peso y cantidad de arenillas en el chimpancé. Schmidt mostró la continuidad de la epífisis con el cerebro en el feto humano y su relación como una evaginación de la "raíz encefálica". Stieda, estudió el cuerpo pineal de los pájaros y mamíferos y describió anastomosis del citoplasma de las células con la forma de un retículo. Luys adelantó una concepción ingeniosa concerniente a la naturaleza y conexiones del cuerpo pineal. En su opinión este órgano es una masa de sustancia gris, que está vinculada a la sustancia gris central rodeando el III ventrículo y que tiene los mismos rasgos histológicos que aquella. Luys concluye que la sustancia gris de la pineal, la circunvolución hipocámpica, y los tuberculos mamilares junto con las columnas anteriores del fornix forman parte de un sistema, los que están eferentemente conectados con el tálamo óptico. Luschke nota la presencia de fibras en el cuerpo pineal del hombre. Frey cree que el cuerpo pineal está

hecho exclusivamente de tejido nervioso. Encuentra en el adulto las siguientes características: 1) células ganglionares multipolares; 2) tubos nerviosos aislados; 3) células redondas con prolongaciones. Leydig declara que el cuerpo pineal del ratón se asemeja al cuerpo pituitario de los reptiles con ciertas pequeñas diferencias.

Tal y como queda demostrado por los cráneos fósiles, los órganos pineal y parapineal son muy antiguos desde el punto de vista filogenético, habiendo hecho su aparición, primero en ciertos tetrápodos Devónicos y Silurianos, los cuales son ancestros de las lagartijas y de los anfibios más recientes. También se puede observar un foramen pineal bien marcado en los cráneos tanto de los branquiosaurios como de los lepospóndilos (Noble, 1931; Edinger 1955-56). Toda esta información ha permitido concluir que, desde el punto de vista filogenético, pocos órganos han sufrido tantos cambios de forma y diferenciación citológica como el órgano pineal. En resumen, en los vertebrados inferiores el órgano pineal es eminentemente sensorial que contiene células nerviosas y receptores. En algunas especies se parece a un ojo. En los reptiles y en los pájaros ya se pueden apreciar cambios estructurales indicativos de actividad endócrina y en los vertebrados inferiores no existe ya ninguna actividad fotorreceptora, toda la estructura corresponde a la de una glándula de secreción endócrina. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que el complejo pineal de algunas ranas (Dodt y Herd, en

1962; Dodt y Jacobson, 1963) y el ojo parapineal de las lagartijas (Miller y Wolbarsht, 1963) responden a la fotoestimulación con la producción de impulsos nerviosos que alcanzan al cerebro, (Oksche y Vaupel Von Harnak, 1963a), propiedad que no se encuentra en los mamíferos, especies en las cuales la pineal sintetiza hormonas. Se han descrito cuando menos dos: Lerner en 1961, aisló una sustancia que produce la contracción de los melanóforos y que llamó melatonina (M) (N-acetyl-5-metoxitryptamina). La otra presentada por Farrel en 1960, que produce liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal y descrita posteriormente por Pölkovitz y Földvari en 1963.

#### VASCULARIZACION E INERVACION

De acuerdo con Ariëns Kapers en 1960, no existen conexiones vasculares entre la epífisis de la rata y las diferenciaciones adyacentes a las cuales pudiera atribuirse alguna significación especial. Se desconoce la posible significación de los vasos que de acuerdo con las observaciones de Koritke y Duvernoy, provienen del órgano subcomisural y penetran por la parte caudal de la epífisis de algunos mamíferos. De acuerdo con los estudios de microscopía de Mautner en 1964, realizados in vivo en ranas anestesiadas, a las que inyectó en vasos sanguíneos tinta china, no existe circulación portal entre la pineal y el órgano subcomisural. Sin embargo, sí existe una conexión entre estas dos regiones mediante pequeños e inconstantes vasos

(Mautner, 1964).

La epífisis de los mamíferos superiores está profusamente inervada. En la rata esta inervación está dada por fibras simpáticas que provienen del ganglio cervical superior homolateral. Existen también fibras comisurales aberrantes, las que probablemente no tienen significación funcional.- No existe evidencia positiva de la existencia de un complejo neuro-epitalamo-epifisiario en el sentido de Roussy y Mosinger piensan (1938).

Aún cuando sí hay evidencia de la existencia de fibras eferentes en ranas (Kelly y Van de Kramer 1960) el problema de las conexiones nerviosas eferentes en los vertebrados inferiores, aun no ha sido resuelta. En la actualidad se hace un énfasis mayor en la conexión nerviosa del órgano pineal con la comisura posterior y la comisura habenu-lar. Fisiológicamente, ambas deben estar extensamente relacionadas, sin embargo, en virtud de que en muchas formas inferiores las conexiones nerviosas descritas existen solamente durante los estadios embriológicos, estas parecen ser de carácter rudimentario.

Actualmente, se consideran a las glándulas de secreción - endócrina como estructuras que reciben información, (química o eléctrica), la cual descifran y a la cual reaccionan emitiendo nuevas señales que son transmitidas a través del torrente sanguíneo. Estas señales están destinadas a modificar el funcionamiento de sistemas lejanos al emisor pero capaces de descifrar esta nueva señal. De es-

-ta manera, todas las células del organismo son irrigadas con TSH pero solo las células del folículo tiroideo son capaces de descifrar esta señal y de acuerdo con esta información de aumentar o disminuir la producción de tiroxina (17,64).

Como ejemplo de estructuras capaces de recibir información en forma de impulsos nerviosos para traducirla y liberar de acuerdo con ella una nueva señal esta vez de tipo químico (transductor neuroendócrino), podríamos citar las funciones neurosecretoras de la eminencia media del hipotálamo (12,51,54,58,85,93,99,100), gracias a este nuevo concepto creado por la neuroendocrinología se logró adelantar en el criterio del papel funcional de la glándula pineal que tradicionalmente se había considerado como una estructura vestigial en el hombre (1,47). Así se demostró que en los mamíferos superiores funciona como un transductor neuroendócrino, ya que recibe información luminosa a través de fibras simpáticas provenientes del ganglio cervical superior y responde produciendo mayor o menor cantidad de melatonina (19,24,51,63,92,93,102).

Durante mucho tiempo se consideró a la pineal de los mamíferos como un órgano vestigial. Esto es, que este órgano había servido para algo en los animales inferiores pero que ha perdido toda función entre las especies filogenéticamente más nuevas. Esta teoría vestigial de la función pineal se basó en tres observaciones: I. Las células pineales en muchos vertebrados inferiores se parecen a los co

-nos retinianos (Kelly, 1962). Más aún, la pineal en estas especies, puede transducir señales fóticas de longitud de onda específica a impulsos nerviosos (Dodt, 1963).

II. La pineal de los mamíferos carece de los "segmentos externos" típicos de los fotoreceptores y no pueden responder directamente a la luz. Además su extirpación en animales de experimentación no produce cambios marcados en el curso de la vida o durante el desarrollo.

III. La pineal humana muestra una casi universal propensión a calcificarse con la edad. La calcificación en otros órganos es generalmente evidencia de muerte celular. Estas observaciones a pesar de ser correctas fueron interpretadas erróneamente. La pineal en los vertebrados superiores es un órgano diferente del de los vertebrados inferiores y posee una estructura distinta (1,26,36,43,86,90,98). Su estructura y función se ha ido modificando a lo largo del desarrollo filogenético. En las especies más evolucionadas, aun cuando su origen embriológico continúa siendo una evaginación de las células endodermicas que limitan la raíz del III ventrículo (1,47), las células fotoreceptoras han sido reemplazadas por un nuevo tipo de células: los pinealocitos o células parenquimales de la pineal. En estos casos la luz continúa modificando la actividad de esta estructura aun cuando de una manera indirecta ya que no existe conexión nerviosa alguna, aferente o eferente entre el cerebro y la glándula (2,20,44).

Por otra parte, la pineal de los mamíferos es la única --



glándula capaz de sintetizar metoxi-indoles (18,33,51,54, 58,80,97). En general estos compuestos actúan sobre la piel de los vertebrados inferiores modificando su color (49,61,71). En los mamíferos, esta actividad se ha perdido pero en cambio, sus productos han adquirido la propiedad de cruzar la barrera hematoencefálica (3), y modificar la actividad del sistema nervioso central (SNC) (8, 36). En contraste con la serotonina, en el SNC, que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En principio si no consideramos a la glándula pineal como una excepción al principio de selección natural, podríamos avanzar que en los mamíferos superiores este órgano debe ser importante para el funcionamiento del organismo y que los cambios que ha sufrido en el curso de la evolución son el resultado de su adaptación a sus nuevos requerimientos.

Si bien no es posible todavía establecer con certeza el papel que juega la pineal en la economía corporal, sí es posible ya describir el tipo de sustancias que produce y se puede emitir la hipótesis de que la pineal actúa como un órgano especial de secreción interna, un transductor neuroendócrino que emite señales químicas -melatonina y quizás otros metoxi-indoles- de acuerdo con el fotoperíodo y que estas hormonas actúan sobre otras estructuras -- probablemente acopladas a ritmos internos al fotoperíodo. En las siguientes secciones se describirá la biosíntesis de la melatonina que constituye precisamente el paso de -

traducción en la pineal; los estímulos fisiológicos que afectan esta síntesis y la capacidad que algunas estructuras del SNC tienen para descifrar esta señal y modificar su función.

#### BIOSÍNTESIS DE LA MELATONINA

La biosíntesis de la Melatonina (M), como la de otros indoles presentes en la pineal, se inicia a partir del triptofano que es tomado de la circulación general por las células parenquimales (fig. 18)(69,93). Una vez dentro del pinealocito, parte del triptofano es hidroxilado en la posición 5, para formar 5-hidroxitriptofano que al descarboxilarse se transforma en 5-hidroxitriptamina o serotonina (fig. 19). La concentración de serotonina en la piel, es la más elevada del organismo. Parte de esta serotonina continúa por la ruta metabólica común al resto de los órganos (35), bajo la acción de la mono-amino-oxidasa (MAO), se transforma en su correspondiente aldehído inestable y rápidamente es oxidado a ácido-5-hidroxi-indol-acético que constituye el principal metabolito (fig.19). Una pequeña fracción es reducida a la forma alcohólica y constituye el 5-hidroxitriptofol (fig.20). Parte de la serotonina formada es acetilada a N-acetilserotonina que a su vez es ortometilada por la acción de la hidroxí-indol-O-metiltransferasa (HIOMT), dando como resultado melatonina, N-acetilserotonina y 5-metoxi-triptamina (fig. 18). La HIOMT puede metilar otros productos de desaminación de la sero-

-tonina dando como resultado 5-metoxitriptofol, ácido-5--metoxi-indol-acético.

Hasta la fecha en todos los mamíferos estudiados la pineal es el único órgano que contiene HIOMT, por lo tanto, es el único capaz de formar los diferentes 5-metoxi-indoles. Aunque no existe una prueba directa de que la actividad de la HIOMT sea una medida del estado funcional de la glándula, la actividad de esta enzima se ha usado como un índice; infiriendo que si no existe una poza metabólica dentro del pinealocito en la que se almacene la melatonina, los cambios en la actividad enzimática son paralelos a la melatonina liberada. Además, la HIOMT muestra el nivel más bajo de actividad entre las enzimas que participan en su biosíntesis, a pesar de que el sustrato (N-acetilserotonina) se encuentra siempre presente en elevadas concentraciones.

#### CARACTERISTICAS DE LOS ESTIMULOS FISIOLÓGICOS QUE REGULAN LA ACTIVIDAD DE LA PINEAL.

En 1960, Fiske observó que cuando ratas hembras eran mantenidas en condiciones de luz constantes, los animales permanecían en estro continuo, y el peso de la pineal disminuía en un 20-30 % (27,32,73,81). Esta observación dió origen a una serie de importantes trabajos que constituyen gran parte de nuestro conocimiento actual sobre la fisiología de la pineal (15,31,59,60,84).

La señal fisiológica que regula la síntesis de la melato-

nina, por las células pineales, es muy probable que sea - la información luminosa percibida por el ojo (28), esta - información alcanza a la pineal a través de impulsos nerviosos mediados por el sistema simpático (83,93). En condiciones de luz constante junto con la disminución de peso, la actividad de la HIOMT se encuentra disminuida (20). La obscuridad continua tiene el efecto contrario.

La vía anatómica por la que viaja la información luminosa hasta la pineal es conocida casi completamente cuando menos en la rata. A partir de las células sensibles de la retina, la información viaja por el nervio óptico, el nervio accesorio inferior, hasta el núcleo de Bodanek (93). A partir de este núcleo se cree que la información viaja a través de sistemas multisinápticos no relacionados con estímulos luminosos hasta el ganglio cervical superior -- (47). Las fibras postgangliónicas originadas en el ganglio cervical superior y que conducen la información luminosa inervan a la glándula y terminan directamente en el pinealocito (2,7).

La lesión experimental bilateral de la vía descrita, o la extirpación bilateral del ganglio cervical superior bloquea los cambios en la actividad de la HIOMT a la luz.

La inhibición de la actividad de la pineal por la luz, -- puede ser debida a que los impulsos generados por las células fotorreceptoras de la retina producen una mayor liberación de un transmisor inhibitor a nivel del pinealocito o a que inhiba la actividad del simpático produciendo me-

-nos neurotransmisor.

Las características temporales de la respuesta de la HIOMT a la luz y a la obscuridad, sugieren que existe un ritmo natural circadiano en la secreción de melatonina. La actividad de la HIOMT es baja al final del día para alcanzar rápidamente su concentración elevada entre cuatro y cinco horas después de que se ha iniciado la obscuridad (6). Este ritmo desaparece cuando se sujeta al animal a condiciones de luz o obscuridad constantes (28), por lo que se considera que el ritmo no es de origen interno sino que depende del foto-período, lo que lo hace diferente a otros ritmos mixtos dependientes parcialmente de señales externas como son el sueño y la vigilia y otros más como la temperatura y la presión arterial, los que se suponen regidos por un "marcador de paso" interno (93). La concentración de serotonina en la pineal, sufre también variaciones diurnas siendo su contenido más elevado durante el día sin embargo, este ritmo persiste, en animales mantenidos en obscuridad continua o ciegos (35).

La actividad de la HIOMT muestra también cambios en relación con el ciclo estral (6). Esta actividad enzimática es el doble durante el metaestro y el diestro y baja en el proestro y el estro, puesto que la administración de estradiol a animales ovariectomizados deprime la actividad de la HIOMT, es muy probable que este ritmo ultradiano sea dependiente de señales endógenas (7,28).

Existe suficiente evidencia de que los compuestos secreta

-tados por la pineal actúan como señales que modifican el estado funcional de otros órganos (72,94). Sin embargo, no existe prueba directa de cómo son secretados, transportados, y de cuál o cuáles son los órganos-blancos. Considerando la posición anatómica de la pineal es posible que la glándula vierta directamente al líquido cefalorraquídeo su secreción, aunque existen pruebas de que en algún momento viaja ésta a través del torrente circulatorio ya que se le ha encontrado en nervios periféricos y en la orina.

