

El modelo cartesiano de la función pineal

Baltazar Barrera Mera*

Summary

Due to its importance in the biological sciences, in the medical sciences and in the different activities of man, the study of imperceptible and noticeable cyclic functional variations of living matter, has awakened a growing interest in the field of human knowledge. As an horizontal branch of biological sciences, chronobiology deals precisely with the analysis of that rhythmic behavior in the enzymatic activity, in the subcellular components, in visceral, corporal and mental activity.

Having born with life itself, we find, when digging on its roots, that chronobiology has been considered from the beginning of the various civilizations. With the explosive awakening of knowledge on the basic aspects of natural sciences in the first Century of Illustration, chronobiology occupied the attention of original and talented investigators.

In Europe, Rene Descartes postulated at that time a unique and central encephalic model to coordinate the nycthemeral activity of the human being. Descartes suggested that the animal corporal components constitute a machine automatically controlled by a structure, which like the clock, tells time by means of an immaterial substance. Besides its contributions to the knowledge of the basic operations of the nervous system, in its proposal related with the neural coordination for the corporal activity, Descartes considered a form of integrative control which he attributed to the pineal gland. He attributed a strategic role to this structure when he considered it as the anatomic site of the soul. The effects of the alteration of this structure on the aberrant behavior of psychiatric patients, as well as those due to its experimental removal, and in many aspects of the metabolic and hormonal control, causes the Cartesian proposal regarding the action of that complex photosensible and neuroendocrine organ to acquire a significant actuality. The Cartesian metaphoric conception of the functioning of that small epiphyseal portion of the nervous system as that of a clock, is proof of his particular intuition. Descartes attributes a cardinal role, such as that of a control tower, to the pineal gland, which would receive the peripheric neural information to coordinate the corporal activation. According to Descartes, the cerebral cyclic activity is modified according to the nycthemeral time, by means of which the number of small encephalic tubules and the craneal peripheric activated nerves prove the value of his powerful mind to explain the rhythmic and motivational behavioral control from the central areas of the nervous system.

By illuminating the region of the pineal gland, by removing it or successively reimplanting it, the coordinating role of that gland in the mysterious processes regulating the specific cyclic control is proved, as shown in the case of the nycthemeral locomotive activity. The periodic secretion of melatonin and the peptidic neurosecretions also demonstrate that the pineal, a photosensible and neuroendocrine transductor organ, is a very important gland in the organization of the mechanism of a circadian cyclic clock mechanism by means of the control of the rest of the neuroendocrine system. Ultrastructural morphologic, histochemical and citochemical studies show that the pineal catalyses, moderates and synchronizes a great variety of important functional processes by means of its intense synthetic hormonal activity.

Breathing and hemodinamia, ingestion, sleep and vigil, the control of endocrine and cellular metabolism and of other homeostatic functions of

the corporal activity, depend on a complex but harmonic neuronal activation with periodic recurrence, also regulated by the pineal gland. Other cyclic functions, such as the adaptation to our environment, the enlargement of longevity and the preservation of the various animal species which depend from the pineal functioning emerge as a proof of the glorious traces of Cartesian thought, which with its brilliant propositions has inspired several generations of famous investigators in the field of exact, physical and natural sciences, in which reference is now made to the theoretic conception of one of the nycthemeral control mechanisms in the field of modern chronobiology.

Resumen

Por su importancia en las ciencias biológicas, en las ciencias médicas y en las diferentes actividades del hombre, tanto el estudio de las imperceptibles como de las notables variaciones cíclicas funcionales de la materia viva ha provocado un creciente interés en el campo del conocimiento humano. Como una rama horizontal de las ciencias biológicas, la cronobiología trata precisamente del análisis de esa conducta rítmica en la actividad enzimática, en los componentes subcelulares, en la actividad visceral, corporea y mental.

