

# Algunos Aspectos Químicos de los Desórdenes mentales y los Efectos Cuantitativos de las Drogas Psicotrópicas en el Humano

Dr. FRANCISCO ALVARADO S.

Hasta el año 1958, la acción de cualquier droga sobre las funciones mentales no pasaba ser más que una simple observación, excluyéndose del conocimiento básico general de la Farmacología, por razones, tal como menciona el grupo de la Organización Mundial de la Salud (178) de: a) Los efectos fueron observados en sectas religiosas, dándole más importancia al medio cultural, que al efecto de la droga; b) Se usaron estas drogas en casos bastante avanzados y aconsejables para su uso, lo cual impedía valorar el efecto, y c) Los resultados indudablemente tenían una proporción considerable de subjetividad o bien eran personales y difíciles de comunicar.

Con todo y haciendo un poco de historia de lo que ahora conocemos como Sicofarmacología, sus bases<sup>1</sup> y desarrollo comienzan en el siglo XIX cuando<sup>1</sup> los astutos siquiátras de ese entonces comenzaron a estudiar en forma ordenada y sistemática las drogas que mejoraban la excitación de los pacientes enfermos, y fue así cómo salieron a flote los "depresores" de esa época: Bromuros, hidrato de doral paraldehído y muy posteriormente los barbitúricos. Ellos mismos se encargaron de estudiar los fenómenos de adición a ciertos elementos o drogas tales como: alcohol, opio y cocaína, siguiendo el curso clínico de sus características psicopatológicas relacionadas con el carácter, pensamiento, raciocinio, autocrítica, etc., etc. La potente contribución de Emil Kraepelin en este *campo* es decir, de la farmacología a la psiquiatría, en base a los métodos sicofisiológicos de Wundt y aplicados al humano permitieron aplicar con base científica estas drogas. A él se atribuyen en los estudios detallados de los estados mentales anormales inducidos por la mescalina, a tal grado que Mayer y Gross en 1959 (118), refiriéndose a las "Psicosis Modelo" implicaron teóricamente como principio general que "la farmacología siquiátrica por lo menos debe de abolir por drogas, la mayor parte de los síntomas, las .cuales pueden ser re-producidos por sustancias químicas".

Desde 1920 comenzó a usarse lo que en psiquiatría se llama el tratamiento "físico" al lado de los muy en boga anticonvulsivantes, sedantes, hipóticos, antisifilíticos, etc., los cuales si bien eran parte de ese tratamiento ampliamente fue dominado por procedimientos "masivos" como la malarioterapia, narcosis continua, terapia convulsivante con insulina y electroshock y la sicocirugía. Este ensombrecimiento de la farmacología siquiátrica sin lugar a dudas era concurrente con el uso indiscriminado en ese entonces de antibióticos, amins simpaticomiméticas, hormonas, etc., etc.

Fue el año de 1951 quien señaló una nueva etapa en este campo, con el descubrimiento hecho por Ludwig y Piech (107) de la síntesis de mefenesina lo que dio lugar posteriormente al meprobamato. Un segundo grupo de drogas fue dado a luz buscando efectos antihistamínicos, los derivados de prometazina, resultaron el descubrimiento de la clorpromazina; el antihistamínico, dorc iclizina, llevó al desarrollo de la hidroxizina y la benactizina fue la resultante al tratar de sintetizar un potente compuesto antiacetilcolínico. El descubrimiento del hipotensor, Rauwolfia Serpentina y sus derivados pusieron en evidencia la tranquilidad de los pacientes con el uso de esta droga, en determinadas condiciones siquiátricas (155).

La clasificación de las drogas (155) que actúan a nivel central ha sido objeto de múltiples revisiones y aún no se ha llegado a tener una verdadera clasificación que satisfaga todos los puntos de vista expuestos como base. En principio se aceptó la dicotomía entre estimulantes y depresores; pero la aparición de nuevas, drogas que cruzaban este campo bipolar, demostró que esta clasificación sólo era aparente. Las diferentes acciones polifacéticas y contradictorias llevaron a emplear el término "psicofarmacológicas" para designar genéricamente a estas drogas y por su amplio espectro de acción se les pone el membrete respectivo; incluyendo datos farmacológicos fisiológicos y psicológicos. En base a ello, Lehmann en 1959 propuso la siguiente clasificación: a) Químicas, Fisiológicas, c) Psicológicas, d) Comportamentales y e) Terapéuticas. Aún así clasificadas estas drogas, resulta incompleta por la alteración de muchas de ellas en los varios grupos. Brodie (23, 25, 73) y colaboradores propuso el mismo año y en base a sus teorías neurofarmacológicas de 2 sistemas cerebrales: el "trofotrófico" o sistema vegetativo con la serotonina como su neurohormona y el "ergotrófico" o sistema excitador, con la noradrenalina como su neurohormona. Las drogas las clasifica conforme su preponderancia en tal cual o cual sistema. El problema serio de esta clasificación es al fallar en no explicar otras acciones. En 1960, "El Comité de Drogas de la Asociación Médica Americana, y a propósito de no aceptar los términos "tranquilizador" y "ataráxico" por no tener connotación farmacológica útil o especificidad, propuso la clasificación de las drogas conforme su mayor acción farmacológica en el humano, tanto como pudiese ser especificada. Falla al no tomar en cuenta los múltiples efectos de las drogas y la correlación clínico-farmacológica verdadera.