Algunas observaciones apoyan la hipótesis de que el cerebro es el órgano-blanco de la melatonina; la melatonina - $H^3$  administrada en el ventrículo lateral (directamente al líquido cefalorraquídeo), se distribuye en las diferentes estructuras cerebrales de manera semejante a cuando se le administra por vía endovenosa (8). Dado que, a dosis proporcionales su concentración en el cerebro es diez veces más elevada por vía intraventricular y se encuentra durante un lapso de tiempo mayor, es posible que sea metabolizada en el cerebro por otra vía metabólica diferente a la ya descrita en el hígado. Desgraciadamente no existe a la fecha, ningún método suficientemente sensible para cuantificar melatonina en los líquidos biológicos.

Se han descrito numerosos efectos periféricos de los derivados pineales. Efecto sobre tiroides (9,22); suprarrenales (10); gonadas (40,42,82); hipófisis (95); músculo (94) Recientemente se ha acumulado evidencia experimental que

sugiere que algunos de los efectos mencionados se median por una acción directa sobre el SNC (95). La administración de melatonina produce efectos en el metabolismo cerebral como son el aumento de algunos aminoácidos libres y se serotonina (71), y modificaciones en la actividad eléctrica cerebral, como son por ejemplo, cambios en el EEG, y en otras funciones neuroendócrinas, prolongación del tiempo de sueño, bloqueo de la secreción de FSH y LH etc.

Los experimentos descritos en esta tesis fueron diseñados para estudiar la posible relación entre las modificaciones en el nivel de algunos aminoácidos cerebrales con los cambios en la actividad convulsiva observados en animales tratados con melatonina y compuestos estructuralmente relacionados.

• • • •

## MATERIAL Y METODOS.

Todos los experimentos fueron agudos y se efectuaron en gatos de ambos sexos con un peso aproximado de 2.5 a 3 Kg y se dividieron en tres grupos :

- 1er. grupo.- Animales anestesiados y flaxedilizados.
- 2do. grupo.- Animales decapitados (control).
- 3er. grupo.- Animales estimulados (control).

1er. grupo: Animales anestesiados y flaxedilizados.- Se procedió a anestesiarse a los animales con éter, se colocaron en un aparato estereotáxico (45) para la implantación de electrodos bipolares concéntricos en la amígdala, hipotálamo, y la formación reticulada mesencefálica. Se colocó un electrodo bipolar de plata clorurada sobre la corteza sensitivo-motora expuesta de uno de los hemisferios cerebrales; mientras que en la región homóloga contralateral se insertaron sobre el hueso del cráneo agujas de acero inoxidable.

Al finalizar el procedimiento operatorio se suspendió la anestesia y se administró flaxedil, ventilándose al animal con respiración artificial mediante una bomba neumática. Una hora después se dió comienzo al experimento.

Se efectuó el registro EEG y electrocorticográfico (ECoG) mediante un polígrafo Grass de cuatro canales. El electrochoque a la corteza sensitivo-motora se llevó a cabo por



medio de un generador de pulsos rectangulares de 50 ciclos por segundo, de 1 useg. de duración de 3 a 5 volts, con intervalos de 15 minutos a partir del principio del período de recuperación de las postdescargas precedentes. Se probaron intensidades de estímulo progresivamente mayores hasta obtener descargas paroxísticas generalizadas de una duración entre 20 y 60 segs. Varias de estas postdescargas se tomaron como control; después se inyectó por vía endovenosa la sustancia de prueba sin interrumpir el ritmo de los electrochoques; se compararon las características del EEG y la duración de las postdescargas obtenidas antes y después de la administración de la sustancia-problema.

Cuando se obtuvo el máximo efecto de la sustancia problema (entre 2.5 y 3 horas después de su aplicación), se extrajeron los electrodos y se removió el cerebro in vivo tomándose muestras del tejido de la corteza, el hipotálamo y el tálamo, y se congelaron en una mezcla de acetona-hielo seco a 70°C.

2do. grupo. Animales decapitados (control). En este grupo no se empleó la estimulación eléctrica y se administraron las diferentes sustancias por vía intraperitoneal. Estos animales fueron sacrificados por decapitación 2.5 horas después de la administración de la sustancia-problema. El cerebro se extrajo y las diferentes regiones se congelaron de la misma manera que en el caso de los animales -

que recibieron anestesia.

3er. grupo. Animales estimulados (control). En estos animales las muestras de tejido cerebral se tomaron de la misma manera que en el grupo problema después de estimular periódicamente la corteza cerebral durante varias horas sin administrar ninguna sustancia.

Para la cuantificación de los aminoácidos, las muestras congeladas se homogeneizaron en un homogeneizador Potter Elvehjem en 15 volúmenes de alcohol etílico en 80%. Los homogeneizados resultantes se trataron siguiendo el método de Awapara (4,5,21), hasta obtener un extracto acuoso libre de lípidos y de proteínas. De este extracto, se tomaron alícuotas que se llevaron a sequedad para después suspenderse en un volumen fijo de H<sub>2</sub>O bidestilado para su separación cuantitativa.

Los aminoácidos se separaron por cromatografía en papel en un sistema bidimensional descendente, cada muestra por duplicado. En todos los experimentos se utilizó la técnica bidimensional descendente (con fenol al 80 % como primer solvente y una mezcla de butano-ácido-acético-agua, 4:1:1 v/v como segundo solvente), en papel Whatman No. 1. La concentración de cada uno de los aminoácidos separados analizados se midió por el método colorimétrico de Naftalín (67) con ligeras modificaciones. En este procedimiento después de tefir el cromatograma con ninhidrina se re-

-corta la zona del aminoácido, se fragmenta el área y se colocan los trozos de papel en un tubo de ensayo al que se añade 0.3 ml. de una solución de ninhidrina al 5 % en butanol saturado con buffer de fosfatos 0.1M a Ph 7.0.

La reacción se completa al colocar los tubos en baño de agua a 55°C durante cinco minutos, seguidos de tres minutos en un baño maría a 83°C. Después de esto se enfriaron los tubos y se les agregó 3 ml. de acetona al 75% y se midió la densidad óptica en un espectofotómetro (WXMS) a 570 m. Los valores de densidad óptica se extrapolaron sobre curvas patrón. Mediante el mismo procedimiento se obtuvieron pruebas de recuperación, que fluctuaron entre el 90 y 95 %.

Las sustancias estudiadas fueron : extracto total de glándula pineal (EP) y extracto crudo de corteza cerebral (ECC) como control; N-acetil-serotonina (NAS); 5-metoxitriptamina (5-MT) y melatonina (M). Todas ellas se administraron en dosis equivalentes a las usadas con melatonina, diluidas en dos ml. y por vía endovenosa. A partir del momento en que se inyectó la sustancia en estudio se registraron los cambios en la actividad eléctrica cerebral básica y paroxística (fig. de la 5 a la 11).

## RESULTADOS

Cambios electroencefalocráficos y en la actividad convulsiva.

La administración I. V. de ECC no produjo cambios en el EEG pero sí produjo un aumento del 100 % en la duración de la actividad convulsiva. Este efecto es poco duradero (fig. 10) e inconstante pues hubo ocasiones en que no se observó cambio alguno, ni en el EEG ni en las post-descargas (76,78,79).

El EP reprodujo los cambios EEG inducidos por algunos indoles como se describirá más adelante. Estos cambios son del tipo de activación de la frecuencia EEG sin modificaciones importantes de la amplitud y son más intensos que los de los indoles. Además, con EP se observaron efectos vegetativos tales como bradicardia y extrasístoles en los primeros minutos subsecuentes a la administración del extracto. EP abate la actividad convulsiva inmediatamente después de su aplicación. Tanto con el EP como con los indoles produjeron bloqueo de las postdescargas con un efecto prolongado (fig. 1,2,3,4,8).

La melatonina (M) produjo decremento en la amplitud y frecuencia de aparición de la actividad espontánea de husos corticales (fig. 5). Los cambios vegetativos (cese de salivación) fueron marcados. Pero lo más importante fué el hecho de que se observó un marcado incremento en el umbral convulsivo. La importancia de este efecto tiene una aplica

-ción terapéutica que posteriormente comentaremos.

El efecto de la N-acetilserotonina (NAS) sobre el EEG fué más discreto que el de la 5-metoxitriptamina (5-MT) y no siempre guardó relación con la dosis empleada. Ocasionalmente 10  $\mu$ g. de NAS causaron una ligera desincronización en la corteza cerebral, mientras que en otras ocasiones - 25  $\mu$ g. de NAS no produjeron efecto alguno. Los cambios observados en el EEG consistieron en disminución de la amplitud de los ritmos de fondo sin modificaciones ostensibles en la frecuencia. Este efecto es notable solamente en la actividad eléctrica cortical y no en la actividad de la amígdala. El efecto sobre el sistema vegetativo consistió en aumento de la salivación y midriasis moderada. La actividad convulsiva se incrementó en intensidad y duración 15 minutos después de administrado el compuesto. Este efecto fué seguido de un descenso pasajero a nivel - de las crisis control (fig. 6).

Cuando se aplicó una dosis de 20  $\mu$ g. de 5-MT, no se observaron cambios EEG ni en la duración de las postdescargas. Cuando esta dosis se aplicó varias veces más con intervalos de 20-30 minutos, tampoco se observaron cambios ostensibles (fig. 7,8,9,11); 50  $\mu$ g. produjeron efectos ligeros en la corteza, y 200  $\mu$ g. aumentaron la intensidad de la reacción considerablemente tanto en la corteza como en la amígdala. Los cambios EEG consistieron en un aumento considerable de la frecuencia con disminución de la amplitud. Este efecto no es una verdadera desincronización como la

producida por estimulación reticular, puesto que las características morfológicas del trazo no se alteran.

Los efectos vegetativos consistieron en miosis intensa y cese de la salivación. La instalación de estos efectos fué inmediata a la aplicación de la sustancia. Las dosis repetidas de 20  $\mu$ g. de 5-MT que no alteran el EEG basal, sí producen a fin de cuentas, un aumento considerable y sostenido de la duración de las postdescargas. Dosis mayores aplicadas de una sola vez, producen aumento de la duración de las postdescargas (fig. 7). Ocasionalmente este aumento no se mantiene, sino que desciende un poco aunque por arriba de los niveles previos.

Modificaciones en el nivel de los aminoácidos producidas por ECC, EP, NAS, M y 5-MT.

Animales decapitados.

Hipotálamo. En esta estructura se observa un aumento no significativo estadísticamente del ácido aspártico con NAS y un aumento significativo de este aminoácido con 5-MT. El ácido glutámico aumenta considerablemente con el ECC y la NAS. El ácido gama-amino-butírico (AGAB) aumenta por la administración de M y de 5-MT; en cambio la glutamina disminuye con todas las sustancias administradas (fig. 15).

Tálamo. El ácido aspártico disminuye en general excepto con M con la que muestra un aumento significativo. En cam

-bio el ácido glutámico aumenta considerablemente con todas las sustancias administradas i. g., lo mismo ocurre con la glutamina pero en este caso los cambios son menos significativos. Tanto los indoles como los extractos producen una considerable disminución en los niveles del --- AGAB (fig. 16).

Corteza Cerebral. En esta estructura el ácido aspártico - aumenta significativamente con ECC, mientras que M y 5-MT producen incrementos no significativos. El ácido glutámico muestra incrementos de importancia por la administración de todas las sustancias probadas, excepto con la NAS. La glutamina aumenta en presencia de ECC y 5-MT; el EP - disminuye los niveles de este aminoácido y la NAS no produce cambio alguno. El AGAB aumenta significativamente - con NAS, 5-MT y M. Los extractos no producen variaciones significativas (fig. 17).

Los demás aminoácidos aumentaron de manera menos importante y las disminuciones, cuando las hay, no son significativas excepto la del AGAB en tálamo (11).

También se observó que el AGAB aumenta sus concentraciones significativamente en hipotálamo y corteza en presencia de M y de 5-MT.

#### Animales con electrochoque.

Hipotálamo. Se observó un aumento significativo de la concentración de los cuatro aminoácidos estudiados después -

de la administración de EP, las demás sustancias administradas produjeron una disminución importante en los niveles de estos aminoácidos, la disminución menos notable - fué producida por 5-MT (fig. 13).

Tálamo. Igual que en el hipotálamo el EP produjo aumento en los niveles del ácido aspártico, del ácido glutámico, de la glutamina y del AGAB. En esta estructura, el aumento de los aminoácidos en general fué semejante a lo observado en hipotálamo. La administración de las demás sustancias de prueba produjo disminución del nivel de los aminoácidos; la M fué la que produjo los cambios más ostensibles. La glutamina aumentó ligeramente en presencia de - ECC y 5-MT (fig. 12).

Corteza Cerebral. Todos los aminoácidos cerebrales estudiados aumentaron con EP, sin embargo, también se observó aumento importante con la NAS. Las demás sustancias produjeron una disminución más clara en los niveles de aminoácidos que en las otras dos estructuras estudiadas (fig. - 14).

Como se puede apreciar, los cambios en la concentración - de aminoácidos cerebrales en estas preparaciones con electrochoque, fuéron más compícuos; se nota una mayor tendencia a la disminución de dichas concentraciones en hipotálamo, tálamo y corteza. En el hipotálamo la NAS y la M hacen disminuir todos los aminoácidos, lo mismo ocurre en los animales decapitados, la glutamina también baja. El -



EP aumenta de manera importante los niveles de aminoácidos en el hipotálamo, el tálamo y la corteza cerebral. El ECC, en cambio, hace disminuir consistentemente la concentración de dichos aminoácidos en las estructuras mencionadas. La NAS también produce disminución de los niveles de aminoácidos cerebrales.

Existe una relación inversa entre los cambios inducidos en las concentraciones de los aminoácidos cerebrales por medio de ECC, NAS, 5-MT y EP, y la duración de las postdescargas; mientras que las cuatro primeras sustancias producen disminución, la actividad paroxística aumenta. El EP en cambio, incrementa los niveles de aminoácidos y es la única sustancia que produce abatimiento de la duración de las postdescargas.

Si se toman en conjunto los resultados obtenidos en los animales decapitados se observa que en el 48 % de los casos, los aminoácidos aumentan su concentración. Sin embargo, el análisis regional indica que en el hipotálamo disminuyen, mientras que, en el tálamo y en la corteza cerebral aumentan.

En las preparaciones a las que se les sometió a electrochoques repetidos se observó una disminución general considerable, del 66 % en los niveles de aminoácidos. Esta disminución es muy similar para el hipotálamo, el tálamo y corteza.

Este hecho hace mucho más significativa la observación de

que dentro de la tendencia general a la disminución de los aminoácidos cerebrales, el EP haya sido la única sustancia que produjo un consistente y significativo aumento en los niveles de tales aminoácidos y una protección al electrochoque. Por otro lado, M a pesar de no ser tan consistente como EP en cuanto a los niveles de los aminoácidos, también produjo un aumento del umbral convulsivo y por tanto una protección al electrochoque. (Cuadros Nos. 1 y 2 ).

• • • •

## DISCUSION.

A la luz de nuestros conocimientos actuales, es imposible interpretar los resultados experimentales descritos en esta tesis. Aun cuando el mecanismo de acción de las sustancias estudiadas es desconocido, resulta claro el hecho de que existe una estrecha correlación entre los cambios metabólicos y el grado de estabilidad cerebral observada, producida por la administración de los diferentes compuestos. Aunque solo se ha demostrado que la melatonina cruza la barrera hematoencefálica (95), es posible suponer que a excepción de la serotonina (5HT) (12,74) las otras también pasan la barrera hematoencefálica; sin embargo, el que la melatonina produzca modificaciones más importantes a nivel de los parámetros estudiados -mayor intensidad, -duración de las crisis, etc.- sugiere la existencia de un receptor sensible a la melatonina.