Por haber nacido con la vida misma, encontramos, al indagar sus raíces, que la cronobiología es considerada ya desde el origen de las diferentes civilizaciones. Con el despertar explosivo del conocimiento de los aspectos básicos de las ciencias naturales en el primer Siglo de la Ilustración, la cronobiología ocupó la atención de pensadores originales y talentosos. En Europa, Rene Descartes postuló en ese tiempo un modelo encefálico único y central para coordinar la actividad nyctemeral en el ser humano. Descartes propuso que los componentes corpóreos de un animal constituyen una máquina controlada automáticamente por una estructura que, a manera de un reloj, señalaría el tiempo y en cuya operación debería participar una substancia inmaterial. Además de sus contribuciones al conocimiento de las operaciones básicas del sistema nervioso, en sus planteamientos relacionados con la coordinación neural para la actividad corporal, Descartes consideró una forma de control integrador que atribuyó a la glándula pineal. Le dio a esta estructura un papel estratégico y preponderante al señalarla como el asiento anatómico del alma. Los efectos de la alteración de esa estructura sobre la conducta aberrante de los pacientes psiquiátricos, los de su remoción experimental y su papel en varios aspectos del control metabólico y hormonal, hacen que la proposición cartesiana de la acción de ese complejo órgano fotosensible y neuroendócrino adquiera una significativa actualidad. La concepción metafórica cartesiana del funcionamiento de esa pequeña porción epifisaria del sistema nervioso como el de un reloj es prueba de su particular intuición. Descartes supone que la glándula pineal desempeña un papel cardinal, a la manera de una torre de comando que recibiría la información periférica neural para coordinar la activación corporal. Según lo representa Descartes, la actividad cíclica cerebral se modifica de acuerdo con el tiempo nyctemeral a través del número de pequeños túbulos encefálicos y de los nervios craneales periféricos activados, lo que prueba la sólida valía de su pensamiento para explicar el control conductual rítmico y motivacional desde las áreas centrales del sistema nervioso.

* Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular UNAM y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina UNAM, apartado postal 70-250 México 04510 D.F.

A los cambios cíclicos momentáneos, diurnos, o nyctemerales mensuales y anuales de las funciones metabólicas

conductuales y reproductivas de los organismos vivientes, también se les ha llamado ultrádicos o de corto plazo, circádicos, lunares y estacionales o infradianos (11). En condiciones ambientales constantes, la presentación de estas variaciones ha revelado, además, una potente interdependencia de un número todavía no determinado de ciertas estructuras que siendo altamente diferenciadas se encuentran estratégicamente localizadas en los diferentes sitios de los sistemas subcelulares, viscerales y orgánicos, que por su acción han sido llamados relojes biológicos o también, y con más propiedad, marcapasos biológicos. Estos gobiernan la frecuencia y dan armonía al curso temporal de las fases de actividad y reposo de las variaciones cíclicas funcionales de las estructuras somáticas, viscerales o de los procesos enzimáticos y moleculares de los diferentes organismos vivientes (12). Además de sus notables propiedades, los marcadores del ritmo muestran gran plasticidad ante la acción de diferentes agentes físicos manejados artificialmente en el laboratorio. En consecuencia, por su relativa sensibilidad a diferentes tipos de energía (4), estos sistemas de control coordinan y sincronizan la actividad orgánica de cada individuo ajustándola a su ambiente. Así, todos los seres vivos son afectados por las variaciones fotoperiódicas y térmicas diarias y por otros cambios meteorológicos a los que se adapta a cada momento, a cada mes lunar o a cada estación del año. Los integrantes del reino animal se encuentran también bajo la acción de otras interacciones complejas de carácter social (2, 9, 18) que resultan, desde luego, de su continua convivencia con otros individuos.

Por su importancia para las ciencias biológicas, las ciencias médicas y las diferentes actividades del hombre, las amplias o imperceptibles variaciones funcionales dependientes del tiempo han provocado un creciente interés. Así mismo, ha dado nacimiento a una rama horizontal de las ciencias biológicas, la moderna cronobiología, cuya identidad, sin embargo, al indagar sus raíces históricas, era evidente ya desde el origen de las diferentes civilizaciones. Las reflexiones de los antiguos pensadores, quienes se detuvieron a contemplar la expresión cíclica y armoniosa de las complejas actividades de las diferentes especies, dan cuerpo a la proposición que aquí se plantea.