El mismo Lehman (101) propuso y en el mismo año conforme los efectos comportamentales en las enfermedades mentales, la siguiente clasificación: a) Drogas inhibitorias, b) Drogas excitadoras y c) Drogas que inducen psicosis modelo. Delay (40) propuso un sistema siempre de 3 grupos, pero con los siguientes términos: a) psicofarmacológicos, b) psicoanalépticos y c) psicodésplépticos.

Kline (94) propuso un esquema con 7 categorías: hipnóticas, sedantes, músculo-relajantes y sedantes, ataróxicos, estimulantes, psicomotores, energizantes, psíquicos y psicotomiméticos.

En los momentos actuales la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (78) en la cual incorpora los aspectos clínicos, comportamentales y químicos de los agentes psicofarmacológicos y en la que, incluye las nuevas drogas usadas en el tratamiento o investigación de las enfermedades mentales, es la más aceptada. Esquemática es la siguiente:

1º—TRANQUILIZANTES MAYORES	}	Fenotiazinas — 3 subgrupos
		Reserpina y compuestos relacionados
		Butirofenonas
2º—TRANQUILIZANTES MENORES	}	Derivados del difenilmetano
		Fenotiazinas
3º—SEDANTES		Hipnosedativos
		Tranquilosedativos
4º—DROGAS DE ACCION CENTRAL ANTICOLINERGICAS		
5º—DROGAS ESTIMULANTES (TI-MOLEPTICOS)	}	Antidepressores, semejantes a las fenotia-
		tamina
		Drogas de acción semejante a la anfe-
		zinas en su estructura química.
		Inhibidores de monoaminooxidasas.
6º—DROGAS PSICOTOMIMETICAS	}	Mescalina
		Dietilamida del ácido lisérgico
		Agentes Bloqueantes colinérgicos
		Fenciclidina
7º—COMPUESTOS TRANSICIONALES	}	Metaminodiazepoxido (Librium)
		Derivados tioxanténicos

Para nuestros propósitos tomaremos los 2 primeros grupos haciendo un somero detalle de sus propiedades farmacológicas, mecanismo de acción y usos terapéuticos.

La "paz mental" producida o inducida por cualquier estado psicológico puede también ser producida por cualquier droga la cual alivia dolor, disconfort o ansiedad (67). El término de "tranquilizante" (155) falto de alguna connotación farmacológica específica; es aplicado a cualquier agente psicoterapéutico que ejerza una acción simpátolítica. Se resumen todas las drogas y han probado ser eficaces en el tratamiento de los pacientes con comportamiento agresivo hiperactivo o distorsionado, sufriendo la mayor parte de ellos de esquizofrenia, manía o psicosis orgánica. Tienen la ventaja sobre los hipnóticos y sedantes que pueden ser administrados en grandes dosis, con los cuales hay calma comportamental sin menoscabo de la conciencia; si el paciente duerme puede ser despertado fácil y rápidamente vuelve a sus ocupaciones. No inducen anestesia, aún en grandes dosis. Potencian la acción de los hipnóticos y de los músculo-relajantes y por eso son clasificados a menudo como depresores, pero en realidad pueden inducir convulsiones epileptiformes y síntomas extrapiramidales (36). Algunos autores describen el llamado estado "cataléptico" en el cual el animal con grandes dosis permanece inmóvil y relajado, pero retiene cualquier postura en que es colocado (36, 165).

Su mecanismo de (67) acción es diferente a los barbitúricos y analgésicos a los cuales potencia; puesto que no disminuyen el consumo de oxígeno cerebral sino más bien actúan por alteración en la transmisión utilización de la energía derivada de las reacciones oxidativas. Así la clorpromazina interfiere en la utilización del adeno-

sintrifosfato (ATP), siendo mayor su acción en la formación reticular donde los derivados de fenotiazinas ejercen su mayor acción. En cambio, drogas como la adrenalina, dietilamida del ácido lisérgico y mescalina aumentan la resistencia sináptica.

Tal como se esquematiza en el cuadro, los tranquilizantes se clasifican en mayores y menores. Los primeros comprenden las fenotiazinas que se subdividen en 3 grupos, según la naturaleza del grupo lateral unido al núcleo de la fenotiazina, la cual le da las características de acción. En el grupo, y llamémosle a) comprende los compuestos con una cadena lateral alifática terminando en un grupo dimetilamino. Ejemplo tipo: Cloropromazina (figura N° 1).

Resumidas, sus diferentes acciones son tanto a nivel periférico como central. Entre los primeros están: antiadrenérgicas, ligeramente anticolinérgicas y muy suave antihistamínica (35). Reducen la actividad motora espontánea y algunos autores, han demostrado bloqueo de la transmisión neuromuscular (164). En algunos animales y en ciertos órganos (colon o útero de rata) antagoniza los efectos de la serotonina. A nivel central: Deprime el centro vasomotor (35, 37), antiemética por inhibición de la zona de gatillo del vómito (21). Reduce la temperatura corporal por acción sobre los centros termorregulares y por disminución de los movimientos musculares (96).