Es posible ya que las modificaciones EEG se observan antes que los cambios metabólicos, que la acción inicial de la melatonina sea a nivel de las terminaciones nerviosas liberando neurotransmisores -modificando la permeabilidad de la membrana, alterando el equilibrio electrolítico, --etc.- y acarree los cambios metabólicos descritos.

La intervención de los aminoácidos libres en el metabolismo cerebral es de gran importancia, ya que se sabe que estas sustancias participan en un intenso intercambio metabólico, ya sea en el sentido anabólico o catabólico, es -

decir, sus concentraciones dependen del equilibrio que hay entre estos dos procesos metabólicos opuestos (11).

Por otra parte, es también conocido el hecho que algunos aminoácidos libres intervienen en la regulación de la excitabilidad neuronal del SNC; se han estudiado a este respecto varios aminoácidos, tales como el AGAB, el glutámico, la glicina, etc. (11); pero solo al primero de ellos se le ha atribuido el papel de moderador de dicha excitabilidad en el SNC (5).

Por otro lado, estudios posteriores (comunicación personal) han confirmado que la melatonina tiene un efecto terapéutico sobre la enfermedad de Parkinson y sobre la epilepsia. Después de 4 a 5 semanas de tratamiento con melatonina, -- los pacientes han demostrado una sorprendente mejoría y -- un mayor grado de sensibilidad a las drogas colinérgicas. La administración de la melatonina, en experimentos realizados con humanos y animales, produjo un efecto electrofisiológico de inactividad (disminuye el ritmo EEG, aumenta el umbral convulsivo del sueño y la vigilia). En humanos -- las modificaciones EEG son concomitantes con los cambios -- en el humor, tales como sentimientos de bienestar. Todos los cambios producidos pueden ser relacionados con -- modificaciones en la actividad funcional de las neuronas que contienen serotonina. Por lo que es probable, que el -- cerebro humano también aumente sus niveles de serotonina después de la administración de melatonina, como ocurre en

el cerebro de la rata.

El aumento del umbral convulsivo tanto como la inhibición de la reactividad a la hiperventilación mostrada por los - pacientes epilépticos implica la inactividad de la estructura subcortical que integra la cisura general. Es posible que la melatonina pueda actuar sobre las estructuras subcorticales. Sin embargo, los mecanismos pueden todavía especularse; es posible que la melatonina cambie el balance previo de los neurotransmisores (ya que en la enfermedad de Parkinson hay una falla en el metabolito tanto de la serotonina como de la dopamina).

Esta especulación parece ser más apropiada en relación a explicar el efecto terapéutico observado en la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, es necesario probar esta especulación y solamente aceptar de que estamos ante la presencia de un compuesto natural: una hormona secretada por la pineal, que tiene marcados efectos sobre el cerebro de los mamíferos.

• • • •

Protective effect of PE on the EEG and AEP



FIGURA No. 1 En la parte superior de la figura se muestra el efecto EEG de un electrochoque máximo para producir la postdescarga. Nótese que ésta no es generalizada a todas las áreas de registro, y que al terminar súbitamente la actividad paroxística el trazo muestra todas las características de un EEG normal. No existe silencio eléctrico y solamente en los registro monopolares se observa una predominancia de ondas lentas. En la parte inferior de la figura, continuación de la parte superior, muestra una recuperación total de las características normales del EEG. Nótese finalmente que durante la crisis y unos segundos después de ésta la frecuencia cardíaca está acelerada y ocurren algunos extrasístoles. Esta situación, sin embargo, queda compensada unos segundos más tarde en la parte inferior de la figura.

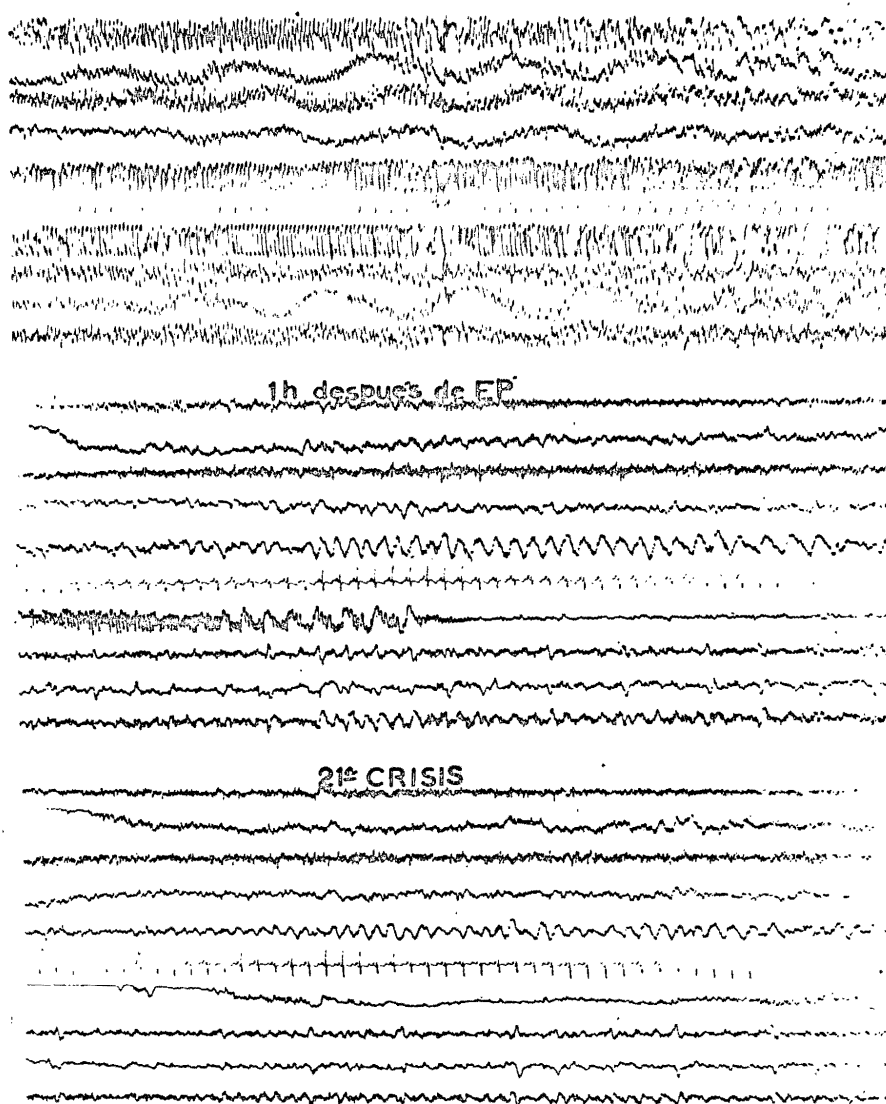


FIGURA No. 2. En la parte superior de la figura una crisis paroxística generalizada, resultado de un electrochoque máximo. Una hora después de la inyección de extracto pineal, la misma intensidad de estímulo no produce más -- que una moderada activación del EEG y cambios menores en las demás derivaciones. En la parte inferior de la figura se observa que el vigésimo primer electrochoque (5 hs.15' después de la administración de EP), aún persiste la protección total del EP para la producción de postdescargas del EEG.

PE effect on AEP

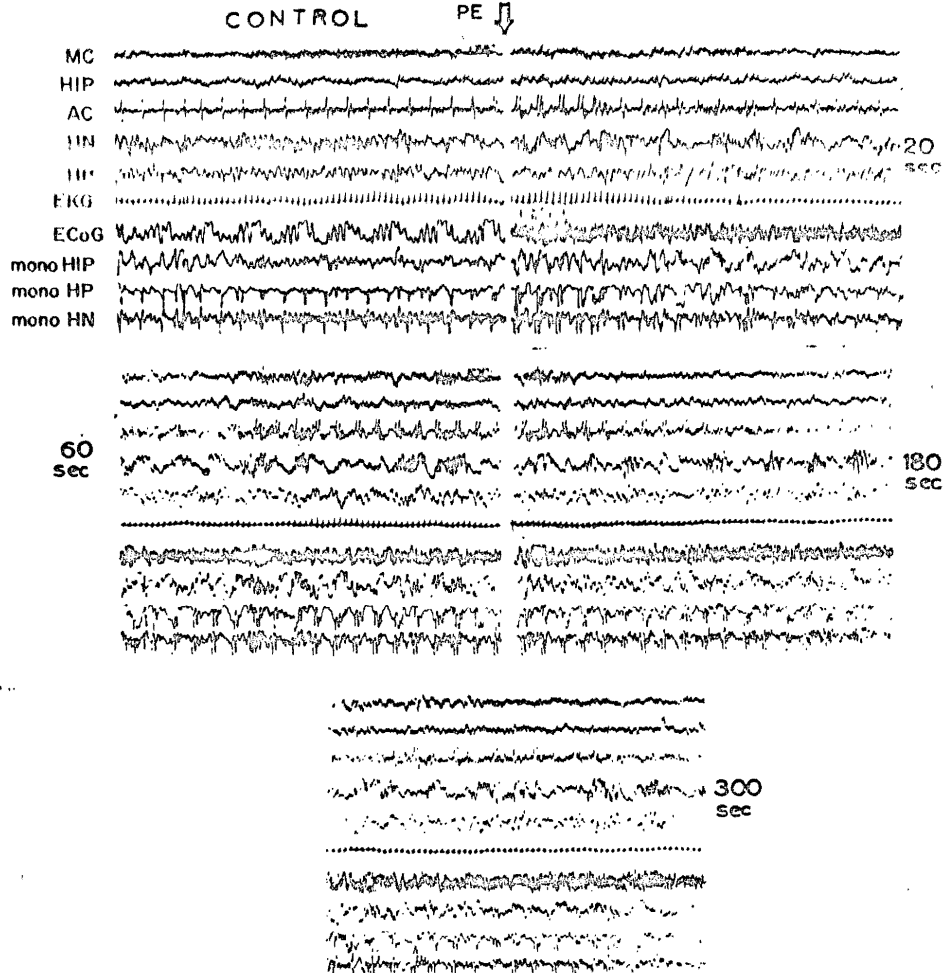
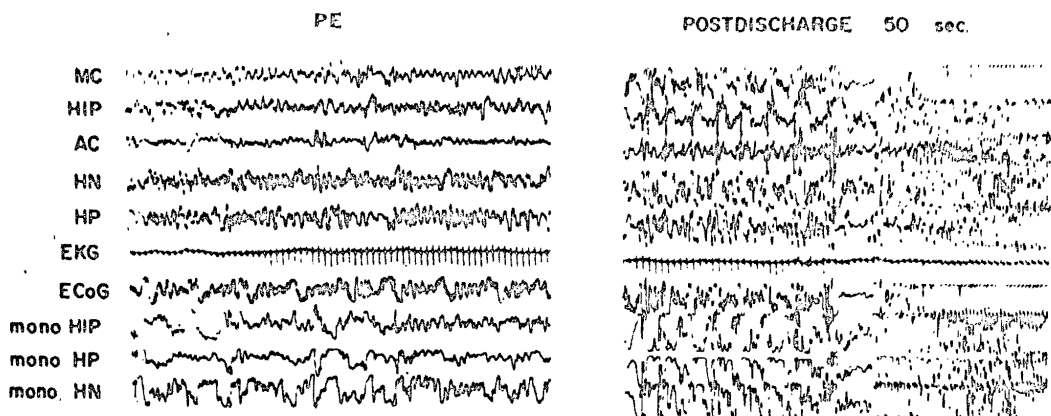


FIGURA No. 3. Efecto del extracto pineal sobre los ritmos EEG de fondo y los potenciales evocados auditivos. La parte superior izquierda muestra un trazo control. Veinte segundos después de la administración de extracto pineal -- (parte superior derecha), se observa una gran activación de los ritmos del núcleo habenular y el EEG, consistentes en un considerable aumento de la frecuencia. Trescientos segundos más tarde, estos cambios persisten. Durante este lapso a partir de los primeros veinte segundos de la primera administración de EP, los potenciales evocados auditivos (CA) aumentan en amplitud con respecto del control y se vuelven repetitivos.



20 min. after PE no protective effect



POSTICTAL

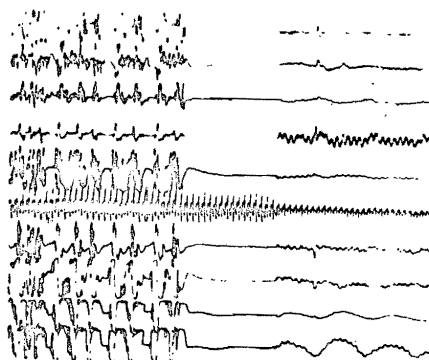


FIGURA No. 4. Veinte minutos después de la administración del extracto pineal, no hay efecto protector para el electrochoque. La parte superior izquierda muestra el registro testigo. La parte superior derecha 50" después de la iniciación de la postdescarga, muestra la parte clónica - de una postdescarga generalizada. La parte inferior muestra el final de la crisis y el silencio post-ictal.

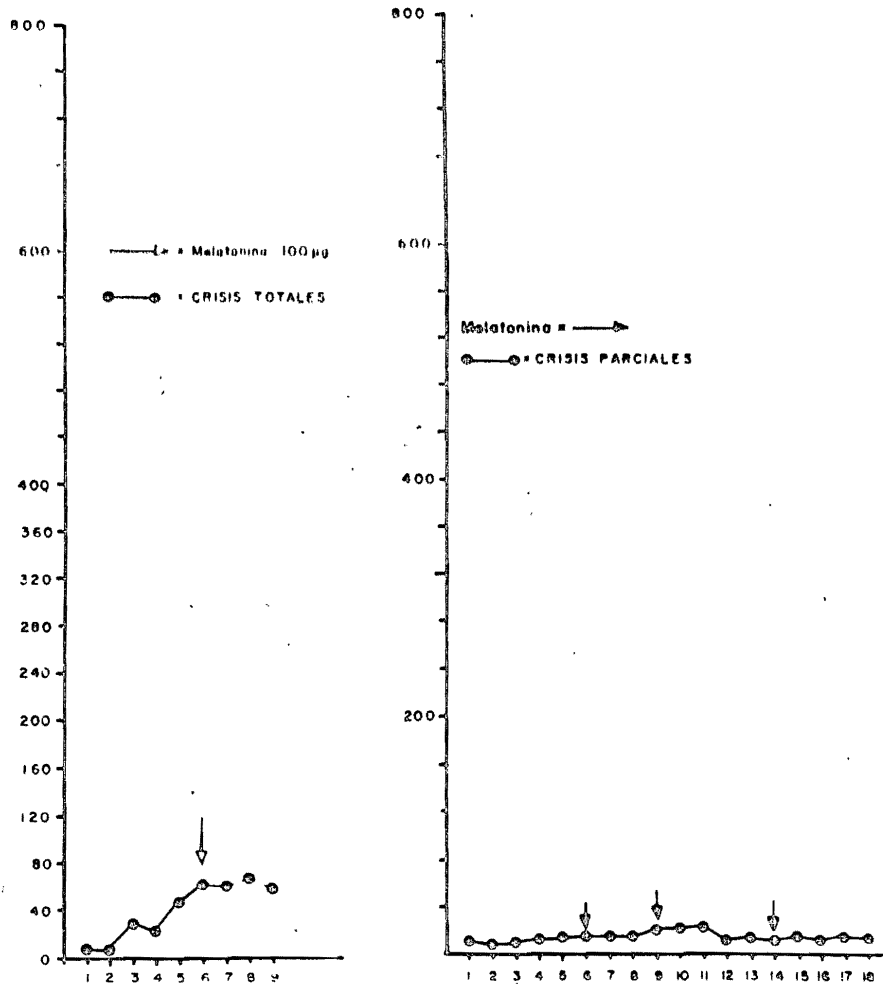


FIGURA No. 5. En la parte izquierda de la figura se muestra que 100 ug. de melatonina no producen ningún cambio - en la duración de las crisis paroxísticas generalizadas - (crisis totales); Un efecto similar se observa, en el caso de crisis paroxísticas parciales, en donde tres suministros de la misma cantidad de melatonina no afecta la - duración de las crisis.