Excepto por una reciente y brevísima nota (11), la exclusión del pensamiento de René Descartes en la bibliografía de los ritmos circádicos ha sido completa. Dada su proposición acerca del papel funcional de la glándula pineal o epífisis cerebral, la notable autoridad cartesiana adquiere, a pesar de innumerables y feroces controversias (25), una gran actualidad en el estudio de los procesos funcionales de la actividad cerebral y también en la compleja dinámica del origen de los ritmos biológicos.

Habiendo nacido en la pequeña nobleza francesa de la Turena, Descartes (31 de marzo de 1596-10. de febrero de 1650) gozó de obvios privilegios sociales, de una excelente educación a cargo de los mejores letrados de su época, a quienes muy pronto (a los 17 años) abandonó a favor del acompañamiento de sus propios pensamientos. Descartes era un individuo pequeño de estatura, débil de voz y con gran cabeza, abundantes cejas y prominente nariz, de pelo negro y largo. Vestía siempre de negro, sus ojos eran grandes y separados entre sí, debió tal vez presentar lo que hoy llamaríamos una apariencia pedante (8) pero poseía una impresionante mirada inquisitiva (Fig 1). Des-



Foto Jorge Claro

FIGURA 1. René Descartes. (*Principia philosophiae*, 1644)

cartes hizo su aparición en el ámbito científico cuando la humanidad vacilante apenas había empezado a apartarse de las concepciones contenidas en el saber de las épocas medievales. Y aún cuando todo pensamiento nuevo provocaba el recelo y la desconfianza generales, Descartes vivió y participó también de la aceptación de que los tesoros de las tradiciones griega y latina, tanto en las ciencias como en la medicina, ya para entonces habían dado todos sus frutos. Fue filósofo, físico, matemático y también fisiólogo. Descartes, "el autor de la revolución del espíritu que marca los orígenes de los tiempos modernos" (13), fue de carácter metódico y sistemático. Pronto se convenció de que en el análisis numérico radican los fundamentos científicos de todas las ciencias. Propuso que los componentes corpóreos de un animal constituyen una máquina controlada automáticamente por una estructura o reloj marcador del tiempo en cuya operación debía participar, sin embargo, una substancia inmaterial con un asiento estratégico y central (7). En su análisis de los procesos neurofisiológicos orientó sus reflexiones hacia los mecanismos sensoriales e integrativos. Descubrió y dio nombre a la actividad refleja del sistema nervioso. En sus planteamientos relacionados con la coordinación neural para la actividad corporal, Descartes consideró una forma de control integrador y le atribuyó a la glándula pineal un papel preponderante al señalarla como el asiento anatómico del alma. La asociación que hace Descartes de la glándula pineal con un centro de alto orden jerárquico para nuestro sistema de control biológico, le fue sugerida, al parecer, por su posición asimétrica y central en una región cerebral estratégica (Fig. 2), según lo muestran los esquemas que él mismo realizó de esa glándula. Como diseñador de modelos teóricos, con sus minuciosas y originales observaciones, René Descartes reveló una prudente y clara intuición visionaria. Así, aún cuando resulta especulativo suponer que sus disecciones cerebrales hayan tenido que ver con su interés por la glándula pineal, los efectos de la alteración de esa estructura sobre la conducta aberrada de los pacientes psiquiátricos, así como los de su remoción experimental en la actividad locomotora de ciertas aves (10) y en varios aspectos del control metabólico y hormonal, hace que la proposición cartesiana

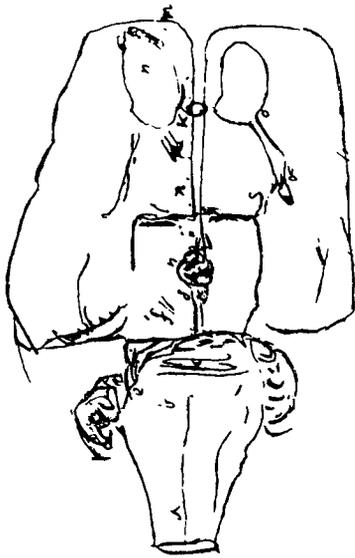


FIGURA 2. Esquema con el que Descartes ilustró las estructuras cerebrales en su obra *Les Passions de l'Âme* y en la que señala el sitio central de la glándula pineal.

de la acción de este complejo órgano fotosensible y neuroendócrino (3), lejos de carecer de sentido, adquiere una significativa actualidad. De acuerdo con los recientes hallazgos experimentales, esta proposición resultó un acierto no sólo si se considera el hecho de que la pineal actúa como un determinante de la actividad rítmica funcional en los vertebrados, sino también si se considera la comparación cartesiana del funcionamiento de esa pequeña porción epifisiaria del sistema nervioso con el de un reloj cuyo papel cardinal, a manera de una torre de comando, recibiría la información para coordinar la activación corporal. Según lo representa Descartes, la actividad cíclica cerebral se modifica durante el nictámero (Fig. 3).