Desde un punto de vista psicológico con test verificados en animales, se ha observado: supresión del reflejo de "evitación" en las ratas, disminución de la agresividad en los monos (51). En los humanos se reporta indiferencia y apatía que puede llegar al sueño pero con despertar rápido.

Entre las otras drogas de este grupo tenemos la triflupromazina (Vesprin) y la metoxipromazina (Tentone)/El grupo b) se caracteriza por tener un grupo piperidínico al final de la cadena lateral. La droga tipo es la mepazina (Pacatal). Fig. 2.

Sus efectos desde el punto de vista cualitativos son similares a los de la cloro\* promazina y difieren desde el punto de vista cuantitativo, a saber: menos sedante, menos simpaticolítica, pero más parasimpaticolítica (124, Ip5). Los efectos extrapiramidales son menos pronunciados. La tioridazina (18) (Melleril) pertenece a este grupo. No es antiemético, pero da lugar a reacciones extrapiramidales ostensibles pero de muy tenue acción sobre el sistema nervioso autónomo (92). Es más efectiva en suprimir la reacción comportamental al miedo que el reflejo de evitación (165). Sus acciones han permitido suponer que las fenotiazinas en sus efectos autónomos y extrapiramidales están unidos de alguna manera para sus efectos terapéuticos.

El grupo c) se caracteriza por tener un anillo piperazínico. La droga tipo es la Trifluoperazina (Stelazine) Figura 3.

Comparado peso a peso con la cloropromazina es más potente en bloquear los reflejos de evitación, inducir catalepsia y reducir la actividad motora en las ratas. Sus efectos simpaticolíticos son equivalentes y como las dosis terapéuticas son menores, los cambios autónomos son menos evidentes. Los efectos antieméticos son mayores pero la potenciación de los barbitúricos mucho menos.

Es recomendable en pacientes esquizofrénicos deteriorados en que la cloropromazina o sus derivados no dan efecto. Reduce las alucinaciones en pacientes esquizofrénicos. La incidencia de síntomas extrapiramidales, parkinsonismo y distonias con el uso de las drogas de este grupo es marcado. Pertenecen a este grupo la Perfenazina (Fentazín); la Proclorperazina (Stemetil); el Tiopropazato (Dartal) y la Flufenazina (Moditen).

En el segundo grupo de tranquilizadores mayores están las drogas que tienen en general, la propiedad de liberar serotonina y catecolaminas de sus sitios de almacenamiento normal, tanto a nivel periférico como central.

La droga tipo es la reserpina (Serpasil). Figura 4. Alcaloide extraído de las raíces de la planta Rauwolfia Serpentina.

Ejerce una marcada acción parasimpaticomimética, incluyendo efectos periféricos tales como hipotensión, bradicardia, miosis y aumento de la actividad motora del intestino. Baja (9) la temperatura y aumenta el apetito. Induce docilidad en los animales agresivos y suprime la reacción de falsa furia (152).

En los humanos produce apatía e indiferencia y en una fase preliminar puede presentarse inquietud y ansiedad, antes que el efecto sedante ocurra. Son frecuentes los síntomas extrapiramidales de rigidez y temblor acompañados de seborrea y sialorrea (93).

Tiene efectos colaterales serios tales como hipotensión y retención de agua con edema (114). Algunas muertes ocurren al asociarla con electroshock. La seria depresión que produce aun a pequeñas dosis no la recomiendan para tratar pacientes psiquiátricos ambulantes sin supervisión cuidadosa.

También se han extraído 2 alcaloides activos con propiedades tranquilizantes de la raíz de Rauwolfia: La rescinnamina (Moderil) y la deserpidina (Harmonil).

Debido a los efectos colaterales de la reserpina, otros compuestos con propiedades bioquímicas y acciones clínicas similares se han sintetizado como la tetra-benzazina (Nitoman) Figura 5. Se diferencia por la ausencia del núcleo indólico, pero actúa rápidamente pero menos prolongada ¡a acción que la reserpina. Los efectos colaterales son menos problemas por tener una acción central mayor que periférica (105, 136).

El tercer grupo de tranquilizantes mayores lo componen las Butirofenonas. Por ser nuevas en la clínica, sus usos no están bien establecidos. La droga tipo es el Haloperidol. Figura 6. Reduce el comportamiento hiperactivo, agresivo y agitado. Sus acciones autónomas son escasas, aunque en los perros se ha demostrado su potente efecto antiemético (86). Produce síntomas extrapiramidales frecuentes (77).

Los tranquilizantes menores, especialmente las fenotiazinas, se asemejan a los tranquilizantes mayores en sus efectos comportamentales, tanto en el hombre como en los animales. Son menos potentes y no se usan en disturbios mentales serios. Algunas veces se usan en el tratamiento de la ansiedad y tensión en pacientes neuróticos. El primer grupo, las fenotiazinas, son semejantes a la clorpromazina y la droga tipo es la Promazina (Sparine) (55). En general, sus efectos centrales y periféricos son similares a la clorpromazina, pero menos pronunciados. En algunos de los compuestos de este grupo, uno o dos efectos dominan el espectro de actividad La prometazina (Fenergan) es un potente antihistamínico y antiemético, como también un tranquilizador suave. La Etopropazina (Parsidol) es un tranquilizador suave, con efectos para simpaticolíticos marcados y una suave acción adrenolítica. Se usa como preventivo de los síntomas del Parkinsonismo en clínica. Figura 7.