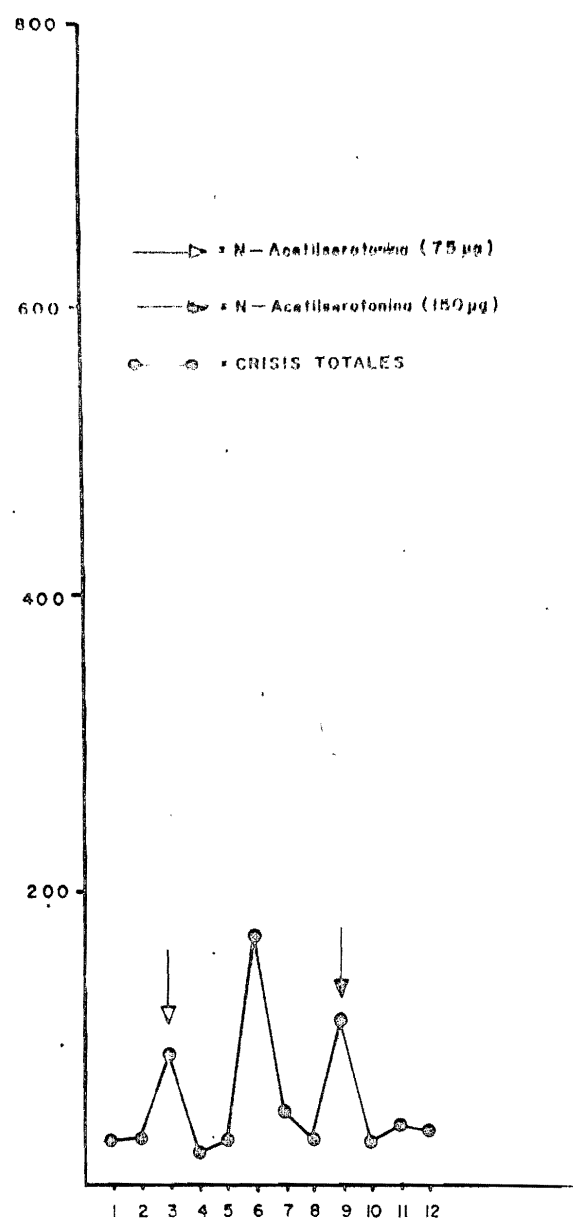


FIGURA No. 6. Efecto de la administración de dos dosis diferentes de N-acetilserotonina sobre la duración de las crisis paroxísticas generalizadas (crisis totales) producidas por electrochoque. Observese que ambas dosis son suficientes para producir una disminución considerable y transitoria en la duración de las crisis.

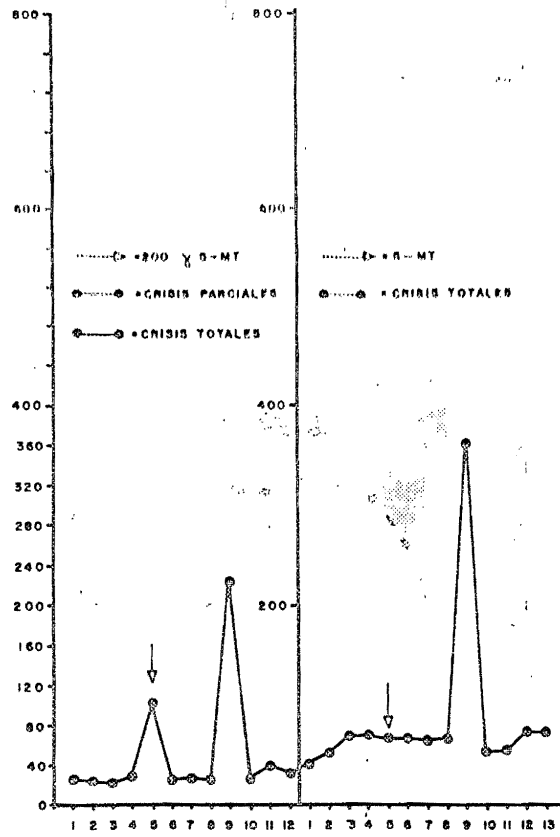


FIGURA No. 7. La figura muestra dos casos en los que la aplicación de 5-Metoxitriptamina produjo una disminución transitoria de la duración de la actividad convulsiva generalizada. Cabe hacer la aclaración de que en ambos, la disminución fué transitoria tomando en consideración solamente la duración de la crisis máxima a partir de la cual se administró el fármaco.

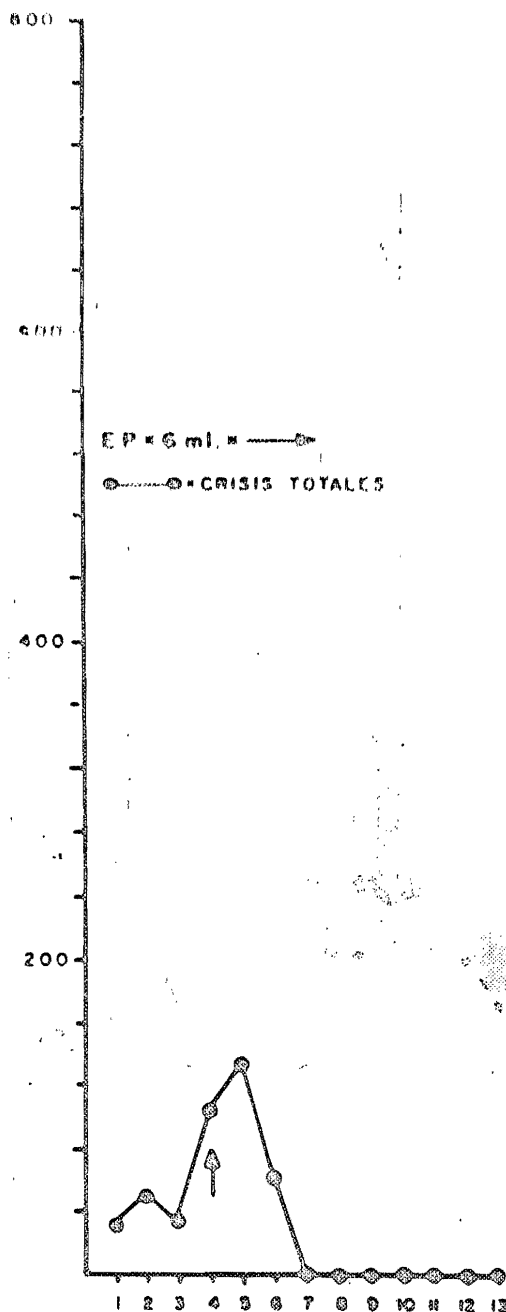


FIGURA No. 8. Efecto del extracto pineal (EP), sobre la duración de la actividad convulsiva generalizada (crisis totales). Observese que 15' después de la administración -- del producto ocurre una abolición total de la actividad - paroxística.

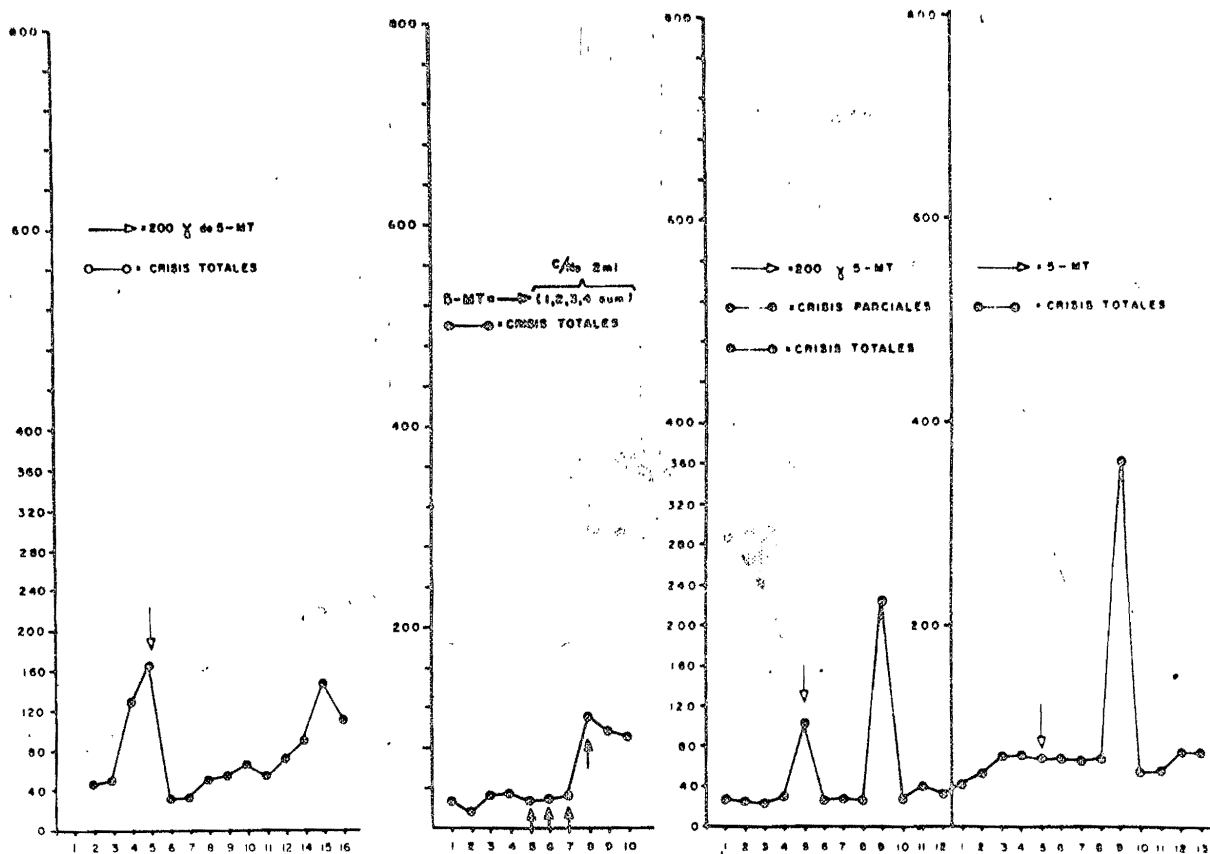


FIGURA No. 9. Efecto de 5-Metoxitriptamina sobre la actividad convulsiva generalizada. Véase como la administración i.v. de 5-MT produce una disminución transitoria de la duración de las crisis en el primer caso, ninguna alt ración en el segundo caso y notable y súbito incremento en la duración de las crisis entre 45' y 60' después de la administración del producto.

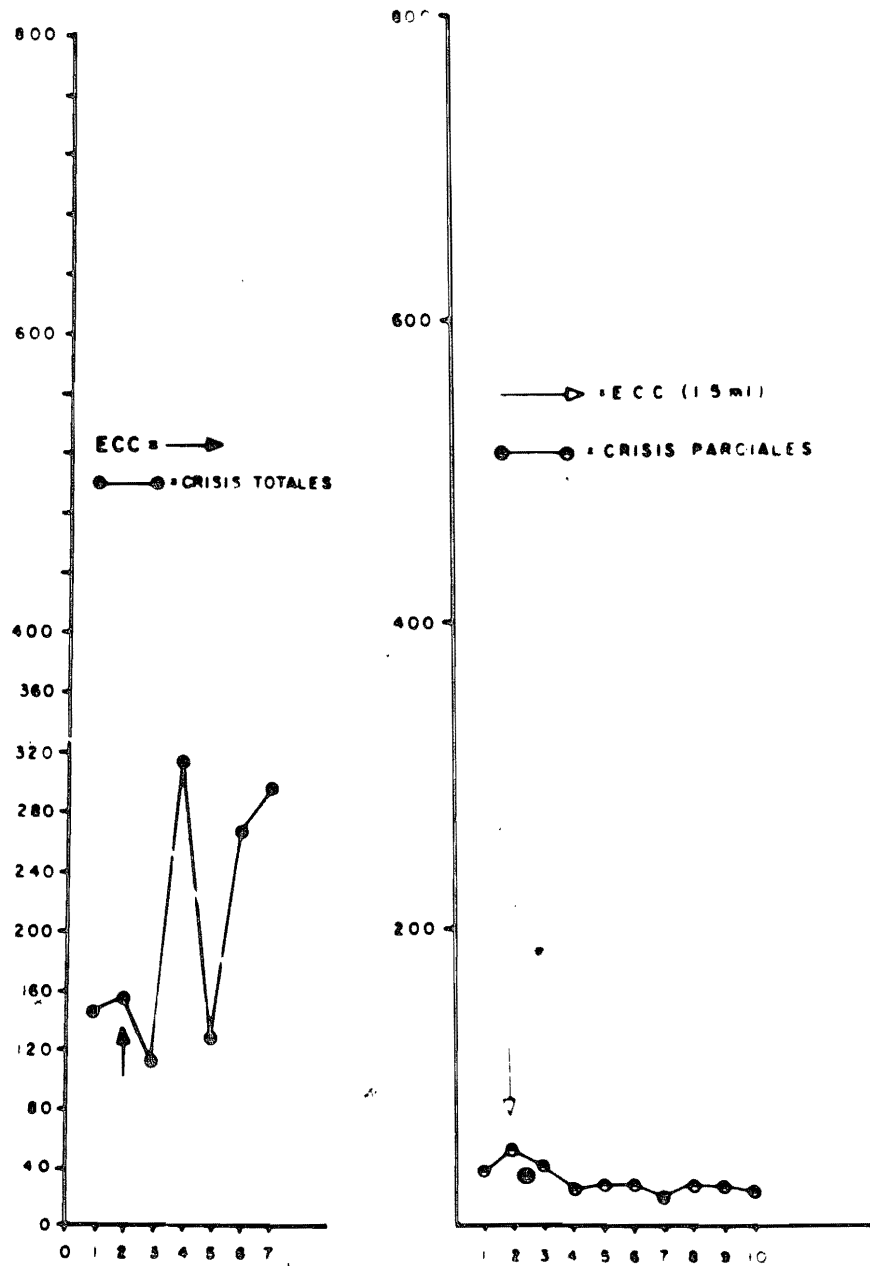


FIGURA No. 10. Efecto del extracto de corteza cerebral - (ECC) sobre la duración de las crisis convulsivas. La gráfica muestra que este extracto no produce ningún efecto - sobre la duración de las postdescargas producidas por un electrochoque.