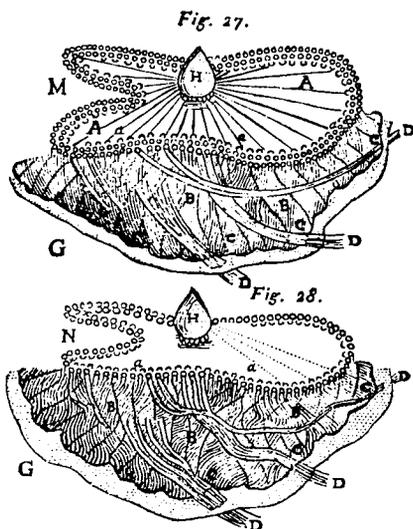


FIGURA 3. Cambios estructurales y funcionales del cerebro y de la glándula pineal durante las fases de sueño y vigilia, según Descartes.

Los cambios en el número de pequeños túbulos neurales encefálicos y de los nervios craneales periféricos son, sin lugar a duda, la prueba más directa de la claridad del pensamiento de este autor acerca del control conductual rítmico desde las áreas centrales del sistema nervioso. En forma radial, dice, desde aquí se inicia la activación de las estructuras nerviosas periféricas. Estas se encontrarían inactivas durante el sueño, en el que la dinámica del tránsito del flujo centrífugo de los espíritus animales se encontraría notablemente disminuida (7).

A poco más de 300 años de la proposición del genio cartesiano, mediante la aplicación de luz sobre dicha glándula (10) y con su remoción sucesiva (17, 24), se ha demostrado el papel coordinador de la pineal en los procesos enzimáticos que rigen el control cíclico específico, como lo demuestran la actividad locomotora nictámera o circádica en los roedores y en algunas aves. En las de hábitos diurnos, por ejemplo en el gorrión en cautiverio, se ha demostrado que bajo condiciones de iluminación y temperatura rigurosamente controladas (Fig. 4, 2), la luz induce la iniciación de su locomoción. Ésta presenta un patrón de actividad alternante cíclica y de carácter circádico que si bien depende de una actividad autosostenida y endógena del sistema neurovegetativo (Figs. 4 y 5), tam-

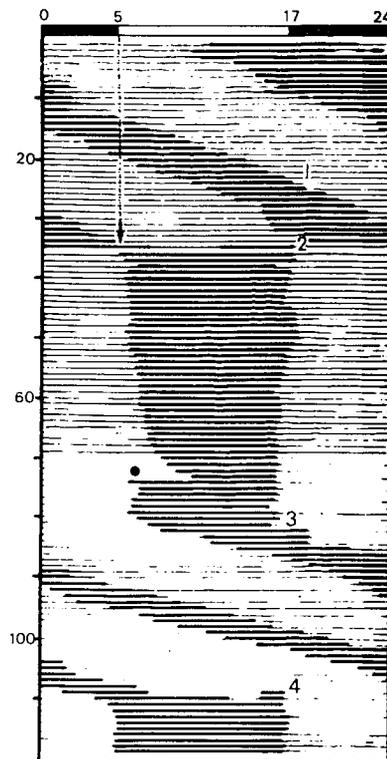


FIGURA 4. Registro de 129 días (0-24 horas de luz 0.025 bujías pie²) de actividad de un gorrión en cautiverio. En el día 24 (1) se le desplumó la región frontal y 12 días después se hizo lo mismo con las plumas de la región occipital (2), debajo de la cual se encuentra la glándula pineal. A partir de ese momento, el ciclo de actividad en su inicio (i) y terminación (t) se sincronizó con la luz de baja intensidad (5-17 hrs), que permaneció durante todos los días de registro (129). Al crecer las plumas de esa región occipital se removieron (•) otra vez, para que 6 días después se aplicara tinta china (3) en la piel de esa región; con ello se impidió que la luz llegara al área cerebral de la pineal. Nótese la independencia del ritmo locomotor de ese animal, de la luz que sincroniza la locomoción, al remover la piel que fue teñida con tinta negra (4). Los datos para esta figura fueron tomados de los experimentos de M. Menaker y su grupo (1968).