Los derivados del difenil metano tienen como tranquilizante tipo la Hídro-xizina (108) (Atarax), Figura 8.

Además, posee propiedades antihistamínicas.

Otra droga de este grupo es el Azaeiclinal (Frenquel), el cual con estructura similar no ejerce efectos sedantes en el hombre, pero es usado en el tratamiento de psicosis, pues antagoniza los efectos sicotomiméticos de la dietilamida del ácido lisérgico (53). Su eficacia clínica es dudosa (79).

Otras drogas que son difenilmetanos están clasificadas en otros grupos: la Benactizina, droga de acción anticolinérgica central. El Pipradrol, estimulante central. Feniltoloxamina, sedante y músculo relajante.

Hay otras drogas, incluyendo algunos índoles que poseen efectos tranquilizantes suaves, pero en la práctica psiquiátrica, los mencionados, son los más usados.

Como una ilustración ejemplificaré las drogas tipos de los otros grupos de la clasificación:

- 3.—SEDANTES (138) ————— {
- Hipnosedativos ..... { Metilpentinol (Oblivon)  
Glutetimida (Doriden)  
Metiprilón (Nodular)
- Tranquilo Sedativos { Meprobamato (Miltown)  
(10, 59, 103)  
Mefenesina (Tolserol)  
Fenaglicodol (Ultran)
- 4.—Anticolinérgicos de Acción Central = Benactizine (Suavitol) (84, 11, 138, 32)
- 5.—ESTIMULANTES ————— {
- Drogas de acción similar a la Anfetamina ..... { Metilfenidato (Ritalín)  
(119) '   
Pipradol (Menatrán) (27)
- Antidepresores parecidos a las fenotiazinas en su estructura química ..... { Imipramina (Tofranil)  
(144, 45, 11, 49)  
Amitriptilina
- Inhibidores de monoamino Oxidasas ..... { Iproniazid (Marsilid) (26,  
31, 17, 65, 139, 179)  
Nialamide (Niamid)  
Fenelzine (Nardil)  
Feniprazine (Cavodil)  
Isocarboxazida (Marplan)  
Tranilcipromina (Parnate)  
(168)
- 6.—PSICOTOMIMETICOS ————— {
- Mescalina (13, 44, 162)  
Dietilamida del Acido Li-  
sérgico (48, 29, 163, 141,  
81) ..... { Atropina  
N-metil-3-pipendil  
Agentes bloqueantes Co-  
linérgicos ..... { Bencilato  
Fenciclidine
- 7.—Compuestos Transicionales ..... { Metaminodiazepoxido (Librium)  
(137)  
Derivados Tioxanténicos (Taractán)  
(132, 99)

Todos los resultados y aun las clasificaciones antes apuntadas son el producto preliminar de los estudios realizados en animales con 2 objetivos fundamentales: 1.—La adquisición de la información científica acerca de las funciones del sistema nervioso central y su papel en los fenómenos de conducta; y 2.—El progreso de las drogas en la profilaxis o tratamiento de los desórdenes mentales (155).

La metódica de estudio incluye las concernientes a la farmacología, neuro-farmacología y sicología pero la frecuencia con que rebosan estos campos en forma

de un verdadero "traslape" ha obligado a la invención de nuevos métodos. Las vías usadas son: oral, parenteral, inspección intraventricular; estudiando sus acciones al administrar una droga única o asociada con otras para efectos de potenciación o antagonismo (140, 83).

Las acciones de las drogas sicotróficas en el sistema nervioso central, han sido estudiadas a distintos niveles: la "falsa furia", síndrome asociado con los centros diencefálicos, la cual es suprimida por la eloropromazina y la reserpina. La corteza cerebral ha sido estudiada por la acción de estas drogas sobre la actividad eléctrica encefálica: actividad espontánea; potencial evocado; respuestas de reclutamiento, respuestas de localización primaria en corteza evocadas por estímulos sensoriales, cambios eléctricos inducidos por drogas o estímulos eléctricos en el "Gran Mal"; sistemas intercorticales neuronales, etc., etc. (116).

Las funciones específicas han sido estudiadas por los métodos de la psicología Experimental y es en esta forma que algún conocimiento se tiene de: 1. —Funciones motoras (.66, 140). 2. —Percepción y discriminación. (14) 3. —Aprendizaje, memoria y condicionamiento. 4. —Emoción y motivación, incluyendo los "Empujes Apetitivos" el miedo y el conflicto (121, 131, 71, 133, 62, 117, 88, 148, 34).

Los estudios en el hombre han dado acceso a un gran rango de información sobre cada droga por la habilidad del ser humano de reportar sus experiencias y acciones. Mientras las reacciones de adormecimiento, euforia, irritabilidad son observadas tanto en animales como en el hombre, los concomitantes subjetivos pueden ser obtenidos simultáneamente por descripción espontánea, cuestionarios o encuestas sobre sentimientos y emociones (7, 126). El escribir a máquina, la respuesta o signos o manipulaciones de pequeños objetos, pueden medir en agudeza y velocidad de una función motora, mediante test prefabricados y en base a estos ejercicios. El efecto de una droga puede apreciarse y aún más, los efectos colaterales (signos extra-piramidales) pueden manifestarse (64). Es necesario<sup>1</sup> tomar en cuenta los factores subjetivos en cualquiera de estas pruebas (161).