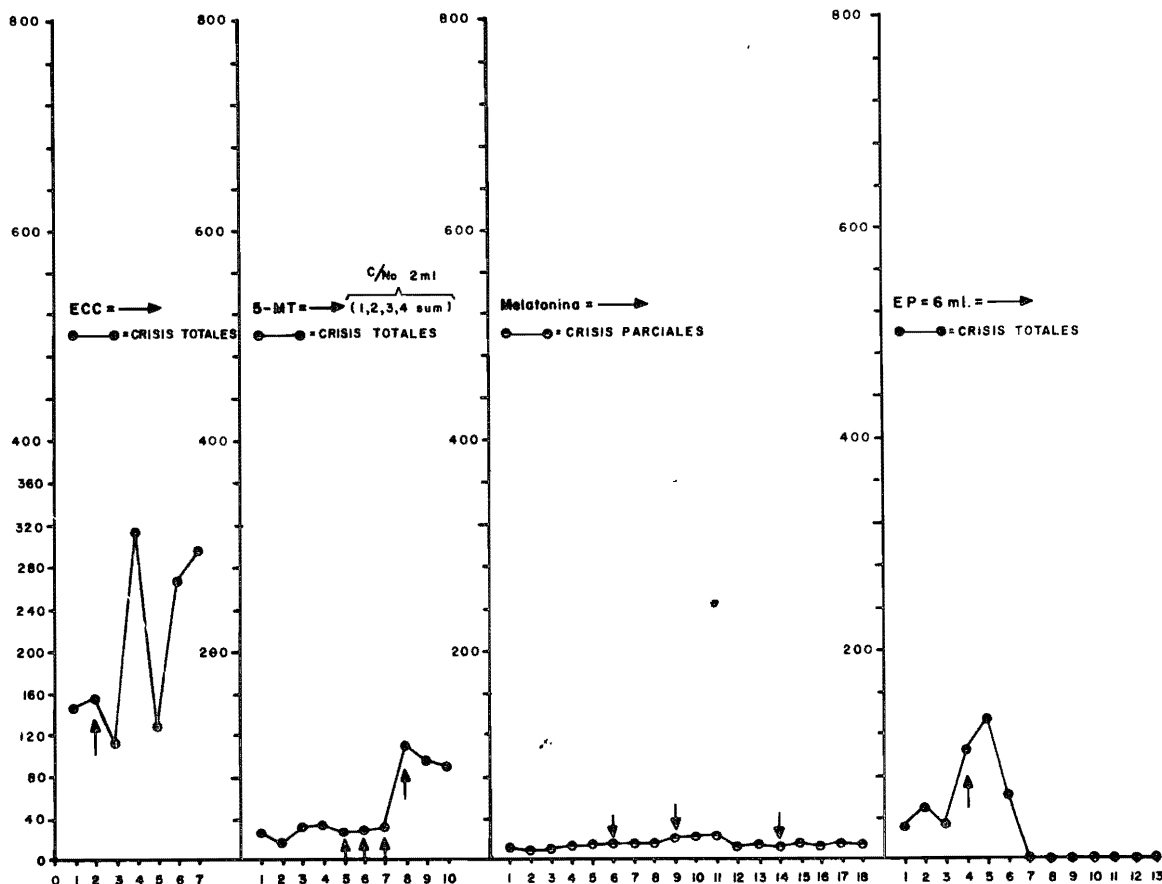


FIGURA No. 11. De izquierda a derecha se muestran los efectos de extracto crudo de corteza (ECC), 5-Metoxitriptamina (5-MT), Melatonina (M), y extracto de pineal (EP). El ECC no produce absolutamente ningún cambio en la duración de las crisis (véase fig. 10), o bien produce un aumento transitorio en la duración de las postdescargas. La 5-MT en dosis sucesivas producen lo mismo que una dosis única, aumento en la duración de las crisis con una latencia de 45'. La M no produce cambio alguno. En amplio contraste con el efecto de EP el que produce un marcado decremento en la duración de las crisis totales - 15" después del suministro i.v. de éste fármaco.



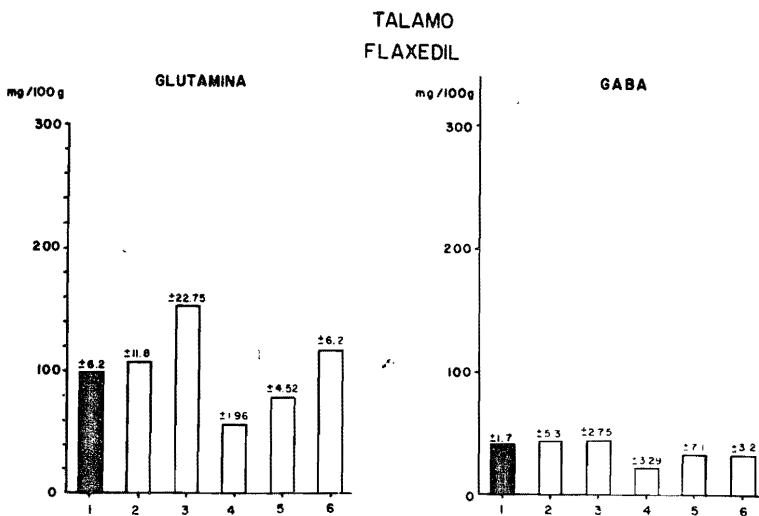
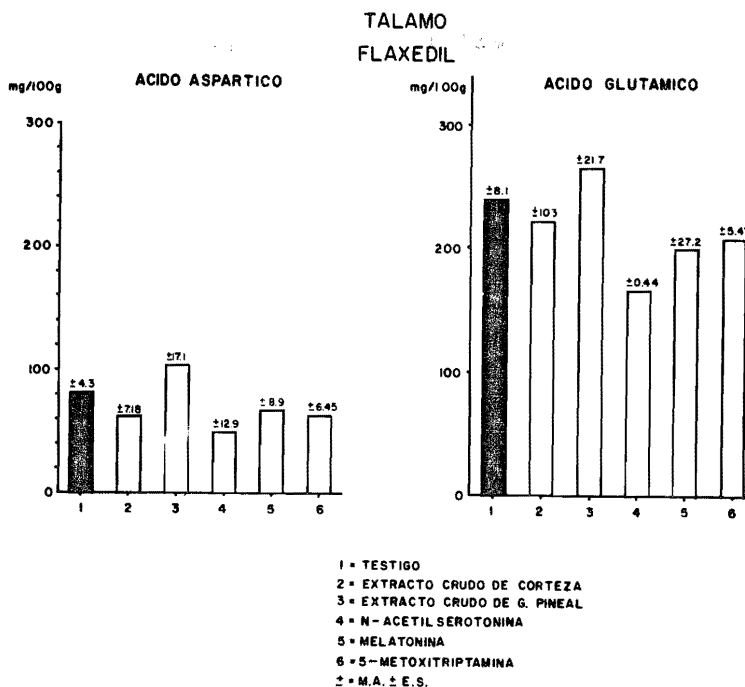
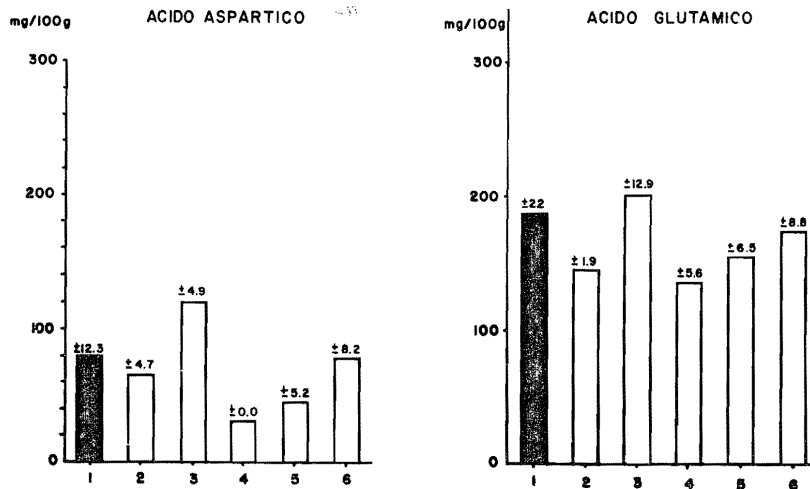


FIGURA No. 12. Efecto de algunos indoles de la glándula pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes del tálamo en animales flaxedilizados, posterior a la inducción por electrochoque después de cuatro descargas generalizadas.

HIPOTALAMO  
FLAXEDIL



1 = TESTIGO  
 2 = EXTRACTO CRUDO DE CORTEZA  
 3 = EXTRACTO CRUDO DE G. PINEAL  
 4 = N-ACETIL SEROTONINA  
 5 = MELATONINA  
 6 = 5-METOXITRIPTAMINA  
 ± = M.A. ± E.S.

HIPOTALAMO  
FLAXEDIL

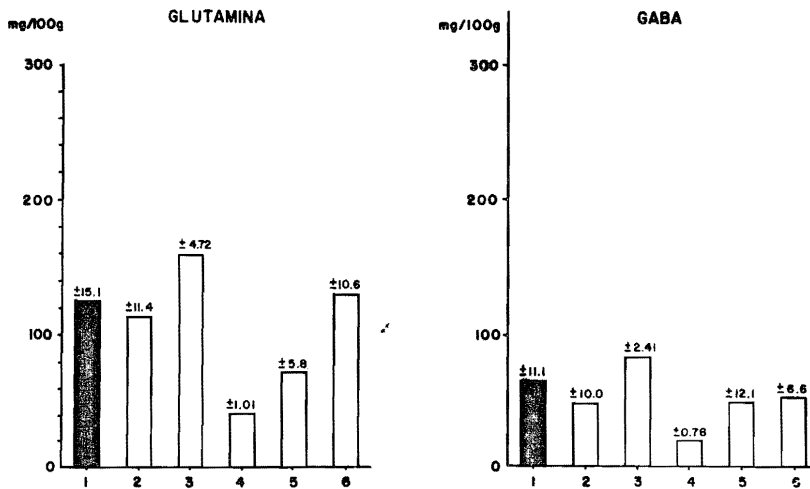
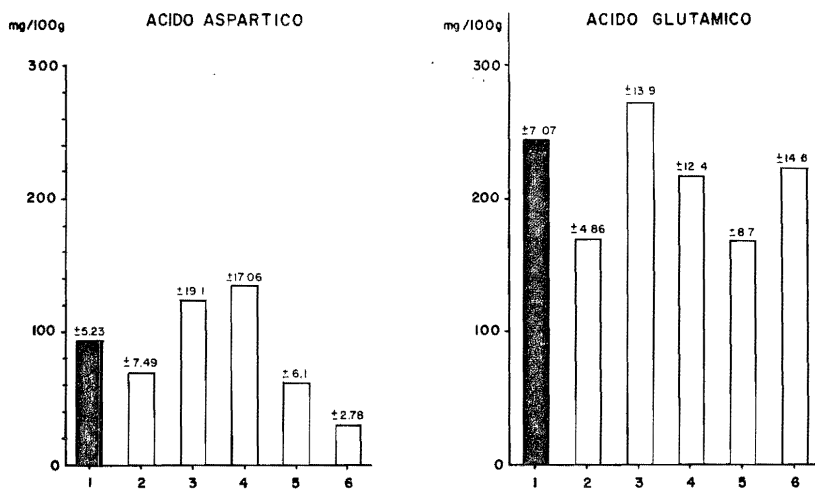


FIGURA No. 13. Efecto de algunos indoles de la glándula - pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes del Hipotálamo en animales flaxedilizados, posterior a la inducción por electrochoque después de cuatro descargas generalizadas. Nótese la relación inversa existente entre la duración de la postdescarga y la cantidad de los aminoácidos.

CORTEZA

FLAXEDIL



1 = TESTIGO  
 2 = EXTRACTO CRUDO DE CORTEZA  
 3 = EXTRACTO CRUDO DE G. PINEAL  
 4 = N-ACETILSEROTONINA  
 5 = MELATONINA  
 6 = 5-METOXITRIPTAMINA  
 ± = M.A. ± E.S.

CORTEZA

FLAXEDIL

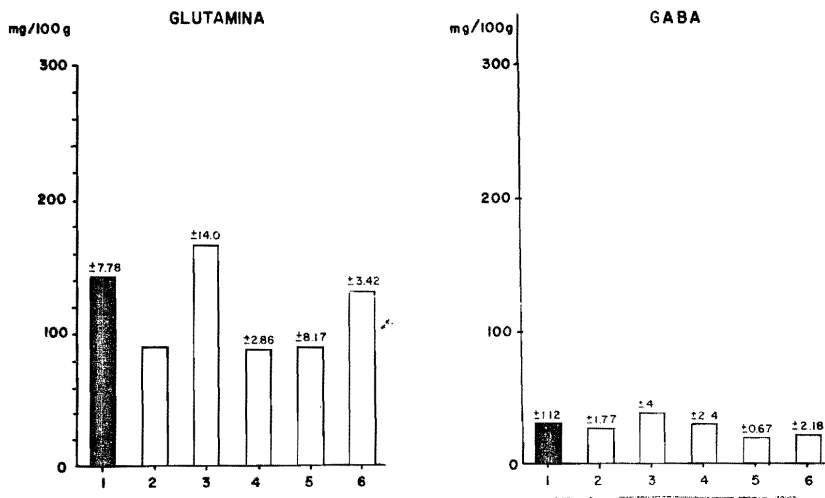


FIGURA No. 14. Efecto de algunos indoles de la glándula - pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes de la Corteza en animales flaxedilizados, posterior a la inducción por electrochoque des pués de cuatro descargas generalizadas.