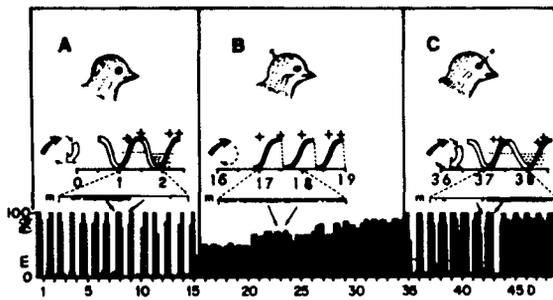


FIGURA 5 En condiciones de obscuridad constante, el gorrión, que es un animal de hábitos diurnos, presenta actividad durante su día subjetivo (A). Esta actividad rítmica se suspende al extirparle la glándula pineal (B) pero toma el ritmo de actividad del animal donador de la glándula pineal que se implanta en la cámara anterior del globo ocular de ese animal pinealectomizado (C). En este caso, la periodicidad circádica se suprime y en lugar de la fase de reposo (••) sólo se presenta la fase de actividad (+), que se representa en porcentaje. La pinealectomía y la reimplantación pineal fueron practicadas los días 16 y 36 de registro, respectivamente. A diferencia de la Figura 4, el registro de la actividad se graficó en porcentaje de movimiento (mov) y se obtuvo por 45 días solamente. Esta figura fue elaborada con datos sugeridos por los experimentos de M. Menaker (1968, 1975, 1981).

bién es sensible a la acción de agentes sonoros y luminosos.

Fueron muy interesantes las observaciones de Gaston y Menaker (1968) al extirpar la glándula pineal (Fig. 5, B). Los efectos de esta maniobra se consideran como una serie de movimientos continuos que alternan con pequeñísimos períodos de reposo que fueron registrados en obscuridad absoluta (10). El enérgico efecto armonizador de la pineal sobre la locomoción en el gorrión pinealectomizado, se puso en evidencia al injertarle en el interior de la cámara anterior del globo ocular una glándula pineal obtenida de otro animal donador (Fig. 5, C), lo cual indujo un efecto armonizador de la locomoción, consistente en la alternancia de enérgicos movimientos interrumpidos por largos períodos de reposo. Este patrón, semejante al del animal intacto, se vio revertido al practicar la exéresis total del globo ocular que contenía la glándula pineal implantada (17). Otras investigaciones sobre la secreción periódica de melatonina y de otros indoles y neurosecreciones peptídicas también sugieren que la pineal, órgano transductor fotosensible y neuroendócrino (3, 17, 24), es una glándula coordinadora que posee gran jerarquía en la organización del mecanismo de relojería cíclica circádica, por medio del control del resto del sistema neuroendócrino.

Al intentar explicar la conducta rectora y coherente del sistema nervioso en el ser humano, así como la búsqueda de las posibles influencias de esta glándula en el enfermo psiquiátrico, la acertada proposición cartesiana obtuvo, tiempo después, un decisivo apoyo. Las correlaciones que realizaron Gunz (1753), Morgagni (1797) (15), Nieto (1980) (20) y otros, al comparar el estado morfológico de la pineal con algunas alteraciones mentales severas, empiezan a tener sentido en el campo de las observaciones clínicas de la neurología y de la psiquiatría. En el laboratorio de las ciencias básicas, los estudios morfológicos ultraestructurales histo y citoquímicos han permitido comprobar que la glándula pineal cataliza, modera y sincroniza una gran variedad de importantes procesos funcionales por medio de su gran actividad en la síntesis indólica y de sustancias protéicas de potente actividad hormonal. El

inicio y la supresión de la locomoción, la regulación de la temperatura corporal y la liberación de los factores hipotalámicos que ajustan la acción neuroendócrina (22), así como la adaptación a nuestro ambiente exterior (19), el alargamiento de la longevidad (16) y la preservación de las especies (22, 23), son ejemplos de la intensa actividad pineal.