Los reportes verbales son útiles en el hombre, en los test de percepción y discriminación. De los test más usados, 2 dependen de la velocidad y agudeza visual del sujeto al reconocer objetos mostrados en un taquistoscopio y el de reconocer estímulos útricos de la misma o distinta calidad. La evaluación de las habilidades intelectuales se verifica por material que es familiar para el psicólogo a través de estudios de inteligencia y estandarizados para ser: numérico, verbal o pictórico, con lo cual es fácil cotejar resultados. Este tipo de test sirve para hacer, además, estudios de raciocinio, memoria y aprendizaje (147, 98, 102, 43).

El estudio de la personalidad, emoción y motivación ha sido objeto de varias pruebas basadas la mayor parte en la metódica de cuestionarios estandarizados que se pasan al sujeto antes, y después- de administrar una droga. Bajo la influencia de una droga es posible estudiar situaciones estresantes provocadas en un sujeto desde el punto de vista emocional y funcional, así como la situación y siempre bajo la droga, al cesar el stress (26). El empleo de la cloropromazina para modificar respuestas condicionadas es ampliamente conocido (46), lo mismo que para modificar respuestas provocadas por drogas psicotomiméticas (80).

Desde un punto de vista químico y con relación a la etiología esquizofrénica, (108, 89) siempre se tiene en mente la relación de las drogas sicotomiméticas y los síntomas inducidos por ellas (sicóticos) en apropiadas condiciones (75). Este grupo de drogas de estructura química variable se agrupa en 2 formas: Unas asociadas con los síntomas del tipo de reacción orgánica y las otras con los síndromes de psicosis funcionales, particularmente con "un estado alucinatorioilusional" con cambios emotivos pero sin alteración de la orientación, comprensión o memoria.

A pesar de lo dramático de los síntomas inducidos por las drogas sicotomiméticas en los individuos normales, una cuidadosa evaluación revela al lado de similitud, diferencias con el estado psicopatológico que ellas reproducen de tal manera que los síntomas varían de sujeto a sujeto y de compuesto a compuesto. Estudios con el ácido lisérgico han demostrado, que los síntomas mentales se producen con pequeñas dosis y en cambio los autónomos son más constantes; las alucinaciones, raras de por sí, son visuales; en cambio, en el esquizofrénico son auditivas. Con *IM* mescalina raramente se induce ansiedad en los pacientes esquizofrénicos crónicos, en cambio, en otros, "la ansiedad es la matriz del estado inducido por la mescalina" (44).

Los estudios de Luby y colaboradores han encontrado concordancia entre los estudios hechos en sujetos normales tratados con la Fenclidina (bloqueante sensoria central) y la respuesta de los pacientes esquizofrénicos; mostrando ambos disturbios: perceptuales, de atención, motivación y pensamiento. Esto ha reforzado la hipótesis de que la esquizofrenia no es más que un bloqueo de impulsos personales.

Las "sicosis modelo" han permitido la investigación de la etiología de la esquizofrenia y Abramson ha postulado como causa: algún disturbio en el metabolismo de sustancias análogas o similares al ácido lisérgico (dietilamida). La similar estructura química entre mescalina y adrenalina llevó a pensar en la correlación de alteraciones metabólicas de adrenalina y esquizofrénica; pero todos los estudios realizados en este sentido han fallado (32A).

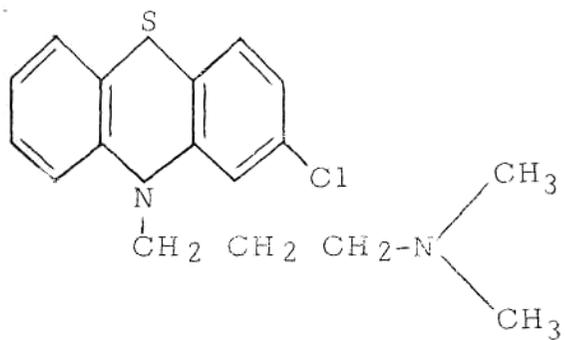
La serotonina (5-hidroxitriptamina) (33, 50, 129) por su actividad demostrada a nivel del sistema nervioso central y su antagonismo a las bajas concentraciones de ácido lisérgico en el útero de rata, han permitido suponer que debido<sup>1</sup> a este antagonismo ocurriendo a nivel central, puede relacionar el efecto psicotomimético del ácido lisérgico y las manifestaciones sicóticas debido al disturbio ocasionado en el metabolismo de la serotonina (61, 77).

Evidencias de la más variada naturaleza han sido encontradas. La serotonina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero su precursor, el 5-hidroxitriptófano sí la atraviesa e induce excitación similar al ácido lisérgico (169), lo mismo algunos derivados naturales de la serotonina (Bufotenín y Pslocibina) son alucinogénicos. A esto hay que agregar que la Triptamina y sus análogas, dietil y dimetil triptamina, tienen propiedades psicotomiméticas (170, 15). La gran concentración de serotonina en el hipotálamo y cerebro medio han llevado a pensar el posible papel de trasmisor de esta substancia. Wolley y Shaw (175) han propuesto la hipótesis de que el metabolismo de las células de la oligodendroglia es alterada por una concentración exagerada de serotonina. Gluckman (63) ha mostrado efectos sinápticos inhibitorio: pero limitados al cerebro, proponiendo "una distorsión del equilibrio sináptico" producido por la serotonina o cualquier sicotógenos, con los disturbios psicológicos consecuentes. La reserpina al depletar las células de serotonina, libera ésta en forma libre pero inactivada inmediatamente por los sistemas amino-oxidásicos.