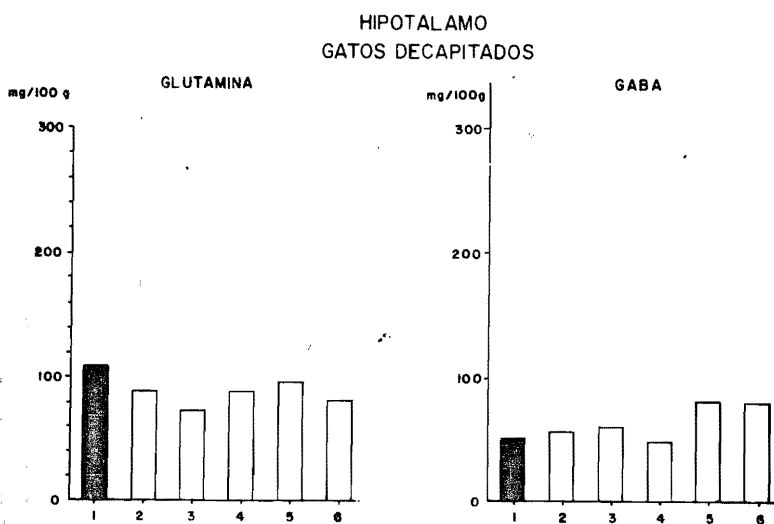
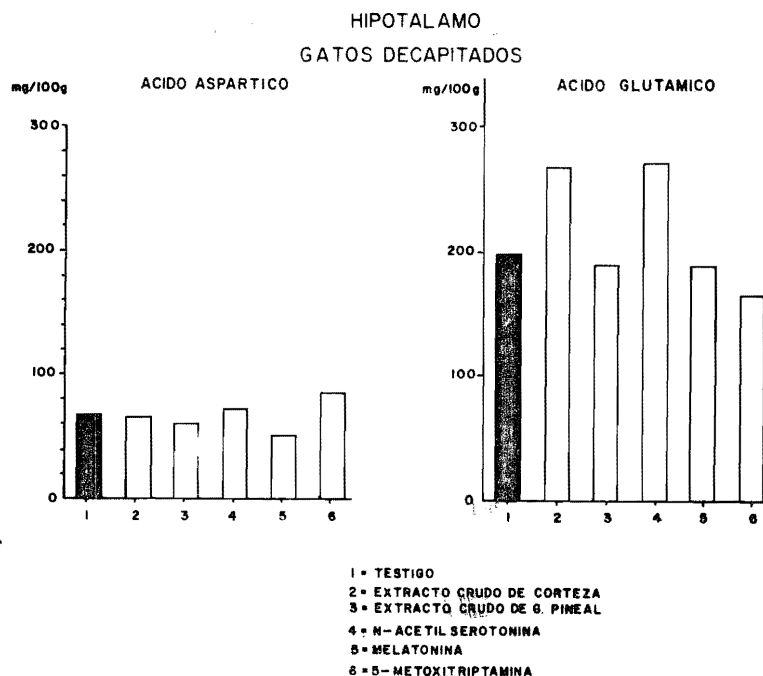


FIGURA No. 15. Efecto de algunos indoles de la glándula pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes del Hipotálamo, en animales decapitados después del suministro de ciertos indoles de la glándula pineal, para observar el efecto producido en los aminoácidos libres del tálamo, hipotálamo y corteza.

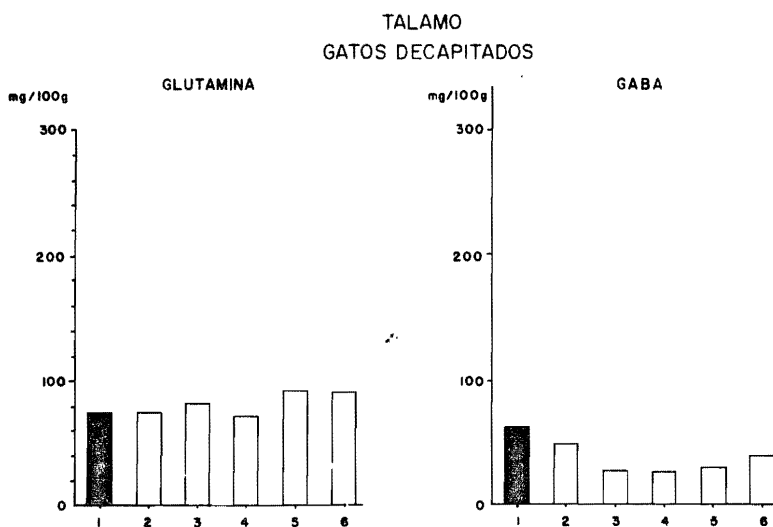
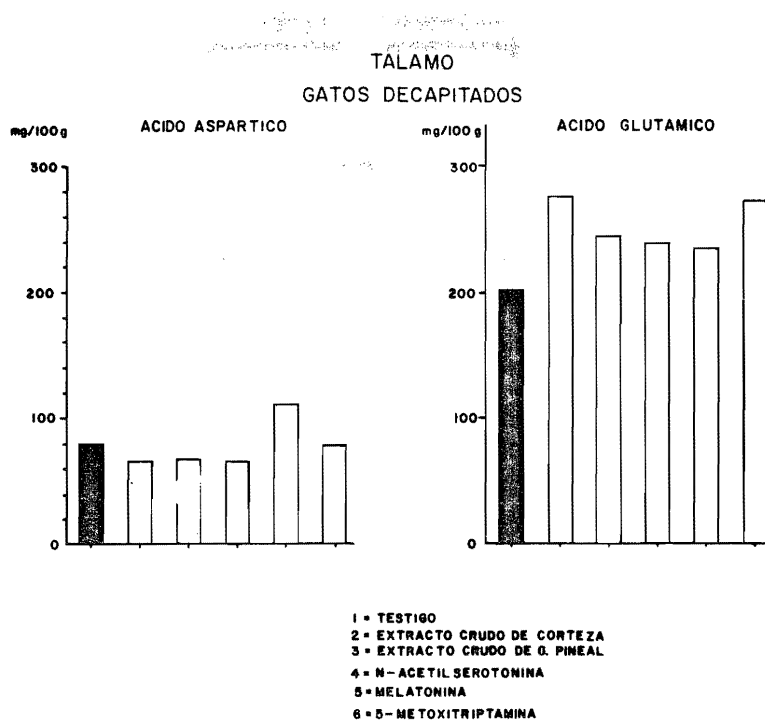


FIGURA No. 16. Efecto de algunos indoles de la glándula - pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes del Tálamo, en animales decapitados después del suministro de ciertos indoles de la glándula pineal.

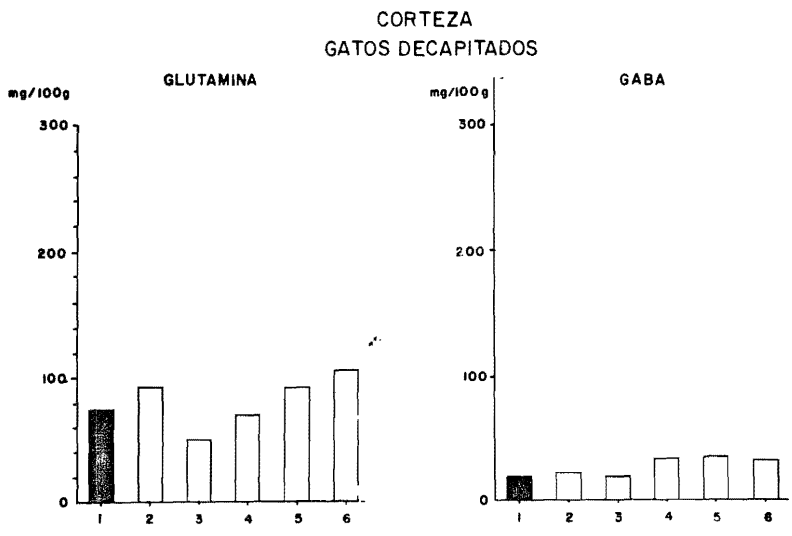
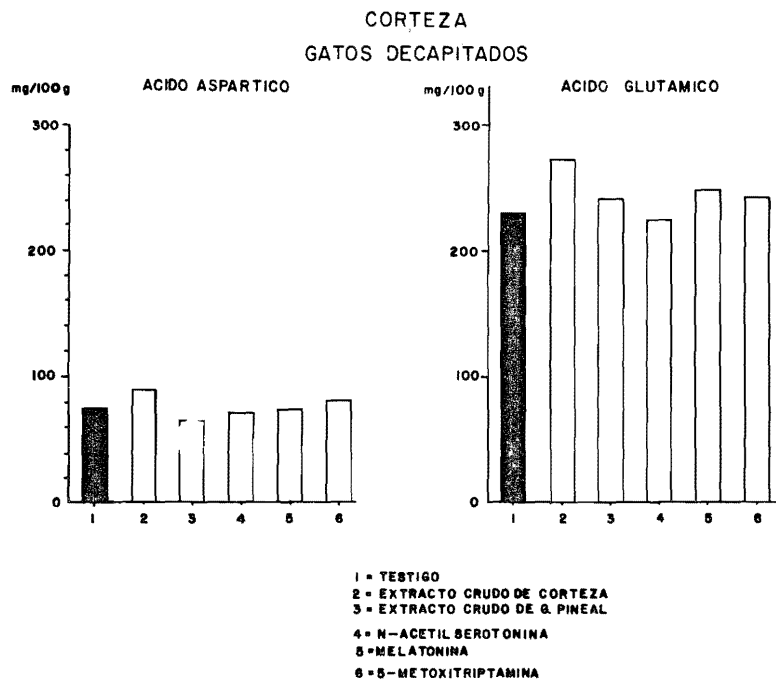
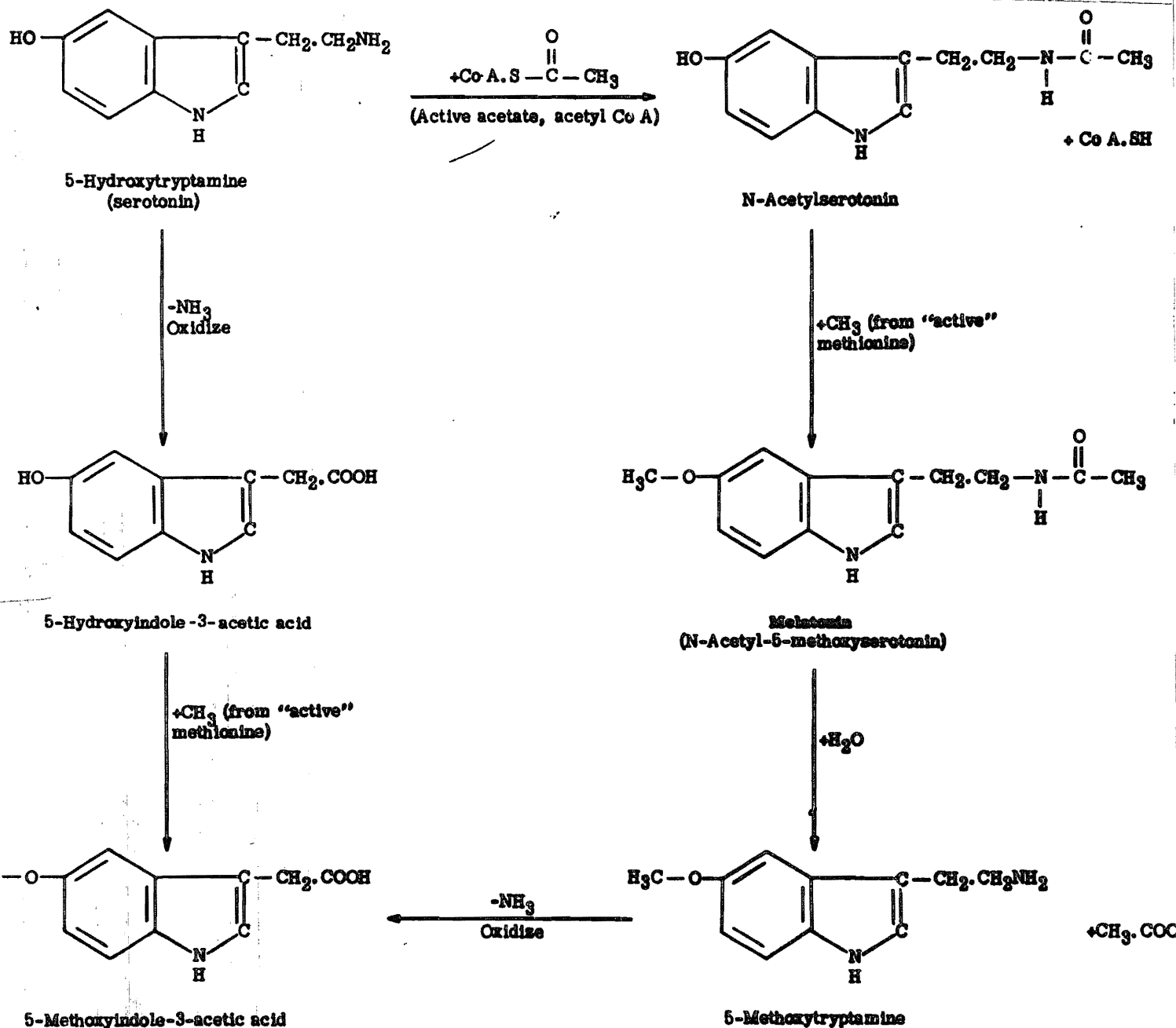


FIGURA No. 17. Efecto de algunos indoles de la glándula - pineal, extracto pineal y corteza cerebral, sobre ciertos aminoácidos provenientes de la Corteza, en animales decapitados después del suministro de ciertos indoles de la glándula pineal.



**Biosynthesis and Metabolism of Melatonin**

FIGURA No. 18. Biosíntesis y Metabolismo de la Melatonina.

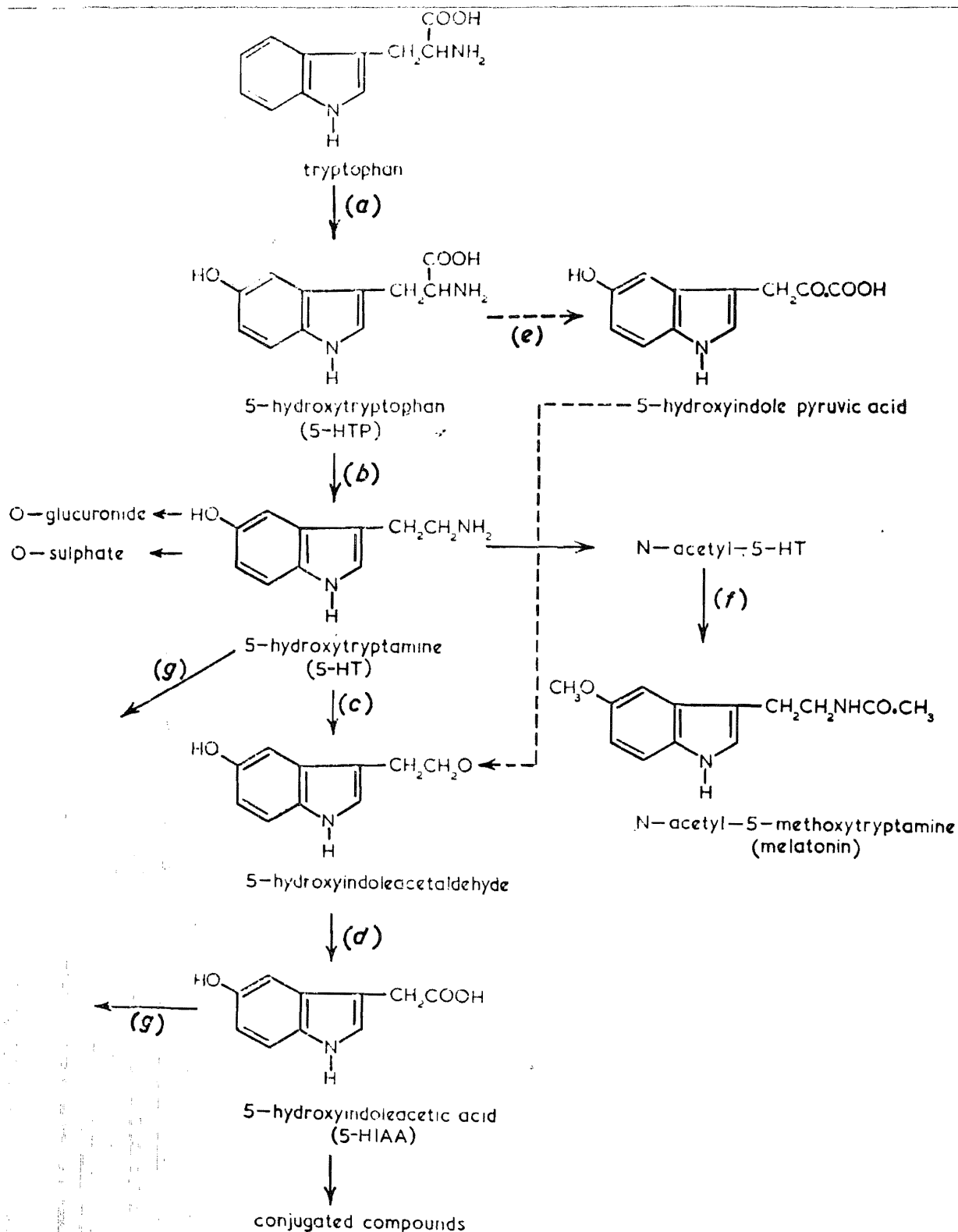


FIGURA No. 19. Principales vías en la biosíntesis y metabolismo de la 5-Hidroxitriptamina.