La pineal y el sistema nervioso autónomo, junto con el núcleo supraquiasmático, el núcleo periventricular y otras áreas del hipotálamo, sincronizan la actividad rítmica de un gran número de osciladores o marcadores del ritmo del sistema límbico mesencefálico con función autonómica y central (21). Esto resulta, como ya mencionamos, de particular utilidad para entender la compleja etiología de los padecimientos que cursan con alteraciones severas del funcionamiento cerebral. Como lo decían los antiguos pensadores en relación con la pérdida de la razón en el paciente psiquiátrico: "cuando falta la adaptación al medio familiar y sociocultural, el acompañamiento de la soledad y la tristeza no son recomendables". Hoy se propone que esos males cursan, al parecer, con un desacoplamiento o pérdida de coordinación funcional de los diferentes sistemas neurales oscilantes del encéfalo. Estos inician una dinámica y compleja interacción neuronal. Se ha comprobado que gobiernan funciones básicas con recurrencia periódica, como la respiración y la hemodinamia, la ingestión, el sueño y la vigilia, el control del metabolismo neuroendócrino celular, y otras funciones homeostásicas o no homeostásicas (crecimiento y reproducción) de la actividad corporal.

En contraste con el hecho de que en la incipiente industria de aquel inicio de la ilustración, existiera el símil cronométrico (el reloj mecánico con el que Descartes comparó el funcionamiento controlador somático del sistema nervioso), en la literatura no existió un término diferente al de alma para explicar la coordinación de una compleja y armoniosa conducta regulada como resultante de la actividad suprema en el cerebro humano. ¿Fue por su temor a las acciones del Santo Oficio o por la profunda influencia de la educación que recibió de teólogos prominentes, quienes condujeron su iniciación en el estudio y ejercicio de sus trascendentes reflexiones, por lo que en su concepción hizo referencia al concepto de alma como controlador de gran jerarquía? Como era de suponer, a Descartes le resultó imposible explicar todas las operaciones de la conducta de la materia viva sólo por medio de su mecanismo, e inventó los conceptos de alma animal y alma vegetal. Y como ya se señaló, este autor explica la existencia de un sistema de gobierno único en una de las regiones más altas y centrales del cerebro. Se contaba con el antecedente histórico de que el poder sensorial del alma había sido cambiado de la masa encefálica a los ventrículos laterales por Posidonius de Bizancio y por Nemesio de Emeso en la antigua Siria. Leonardo da Vinci proponía que ya que dichos ventrículos no hacían contacto con el origen de los nervios craneales, el alma debiera situarse en el tercer ventrículo (14). Para esta aseveración, da Vinci, al diseccionar el nervio vago que nacía precisamente del piso del 3er. ventrículo cerebral, vio que su porción izquierda regula el corazón, razón por la que descartó la proposición aristotélica de que el alma radica en este órgano (5). En su clásica ilustración de la vía del calor quemante, Descartes propuso un trazo del curso de la se-

ñal sensorial del pie al tercer ventrículo y sugirió que los impulsos aferentes no necesitaban detenerse en las paredes de esa cavidad central, sino que tenían que alcanzar el cuerpo de la glándula pineal para entrar en la conciencia como una sensación. Es decir, el control central no debería estar localizado en la estructura hueca del 3er. ventrículo como lo proponía da Vinci.

Ante el dogma teológico de la inmortalidad del alma, Descartes consideró que sólo la máquina humana estaba dotada de ciertas propiedades sobrenaturales y que el resto de los animales se hallaba desprovisto de toda espiri-

tualidad; pero poco tiempo antes de su muerte, en su obra *Le Traité de l'Homme*, planteó la distinción de un alma corpórea tanto para los animales como para los vegetales. Hoy podría ser entendido ese control cartesiano como la resultante del funcionamiento de un mecanismo de coordinación armónica cerebral. Esa acción, al parecer, es mediada por la regulación neuroendócrina que por complejos mecanismos enzimáticos (1) rige nuestra armónica actividad visceral, endócrina, encefálica y conductual.