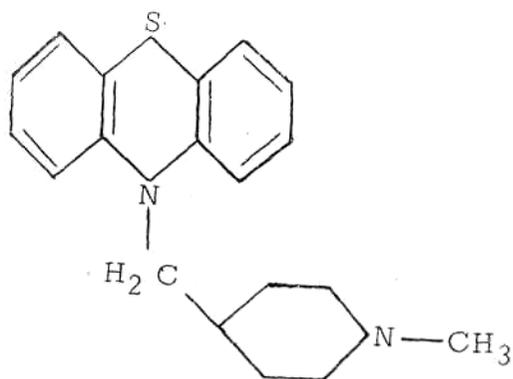
La deficiencia de serotonina en sangre en los pacientes con fenilcetonuria ha permitido que algunos, vean una conexión del disturbio metabólico asociado con este desorden patológico. Para otros los niveles de serotonina son secundarios al trastorno del metabolismo de la fenilalanina y no lo correlacionan con los niveles de inteligencia (31, 36A).

Rodnight (143) no ha encontrado en los estudios de la excreción de los productos del metabolismo de la serotonina y las anomalías esquizofrénicas, correlación cuando el medio y la dieta es controlada.

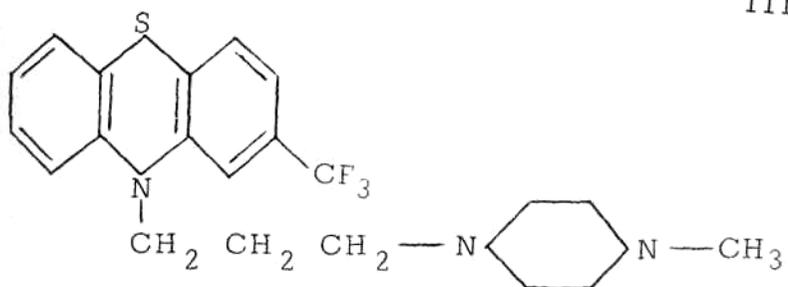
1

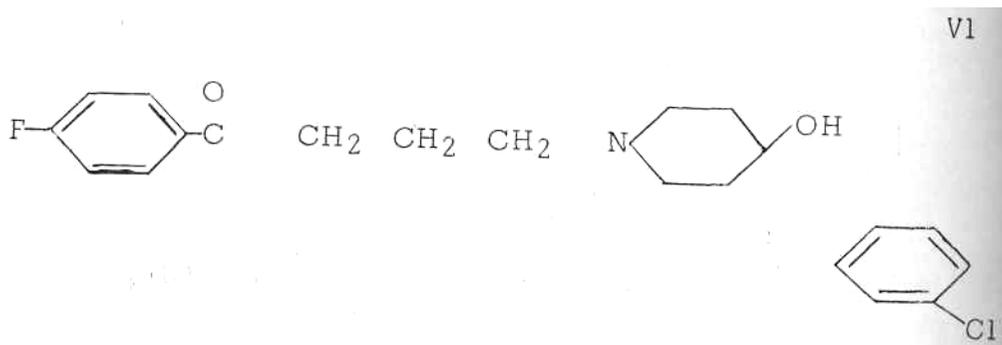
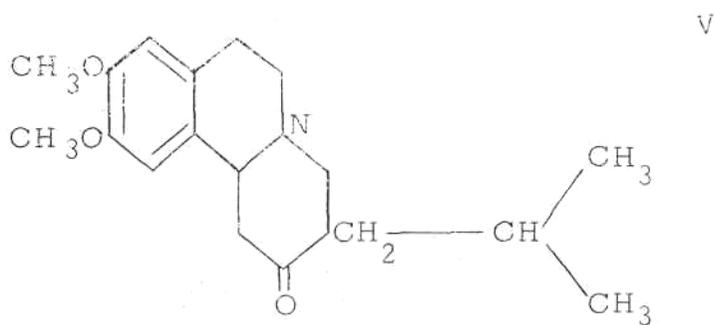
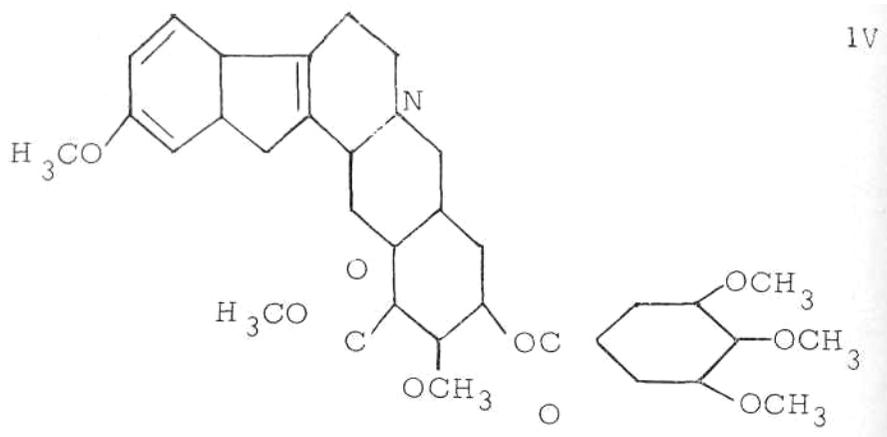