Amino acido	Grupo testigo	E C C	E P	N-acetilserotona	Melatonina	5-Metoxitriptamina	Región Estudiada.
Acido aspártico	79.0 $\bar{12.3}$ (4)	60.5 $\bar{4.03}$ (6)	119.6 $\bar{9.9}$ (4)	30.2 $\bar{0.0}$ (2)	44.5 $\bar{5.2}$ (4)	78.0 $\bar{8.2}$ (6)	Hipotálamo
Acido glutámico	185.9 $\bar{2.2}$ (4)	144.1 $\bar{1.9}$ (6)	201.0 $\bar{12.9}$ (4)	135.0 $\bar{5.6}$ (2)	154.4 $\bar{6.5}$ (4)	173.2 $\bar{8.8}$ (6)	
Glutamina	124.7 $\bar{15.1}$ (4)	113.2 $\bar{11.4}$ (6)	158.0 $\bar{4.72}$ (4)	41.2 $\bar{1.01}$ (2)	72.1 $\bar{5.8}$ (4)	129.8 $\bar{10.6}$ (6)	
AGAB	64.4 $\bar{11.1}$ (4)	48.1 $\bar{10.0}$ (5)	83.0 $\bar{2.41}$ (4)	19.8 $\bar{0.78}$ (2)	48.7 $\bar{12.1}$ (3)	53.6 $\bar{616}$ (6)	
Acido aspártico	80.0 $\bar{4.3}$ (4)	61.7 $\bar{7.18}$ (6)	103.2 $\bar{17.1}$ (4)	49.1 $\bar{12.9}$ (2)	66.6 $\bar{8.9}$ (4)	62.4 $\bar{6.45}$ (4)	Tálamo
Acido glutámico	239.3 $\bar{8.1}$ (4)	220.2 $\bar{10.3}$ (6)	265.9 $\bar{21.7}$ (4)	164.6 $\bar{0.44}$ (2)	199.7 $\bar{27.2}$ (4)	207.6 $\bar{4.57}$ (6)	
Glutamina	98.4 $\bar{6.2}$ (4)	107.2 $\bar{11.8}$ (6)	152.9 $\bar{22.75}$ (4)	57.0 $\bar{1.96}$ (2)	79.0 $\bar{4.52}$ (2)	116.1 $\bar{6.2}$ (4)	
AGAB	40.6 $\bar{1.7}$ (4)	44.4 $\bar{5.3}$ (6)	45.6 $\bar{2.75}$ (4)	22.1 $\bar{3.29}$ (2)	32.9 $\bar{7.1}$ (4)	32.9 $\bar{3.2}$ (6)	
Acido aspártico	93.2 $\bar{5.23}$ (8)	68.7 $\bar{7.49}$ (6)	123.1 $\bar{19.1}$ (4)	134.5 $\bar{17.06}$ (2)	61.0 $\bar{6.1}$ (2)	92.9 $\bar{2.78}$ (6)	Corteza
Acido glutámico	242.8 $\bar{7.07}$ (8)	168.2 $\bar{4.86}$ (6)	270.9 $\bar{13.9}$ (4)	214.9 $\bar{12.4}$ (2)	167.0 $\bar{8.7}$ (2)	220.6 $\bar{14.6}$ (6)	
Glutamina	143.7 $\bar{7.78}$ (8)	90.8 $\bar{9.5}$ (6)	166.9 $\bar{14.0}$ (4)	88.5 $\bar{2.86}$ (2)	90.3 $\bar{8.17}$ (2)	131.8 $\bar{3.92}$ (6)	
AGAB	31.4 $\bar{1.12}$ (8)	27.0 $\bar{1.77}$ (6)	39.3 $\bar{4.1}$ (3)	30.2 $\bar{2.4}$ (2)	20.0 $\bar{0.67}$ (2)	22.1 $\bar{2.18}$ (6)	

CUADRO No. 1. ANIMALES FLAXEDILIZADOS.

Amino-ácido	Grupo testigo (Decapitado)	C C E	E P	N-acetilseroto nina	Melatonina	5-Metoxitripta mina	Región Estudiada.
Acido aspártico	66.16 (4)	64.8 (2)	60.3 (2)	72.1 (2)	51.2 (2)	84.5 (2)	Hipotálamo
Acido glutámico	197.99 (4)	267.0 (2)	189.2 (2)	270.7 (2)	188.6 (2)	165.98 (2)	
Glutamina	109.59 (4)	89.7 (2)	73.95 (2)	88.3 (2)	97.6 (2)	82.35 (2)	
AGAB	51.83 (4)	57.5 (2)	61.85 (2)	49.5 (2)	83.85 (2)	82.85 (2)	
Acido aspártico	70.78 (4)	65.0 (2)	66.5 (2)	65.3 (2)	110.1 (2)	77.7 (2)	Tálamo
Acido glutámico	201.30 (4)	275.5 (2)	243.6 (2)	238.1 (2)	234.6 (2)	272.66 (2)	
Glutamina	74.01 (4)	75.0 (2)	82.5 (2)	71.1 (2)	92.2 (2)	91.3 (2)	
AGAB	62.3 (4)	47.8 (2)	26.1 (2)	25.6 (2)	29.0 (2)	39.5 (2)	
Acido aspártico	73.86 (4)	88 (2)	64.2 (2)	70.7 (2)	73.35 (2)	80.6 (2)	Corteza
Acido glutámico	228.74 (4)	272.0 (2)	240.9 (2)	223.5 (2)	247.3 (2)	241.4 (2)	
Glutamina	74.37 (4)	93.0 (2)	50.0 (2)	71.1 (2)	93.4 (2)	106.4 (2)	
AGAB	19.02 (4)	21.1 (2)	18.9 (2)	33.1 (2)	35.9 (2)	32.3 (2)	

CUADRO No. 2. ANIMALES DECAPITADOS.

## V. BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Astwood, E. B. Clinical Endocrinology, N. York, Grune & Stratton, Inc., 1960.
2. Ariëns Kappers, J. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. Z. Zellforsch., 52, 163-215, 1960.
3. Axelrod, J., McLean, P. D., Albers, R. W. y Weissbach, H. Regional distribution of methyltransferase enzymes in the nervous system and glanular tissues. In "Regional Neurochemistry" (S. S. Kety y J. Elkes, eds.) p-307-311, Pergamon Press, N. Y., 1961.
4. Awapara, J. Application of paper chromatography to the stimulation of the free aminoacids in tissues. Arch. Biochem., 19:172, 1948.
5. Awapara, J., Landua, A. J. y Fuerst, R. Distribution of free aminoacids and relates substances in organs of the rat. Biochem. of Biophys. Acta, 5: 457, 1949.
6. Axelrod, J. y Weissbach, H. Purification and properties of hydroxyindole-O-methyl-transferase. J. Biol. Chem. 236, pp. 211-213, 1965.
7. Antón-Tay, F., M. D. y Ortega Corona, B. (comunicación personal).
8. Antón-Tay, F., M. D. y Wurtman, R. J., M. D. Regional uptake of H-3-melatonin from blood or cerebrospinal fluid by rat brain. Publications Unit-56-301 Department of Nutrition and Food Science. Massachusetts Institute of technology. Cambridge, Mass. -- 02139, 1968.
9. Antón-Tay, F., Antón, S. M. y Towar, Z. E. Inhibición de la función tiroidea producida por la administración de extracto pineal. Rev. Invest. Clin. Vol. XV. Núm. 4, 367-375, 1963.
10. Antón-Tay, F., Escobar, E., y Antón, S.M. Estudios sobre la glándula pineal. I. Efecto del extracto pineal sobre la estructura histológica de la corteza suprarrenal. Bol. Inst. Est. Med. y Biol. Vol. XX, Núm. 3, p. 275-285, 1962.
11. Antón-Tay, F., Ortega Corona, B., y Cruz Rueda M. - Efecto de la administración de extracto crudo de glándula pineal, comparado con la administración de algunos indoles de la pineal sobre el contenido de algunos aminoácidos libres del hipotálamo, tálamo y corteza del conejo. Vol. Inst. Est. Med. Biol. Núm XIX, p. 230-239, 1964.
12. Antón-Tay, F., y Richard J. Wurtman. Stimulation of hydroxynindole-O-methyl-transferase activity in hamster pineal glands by blinding or continuous darkness. Endocrinology, Vol. 88, No. 6, p.p. 1245-1246, 1968:
13. Antón-Tay, F., Escobar, A., y Antón, S. M. Estue--

- dios sobre la glándula pineal. II. Inhibición de la hipertrofia suprarrenal compensadora por la administración de extracto pineal. Vol. Inst. Est. - Med. y Biol. Vol. XX, p. 285, 1962.
14. Antón-Tay, F., Roldán, E., Antón, S. M., Escobar, A. Cambios en la actividad eléctrica del hipotálamo originados por la administración de extracto pineal. (pendiente de publicar, 1969.
  15. Altschule, M. D. Some effects of aqueous extracts of acetone dried beef pineal substance in chronic schizophrenia. New England J. Med. 257:919, 1957.
  16. Altschule, M. D. y Giancola, J.N. Pineal-like effects of central nervous system tissue extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104:339-401, 1960.
  17. Antón-Tay, F., Antón, S. M., y Tovar-Zamora, E. -- La acción de la glándula pineal sobre la función tiroidea. En Memorias de la Sa. Reunión anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 319-323, 1962.
  18. Axelrod, J. y Weissbach, H. Enzymatic  $\alpha$ -methylation of N-acetylserotonine to melatonin. Science 131: 1312, 1960.
  19. Axelrod, J. Wurtman, R. J. y Winget, C, M. Melatonin synthesis in hen pineal gland and its control by light. Nature (London) 201:pp. 1134, 1964.
  20. Axelrod, J. Control of hydroxyindol-O-methyl-transferase activity in the rat pineal gland by environmental lighting. J. Biol. Chem., 240:pp. 949-954, 1965.
  21. Awapara, J. Landua, A., Fuerst, R., y Seale, B. --- Free gamma-amino-butiric-acid in brain. J. Biol. Chem., 187:pp. 135-139, 1950.
  22. Baschieri, L., De Luca, F., Cramarossa, L., De Martino, C. Oliverio, A., y Negri, M. The pineal gland. Experientia 19, 15, 1963.
  23. Borell, V., y Orstorm, A. The turnover of phosphate in the pineal body compared with that in other parts of the brain. Biochem. Vol. 41: pp. 398, 1947.
  24. Benoit, J., Role of eye and of hypothalamus in photostimulation of gonads in duck. Ann. N. Y. Acad. Sc. 117: pp. 204, 1964.
  25. Bertler, A., Falck, B., y Owman, C. Cellular localization of 5-hydroxytryptamine in rat pineal gland. Svenska.laksällsk.Förhandl., 33: pp. 13, 1963.
  26. Bing, J. F., Globus, J. H. y Simón, H. Pubertas praecox: survey of reported cases and verified anatomical findings:with particular reference to tumors of pineal body. J. Mt. Sinai. Hosp. 4:pp. 935. 1937.
  27. Chu, E. W., Wurtman, R. J., y Axelrod, J. Inhibitory effect of melatonin an estrous phase of estrous cycle in rodent. Endocrinology, 75: pp. 238, 1964.
  28. Douglas, E., Kelly, F. Pineal organs: Photoreception, secretion and development. Am. Scientist, pp.

- 597-625, 1962.
29. De Robertis, E. y Pellegrino de Iraldi, A., Plurivesicular secretory processes and nerve endings in the pineal gland of the rat. J. Biophys. Biochem. Citol. Vol. 10; pp. 361, 1961.
  30. De martino, C., Tonietti, G., Accinni, L. Electron microscopic study of impuberal and adult rats pineal body. Experientia, Vol. 20; pp. 556, 1964.
  31. Eldred, S. H., Bell, N. W. y Sherman, L. J. Apilot study comparing the effects of pineal extract and a placebo inpatients with chronic schizophrenia. -- New. England. J. Med. Vol. 263; pp. 1330-1335, 1960.
  32. Fiske, V. M., Bryant, G. K. y Puttman, J. Effect of lighth on the weight of the pineal in the rat. - Endocrinology, Vol. 66; pp. 489-491, 1970.
  33. Farrell, G. Epipjysis cerebri in the control of -- steroid secretion. Fed. Proc. Vol. ; pp.601-604, -- 1960.
  34. Fernández, G. A. y Roldán, R. E. Efecto de la estimulación eléctrica de la corteza cerebral sobre unidades aisladas de la formación reticular mesencéfálica. Vol. Inst. Estud. Med. y Biol. (México), - Vol. 16; pp. 59-73, 1958.
  35. Garrantini, L., y Valzelli, L. "Serotonin", pp. -- 199-337. Elsevier, N. Y., 1965.
  36. Giarman, M. J., Day, S. M., and Pepeu, G. Presence of neuro-humors in bovine pineal. Fed. Proc. Vol. 18; pp. 394, 1954.
  37. Giarman, M. J. y Day, M. Presence o biogenit amines in the bovine pineal body. Biochem. Pharmacol. Vol. 1; pp. 235, 1959.
  38. Garrantini, S., Kato, R., Lamesta, L., Valzelli, L. Electroshock brain serotonin and barbiturate narcosis. Experientia, Vol. 16; pp. 156-157, 1960.
  39. Goldman, H., Wurtman, R. J., Flow blood to pineal body of rat. Nature (London), Vol. 203; pp.87, 1964.
  40. Hellman, B., y Larrson, S. The gonads. Acta. Endocrinol., Vol. 38; pp. 353-360, 1960.
  41. Heubner, O. Tumor der glandula pinealis. Deustche. Med. Wichnsechr. Vol. 24; pp. 214, 1898.
  42. Hoffman, R. A. y Reiter, R. J. Pineal Gland: Influence on gonads of male hamsters. Science. Vol. 148; pp. 1609, 1965.
  43. Hopsu, V. K. y Arstila. A. U. Apparent somato-somatic synaptic structure in pineal gland of rat. Exper. Cell. Research. Vol. 37; pp. 484, 1965.
  44. Hoffman, R. A., y Reiter, R. J. Influence of compensatory mechanisms and pineal gland on dark-induced gonadal atrophy in male hamsters. Nature. (London), Vol. 207; pp. 658, 1965.
  45. Jasper, H. H. y Ajmone-Marsan, C. A stereotzxic Atlas of Diencephalon of the cat. The National Research. Council, Ottawa, 1954.