REFERENCIAS

1. ANTON-TAY F, CHOW G, ANTON S, WURTMAN RJ: Brain serotonin concentration: elevation following intraperitoneal administration of melatonin. *Science* 162:277-278, 1969.
2. ASCHOFF JM, FATRANSKA H, GIEDKE P, DOERR D, STAMM, WISSER H: Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science* 171:213-215, 1971.
3. AXELROD J: The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 184:1341-1348, 1974.
4. BARRERA-MERA B: Visual circadian rhythmicity in splitbrain crayfish: A plastic behavioral expression of symmetric circadian pacemakers. *Brian Research Bull* 15:203-208, 1985.
5. BELT E: *Leonardo the Anatomist*. Univ of Kansas Press. Lawrence, Kansas, 1955.
6. BRAZIER MB: *A History of Neurophysiology in the 17th and 18th Centuries*. Academic Press N.Y., 18-28, 1984.
7. DESCARTES R: Le monde; description du corp humain. Passions de l'ame En: *Oeuvres de Descartes*. (Ed) Ch. Adam, P. Tannery, París, 1909.
8. Enciclopedia Británica. Decimaprimer edición 8, 83:1910-1911.
9. ENRIGHT JT: Plasticity in an isopod's clockwork: shaking shapes forms and affects phase and frequency. *J Comp Physiol* 107:13-27, 1976.
10. GASTON S, MENAKER M: Pineal function; the biological clock in the sparrow. *Science* 160:1125-1127, 1968.
11. HALBERG F: Some aspects of biological data analysis: Longitudinal and transversal profiles of rhythms. En: *Circadian Clocks*. (Ed) J. Aschoff. North-Holland, Amsterdam. 13-22, 1965.
12. HARDELAND R: Circadian rhythmicity of tyrosine aminotransferase in suspension of isolated rat liver cells. *J Interdisciplinary Cycle Research* 3:109-114, 1972.
13. HEGEL GWF: *Vorlesungen über die Geschichte der Phylosophie*. (Ed) Karl Ludwig Michelet, 1833.
14. KELLER JT: The anatomy of central pain pathways. En: *Pain Mangement*. J Fletcher, Lee ED; Williams, Wilkins (Ed) 12-32, 1975.
15. KITAI J, ALTSCHULE MD: *Pineal gland*. Harvard University Press, Cambridge Mass. 1954.
16. LEHRER S: Pineal effect on longevity. *J Chronic Diseases*: 32:411-412, 1979.
17. MENAKER M, BINKLEY S: Neural and endocrine control of circadian rhythms in the vertebrates. En: *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 4 Biological Rhythms. (Ed) J. Aschoff, Plenum Press, N.Y. y Londres 243-255, 1981.
18. MENAKER M, ESKIN A: Entrainment of circadian rhythms by sound in passer domesticus. *Science* 154:1579-1581, 1966.
19. MOORE RY, KLEIN DC: Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Research* 71:17-33, 1974.
20. NIETO D: La glande pinéale et la schizophrénie. *Psychologie Medicale* 12:2447-2451, 1980.
21. PITTENDRIGH CS: Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems. En: *The Neurosciences: Third Study Program*. (Ed) FO Schmitt, FG Worden. pp. 437-458 Cambridge: MIT Press, 1974.
22. REITER RJ, RICHARDSON BA, KING TS: The pineal gland and its indole products: Their importance in the control of reproduction in mammals. En: *The Pineal Gland*. (Ed) R Relkin. Elsevier Biomedical, N.Y., Amsterdam, Oxford 151-187, 1983.
23. TUREK FW: Role of pineal gland in photoperiodic-induced changes in hypothalamic-pituitary sensitivity to testosterone feedback in castrated male hamsters. *Endocrinology* 104:636-640, 1979.
24. ZIMMERMAN HH, MENAKER M: Neural connections of sparrow pineal: Role in circadian control of activity. *Science* 190:477-479, 1975.
25. ZRENNER C: Early theories of pineal functions. En: *Pineal Research Reviews* 3:1-40, 1985.