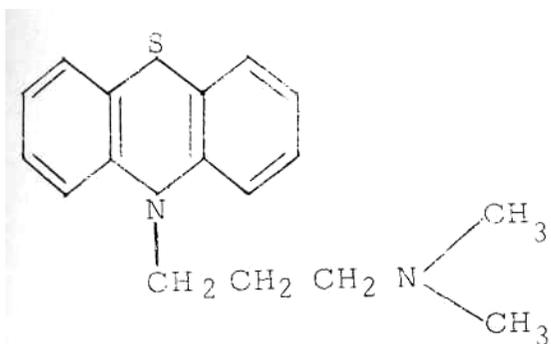
11



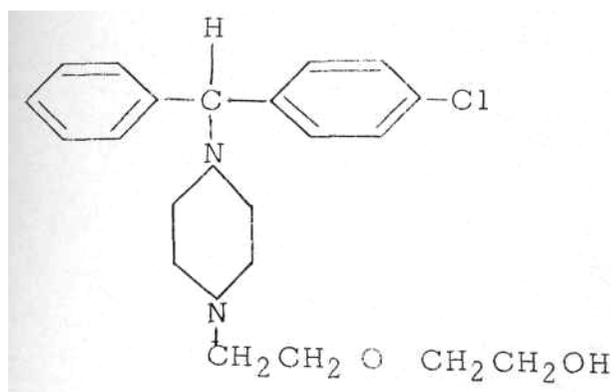
111







V11



V111

Los efectos cuánticos de las drogas sicotróficas han sido objeto de discusión crítica, por cuanto los resultados han sido la mayor parte de ellos extrapolados del animal al hombre (30, 44A). En esta situación no existe la información detallada, necesaria y precisa de las respuestas centrales del humano a la acción de estas drogas. Tampoco merecen crédito los efectos terapéuticos obtenidos puesto que la mayor parte de ellos son imprecisos, empíricos y ambiguos (146). Los intentos de medir los resultados de la acción de las drogas sicotróficas a nivel central, tienen el inconveniente de ser modificados por el medio ambiente y los concomitantes subjetivos de cada individuo en particular (113). Es importante señalar la investigación instrumental de la personalidad o estados afectivos de una persona con catálogos o tests creados exprofeso, cabiendo señalar entre otros: El Catálogo de Personalidad Multi-fásico de Minnesota (70), La Escala de Ansiedad de Taylor (166), El Catálogo de Personalidad de Maudsley (52), etc. etc., con los cuales se puede ver la influencia de las drogas y sobre los efectos psicológicos a nivel central. Algunas hipótesis formuladas para el humano y derivadas de la experimentación en animales se han podido demostrar (171, 172), el ejemplo más categórico lo da la reserpina. Los monos reserpinizados no reaccionan ante estas condiciones, hay un bloqueo de la información sensorial de reserpina. Watt y Crookes, usando 32 humanos re-serpinizados, los dividieron en 3 grupos usando 3 tipos de test para investigar funciones motoras sensoriales asociativas, demostrando que hubo alteración en cuanto a rendimiento en el grupo del test sensorial.

Las respuestas autónomas, también han sido usadas como índice del efecto de las drogas en el aspecto sicofisiológico de los estados emocionales particularmente "ansiedad" y "tensión". Lacey las llama "indicadores objetivos de aspecto; subjetivos (100, 149).

Desde un punto de vista clínico y a pesar del intenso uso de las drogas psico-trópicas en la mayor parte de las enfermedades mentales, las indicaciones para su uso permanecen en controversia (47, 112, 154). Las dos razones fundamentales radican en: 1) La etiología incierta de los desórdenes mentales y 2) La falta de conocimientos sobre el modo y el sitio' de acción de estas drogas. Es importante recalcar que el no haber un fundamento racional terapéutico permite la administración de las nuevas drogas sicotrópicas al sujeto con desórdenes siquiátricos como único medio de observación y experimentación.

Algunos clínicos (58) han intentado hacer directas correlaciones entre respuesta terapéutica y el fenómeno sicopatológico de los síndromes clínicos. Otros (16) se han concentrado en la significancia, teórica-práctica de los síntomas extra-piramidales que complican el uso de los tranquilizantes mayores; el fenómeno neurológico ha sido reproducido y estudiado en animales (174) y Sta (159) ha enfatizado la posibilidad de la "terapéutica del Parkinsonismo" como un factor esencial para obtener resultados beneficioso;

Debido al hecho de no poderse hacer una clasificación siquiátrica, el valor de cualquier prueba clínica se reduce, puesto que para comparar se necesitan poblaciones homogéneas con respecto a la enfermedad o a la sintomatología (74). Hay que agregar que cualquier enfermo siquiátrico ha sido afectado profundamente por influencias psicológicas o sociales que impiden posteriormente agruparlo en forma adecuada.