46. Jasper, H. H. General summary of basic mechanisms of the epileptic discharge. Epilepsia (Amsterd.) -- Vol. 2: pp. 91-99, 1961.
47. Kitay, J. T. y Altschule, M.D. The pineal gland.-- Harvard Univ. Press., Vol. 4: pp. 350-395. A re-view of the physiologic literature. 1954.
48. Kappers, J. A. The development topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. Z. Zellforsch. Vol. 52: pp. 163,- 1963.
49. Keller, A., Piotti, L. E. y Romani, J. D., Nouvelles preuves de l'activité adrénoglomérulotrope de l'extrait épiphysaire. Ann. Endocrinol. (Paris) -- Vol. 23: pp. 82-86, 1961.
50. Kappers, J. A. Survey of innervation of spiphysis cerebri and accessory pineal organs of vertebrates. In Progress. in Brain Research. N. Y.: Elsevier -- Pub. Co.: pp. 87, 1965.
51. Lerner, A. B., Case, J. D. y Hemzelmén, R. V., --- Structure of melatonine. J. Amer. Chem. Soc. Vol. 81; pp. 6084-6085, 1960.
52. Lerner, A. B. y Case, J. D. Melatonin. Fed. Proc. Vol. 19: pp. 590-594, 1960.
53. Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H. y Mori, W. Isolation of melatonin pineal gland factor that lightens melanocytes. J. Am. Chem. Soc. Vol. 80: pp. 2587-2589, 1958.
54. Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Isolation of melatonin and 5-metoxindole-3-acetic acid from Bovine pineal glands. J. Biol. Chem., 235, :-- pp. 1992-1997, 1961.
55. McKhann, G. M., Albers, R. W., Sokoloff, L., Mickelsen, O. y Tower, D. B. In: Inhibition in the nervous system and gamma-amino-butiric-acid. (Edited by Roberts, E.): pp. 169. Pergamon. Press. --- (Oxford), 1960.
56. Moszkowka, A. C. Study in vitro of the role of the pineal body in the secretion of hypophyseal gonadotrophins. R. Acad. Sci., Vol. 19: pp. 1659, 1958.
57. Milcou, S. M. y Pavel, S. Antigonadotrophic function of the pineal gland and the oxytocin of the neurosecretory hypothalamic system. Nature. Vol. - 187: pp. 950, 1960.
58. Milcou, S. M. y Pavel, S. Antigonadotropic function of the pineal gland and its relation between the aldosterone and the thalamus. Nature. Vol. 204 pp. 222, 1961.
59. Martin, J. Experimental and clinical observations concerning the results of destruction of the pineal gland. Abstracted. Arch. Neurol. Psychiat. Vol. 44 pp. 1146-1148, 1941.
60. McBryde, H. M., Knowles, J. B. y Lucas, C. J. Pineal extract and chronic schizophrenic behavior. - Arch. Gen, Psychiat. (Chicago) Vol. 4: pp. 494-495 1961.



61. McCord, C. D. y Allen, F. P. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. J. Exp. Zool. Vol. 23: pp. 207-230, 1917.
62. Machado, A. B. M., Faleiro, L. C. M. y Da Silva, - W. D. Study of mast cell and histamine contents of pineal body. Ztschr. F. Zellforsch. V. Mikv. Ant. Vol. 65: pp. 521-525, 1965.
63. Morita, Y., y Dodt, E. Nervous activity of frogs - epiphysis cerebri, in relation to illumination. Experientia, Vol. 21: pp 221, 1965.
64. Miline, R. La part du noyau paraventriculaire dans l'histophysiologie correlative de la glande thyroïde et de la glande pinéale. Ann. Endocrinol. Vol. 24: pp. 225, 1963.
65. Moszkowska, A. Ovelques arguments en faveur de la spécificité zoologique de l'activité antigonadotrope de l'epiphyse. Ann. Endocrinol. Supp., vol. 25, pp. 79, 1964.
66. Marczyński, T. J., Yamaguchi, N., Ling, G. M. y - Grodzinska, L. Sleep induced by administration of melatonin (5-metosy-N-acetyltryptamine) to hypothalamus in unrestrained cats. Experientia, Vol. 20: - pp, 435, 1964.
67. Naftalin, L. Quantitative chromatography estimation of aminoacids. Nature, Vol. 22, pp. 161-763, 1948.
68. Nasr, H., Hamed, M. Y. y Solima, F. A. Studies on-pineal body functions: The relation between the pineal body and some anterior pituitary hormones in male rabbits. Zontrabl. Veterinarmed. Vol. 8: pp -- 192, 1965.
69. Novales, R. R. y Novales, B. J. Analysis of antagonisms between pineal melatonin and other agents -- which act on amphibian melanophore. Progress. in - Brain Research-1, pp. 506, 1957.
70. Ozman, C. Sympathetic nerves probably storing two - types of monoamines in rat pineal gland. Internat. J. Neuropharmacol. Vol. 3: pp. 105, 1964.
71. Quay, W. B., y Havelly, A. Experimental modifica--- tions of the rat pineal's content of serotonin and related indolamines. Physiol. Zool. Vol. 35: pp. 1 1962.
72. Quay, W. B. Experimental evidence for pineal parti- cipation in homeostasis of brain composition. Pro- gress. in /Brain. Research-1: pp 646, 1965.
73. Quay, W. B. Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxyindol-3-acetic-acid. Proc.- Soc. Exper. Biol. & Med. Vol. 115, pp. 710, 1964.
74. Quastel, M. R. y Rahaminoff, R. Effect of melatonin on spontaneous contractions and response to 5-hy--- droxytryptamine of rat isolated duodenum. Brit. J. Pharmacol. Vol. 24; pp455, 1965.
75. Russfield, A. B. The adenohipophysis. Edited by R. C. Mellors, N. Y. pp. 521, 1955.

76. Roldán, E., Antón-Tay, F., Escobar, A. Studies on the pineal gland. IV. The effect of pineal extract on the electroencephalogram. Bol. Inst. Est. Med. Biol. Núm 1, 1964.
77. Romani, J. D., Keller, A., y Piotti, L. E. Action d'un extrait epiphysaire sur la distribution des lipides et des phosphates alcalines du cortex surrenal. Soc. Endocr. vol. 21, pp. 79-85, 1960.
78. Roldán, E., Antón-Tay, F. EEG and convulsive threshold changes produced by pineal extract administration. Brain. Research. vol. 11, pp. 238-245, 1968.
79. Ruiz, D. R., Rull, R. A., Roldán, E., y Fernández, G. A. Mecanismos de propagación y extinción de la actividad convulsiva. Bol. Inst. Est. Med. Biol. - (México), vol. 16, pp. 153-173, 1958.
80. Relkin, R., M. D. The pineal gland. The New England J. of Med. Bol. 8, pp. 944-950, 1966.
81. Reiss, M., Davis, R. H., Sideman, M. B., Plichta, E. S. Pineal gland an spontaneous activity of rats. - J. Endocrinol. Vol. 28, pp. 127, 1963.
82. Reiss, M., Davis, R. H., Sideman, M. B., Plichta, E. S. Action of pineal extracts on gonads and their function. J. Endocrinol, Vol. 27, pp. 107, 1963.
83. Reiss, M., Davis, R. H., Sideman, M. B., Plichta, E. S. Pituitary-pineal-brain interrelationships. J. Neurochem., Vol. 10, pp. 851, 1963.
84. Sands, D. E. Endocrine changes in schizophrenia. - D. Richter; Schizophrenia, somatic aspects. Mac Millan, N. Y., pp. 77-91, 1967.
85. Stebbins, R. C. y Eakin, R. M. The role of the --- third eye, in reptilian behavior. Am. Museum. Navitates, No. 1870, Feb. 26, 1968.
86. Soulairc, A. y Soulairac, M. L. Rhinencéphale et - structures épithalamo-epiphysaires. Introduction à l'étude neuroendocrinien de la glande pinéale. Ann. Endocr. (Paris) Vol. 24, pp. 197-203, 1963.
87. Soffer, L. J., Fogel, M., y Rudavsky, A. Presence of gonadotrophin inhibiting substance in pineal -- gland extracts. Acta. Endocrinol. Vol. 48, pp. 561 1969.
88. Snyder, S. H., Zeig, M., Axelrod, J. y Fischer, J. E. Control of circadian rhythm in serotonin content of rat pineal gland. Proc. Nat. Acad. Sc. Vol. 53, pp. 301, 1969.
89. Snyder, S. H., Axelrod, J., Wurtman, R. J. y Fischer, J. E. Control of 5-hydroxytryptamine decarboxylase activity in rat pineal gland by sympathetic nerves. J. Pharmacol & Exper. Therap. vol. 147, pp. 371, 1969.
90. Thiéblot, L., Physiology of the pineal body. En J. Ariëns Kappers y J. D. Shadé (Eds.) Structure and function of the spiphysis cerebri. Progress in Brain Research. vol. 10, Elsevier. Amsterdam.; pp. --

61. McCord, C. D. y Allen, F. P. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. J. Exp. Zool. Vol. 23: pp. 207-230, 1917.
62. Machado, A. B. M., Faleiro, L. C. M. y Da Silva, - W. D. Study of mast cell and histamine contents of pineal body. Ztschr. F. Zellforsch. V. Mikv. Ant. Vol. 65: pp. 521-525, 1965.
63. Morita, Y., y Dodt, E. Nervous activity of frogs - epiphysis cerebri, in relation to illumination. Experientia, Vol. 21: pp 221, 1965.
64. Miline, R. La part du noyau paraventriculaire dans l'histophysiologie correlative de la glande thyroïde et de la glande pinéale. Ann. Endocrinol. Vol. 24: pp. 225, 1963.
65. Moszkowska, A. Ovelques arguments en faveur de la spécificité zoologique de l'activité antigonadotrope de l'epiphyse. Ann. Endocrinol. Supp., vol. 25, pp. 79, 1964.
66. Marczyński, T. J., Yamaguchi, N., Ling, G. M. y - Grodzinska, L. Sleep induced by administration of melatonin (5-metosy-N-acetyltryptamine) to hypothalamus in unrestrained cats. Experientia, Vol. 20: - pp, 435, 1964.
67. Naftalin, L. Quantitative chromatography estimation of aminoacids. Nature, Vol. 22, pp. 161-763, 1948.
68. Nasr, H., Hamed, M. Y. y Solima, F. A. Studies on pineal body functions: The relation between the pineal body and some anterior pituitary hormones in male rabbits. Zontrabl. Veterinarmed. Vol. 8: pp -- 192, 1965.
69. Novales, R. R. y Novales, B. J. Analysis of antagonisms between pineal melatonin and other agents -- which act on amphibian melanophore. Progress. in - Brain Research-1., pp. 506, 1957.
70. Ozman, C. Sympathetic nerves probably storing two - types of monoamines in rat pineal gland. Internat. J. Neuropharmacol. Vol. 3: pp. 105, 1964.
71. Quay, W. B., y Havelly, A. Experimental modifications of the rat pineal's content of serotonin and related indolamines. Physiol. Zool. Vol. 35: pp. 1 1962.
72. Quay, W. B. Experimental evidence for pineal participation in homeostasis of brain composition. Progress. in /Brain. Research-1: pp 646, 1965.
73. Quay, W. B. Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxyindol-3-acetic-acid. Proc.- Soc. Exper. Biol. & Med. Vol. 115, pp. 710, 1964.
74. Quastel, M. R. y Rahaminoff, R. Effect of melatonin on spontaneous contractions and response to 5-hydroxytryptamine of rat isolated duodenum. Brit. J. Pharmacol. Vol. 24; pp455, 1965.
75. Russfield, A. B. The adenohipophysis. Edited by R. C. Mellors, N. Y. pp. 521, 1955.

- 479-488, 1965.
91. Van Dyke, D. C., Sympson, M. E., Lepkoveky, S., -- Knoeff, A. A. y Brobeck, J. R. Hypothalamic control of pituitary functions and corpus luteum formation in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. -- Vol. 95: pp. 1, 1967.
  92. Van Brunt, E. E., Shepherd, MD., Wall, J. R., Gannon, W. F. y Clegg, M. T. Penetration of light in to brain of mammals. Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 117: pp. 217, 1964.
  93. Wurtman, R. J., Axelrod, J., Fisher, J. E. Melatonin sintesis in the pineal gland: effect of light mediated by the sympathetic nervous system. Science Vol. 143: pp. 1328-1330, 1964.
  94. Wurtman, R. J., y Axelrod, J. The formation metabolism, physiology effects of melatonin in mammals. Prog. in Brain Research. Vol. 10: pp. 520-527, 1965.
  95. Wurtman, R. J. MD., y Antón-Tay, F., MD. The mammalian pineal as a neuroendocrine transducer. Department of Mass. (Comunicación personal). 1971.
  96. Wurtman, R. J., Altschule, MD. y Holmgren, B.E. -- Effects of pinealectomy and of a bovine extract in rats. Amer. J. Physiol. Vol. 197: pp. 108, 1959.
  97. Wurtman, R. J., Axelrod, J. y Chu, E. W. Melatonin a pineal substance: effect on the rat ovary. Science, Vol. 141: pp. 277-278, 1963a.
  98. Wurtman, R. J., Axelrod, J. y Barchas, J. D. Age and enzym activity in human pineal. J. Clin. Endocrinol. & Med. Vol. 24: pp. 299, 1964.
  99. Wurtman, R. J., Axelrod, J. y Phillips, L. S. Melatonin synthesis in pineal gland: Control by light. Science, Vol. 142: pp. 1071, 1969.
  100. Wurtman, R. J., Roth, W., Altschule, MD. y Wurtman J. J. Interactions of pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats. Acta. Endocrinol., Vol. 36: pp. 617, 1965.
  101. Wada, J. A. Epileptogenic cerebral electrical activity and serotonin levels. Science. Vol. 134 : pp. 1688-1690, 1965.
  102. Zacarias, L. y Wurtman, R. J. Blindness: its relation to age of menarche. Science. Vol. 144 : pp -- 1154, 1964.
  103. Roldán, E., Antón-Tay, F., Studies on the pineal gland. IV. The effect of pineal extract on the electroencefalogram. Biol. Inst. Estud. Méd. Biol, 22: 185-186, 1964.
  104. Roldán, E., Antón-Tay, F. EEG and convulsive threshold changes produced by pineal extracts administration. Brain Res. 11: pp. 238-45, 1968.
  105. Barchas, J., Da Costa, F., Spector, S. Acute pharmacology of melatonin. Nature, 214: pp. 919-20, -- 1967.
  106. Hishikawa, Y., Cramer, H., Khulo, W. Natural and -

- melatonin-induced sleep in youngchickens -a beha--  
bioral and electrographic study. Exp. Brain. Res.-  
7: pp. 84-94, 1969.
107. Antón-Tay, F., Díaz, J. L., Fernández-Guardiola, A  
On the effect of melatonin upon human brain. Its -  
possible therapeutic implications. Life Sci. (Part  
I), 10: pp. 841-50, 1971.
108. Quay, W. B. Endocrine effects of the mammalian pi-  
neal. Am. Zool. 10: pp. 237-46, 1970.
109. Quay, W. B. Experimental evidence for pineal parti-  
cipation in homeostasis of brain composition. Prog.  
Brain. Res. Vol. 10: pp.646-53, 1965.

. . . .