A pesar del lento progreso de la sicofarmacología (28), la variedad de las nuevas y potentes drogas que el clínico tiene a su disposición, han demostrado ser capaces de ayudar a ciertos pacientes a liberarse de ciertos síntomas, a conducir numerosos experimentos terapéuticos y a contribuir en forma útil, a la observación de los colegas del laboratorio.

## B I B L I O G R A F Í A

- 1 Abood, L. G. (1960) In «The Etiology of Schizophrenia» (D. D. Jackson, ed.), p. 91. Basic Books, New York.
- 2.—A-Abramson, H. A. ed. (1955a) «Neuropharmacology» Trans 2nd. Conf. Josiah. Mary Jr. Foundation, New York.
- 2.—B-Abramson, H. A. (1956b) In «Neuropharmacology» Trans 3rd Conf. (H. A. Abramson, ed.) p. 259. Josiah Mary Jr. Foundation, New York.
- 3.—Achor, R. W. P., Hanson, N. D., and Glifford, R. W. (1955) *J. Am. Med. Assoc.* 159, 841.
- 4.—American Medical Association (1960) Council on Drugs: «New and Nonofficial Drugs», p. 330. Lippincott, Philadelphia, P.a.
- 5.—Amin, A. H., Crawford, T. B., and Gaddum, J. H. (1954) *J. Pharmol.* (London). 126, 596.
- 6.—Bailey, C. J., and Miller, N. E. (1952) *J. Exptl. Psychol.* 45, 205.
- 7.—Beecher, H. K. (1959) «Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs». Oxford Univ. Press, London and New York.
- 8.—Bein, H. J. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61, 4.
- 9.—Benditt, E. P., and Aowley, D. A. (1956) *Science* 123, 24.
- 10.—Berger, F. M. (1954) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 112, 413.
- 11.—Berger, F. M., Hendley, C. D., and Lynes, T. E. (1956) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 92, 563.
- 12.—Beringer, K. (1927). «Der Meskalinrausch: seine Geschichte und Erscheinungsweise» Monograph Neurol. Psychiat. No. 49 Springer, Berlín.
- 13.—Block, W. (1958) «In Chemical Concepts of Psychosis» (M. Rinkel and H. C. B. Denber, eds p. 106 Me Dowell, Obolensky, New York.
- 14.—Blough, D. S. (1957) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66, 733.
- 15.—Boszormenyi, Z., Der., P., and Nagy, T. (1959) *J. Mental Sci.* 105, 171.
- 16.—Bordeleau, J., ed. (1961). *Proc Intern Symposium on the Extrapryamidal System and Neuroletics*, Univ. Montreal.
- 17.—Bosworth, D. M. (1959) *Amn. N. Y. Acad. Sci.* 80, 809.
- 18.—Bourquin, J. P., Schwarb, G., and Gamboni, G. (1958) *Helv. Chim. Acta* 41, 1061
- 19.—Boyd, E. M. and Miller J. K. (1954) *Federation Proc.* 13, 338.
- 20.—Bradley, P. B., and Key, B. J. (1959) *Brit. J. Pharmacol.* 14, 340.
- 21.—Brand, E. D., Harris, T. D., Borison, H. L., and Goodman, L. S. (1954) *J. Pharmacol Exptl. Therap.* 110, 86.
- 22.—Braun, H. A., and Lusky, L. M. (1958) *Federation Proc.* 17, 353.
- 23.—Brodie, B. B. (1959) *Modern Med. (Gt. Brit.)* 4, 453.
- 24.—Brodie, B. B. and Shore, P. A. (1957) In «Hormones, Brain Function, and Behavior» (H. Huagland, ed.), p. 161 Academic Press, New York.
- 25.—Brodie, B. B. Shore, P. A., and Pletscher, A. (1956) *Science* 123, 992.
- 26.—Brodie, B. B., Spector, S. and Shore, P. A. (1959) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 80, 609.
- 27.—Brown, B. B., and Werner, H. W. (1954) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 110, 180.
- 28.—Burn, J. H. (1960) *Brit. Med. J.* ii, 1876.
- 29.—Cerletti, A. (1961) «Hallucinogenic Drugs and their Psychotherapeutic Use». Roy Medico-Psychol. Assoc. Conf., London (to be published by H. K. Lewis & Co., Ltd.)
- 30.—Chance, M. R. A. (1957). *Lancee* ii, 687.
- 31.—Chessin, M., Kramer, E. R., and Scott, C. C. (1957) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 119, 453.
- 32.—Coady, A., and Jewesbury, E. C. O. (1956) *Brit. Med. J.* i, 485.
- 32.—Cohén, G., Holland, B., and Goldenburg, M. (1959), *A.M.A. Arch. Gen. Psychiat* 1, 228.
- 33.—Collier, H. O. (1958) In «5 Hydroxytrptamine» (G. P. Lewis, ed.) p. 5 Pergamon, London.
- 34.—Courvoisier, S. (1956) *J. Clinl Exptl. Psychopatho'l.* 17, 25.
- 35.—Courvoisier, S. Fournel, J. Ducrot, R. Kolsky, M. and Koetschet, P. (1953) *Arch. Intern. Pharmacodynamie* 92, 305. 3fi.—Courvoisier, S. Ducrot R. and Julow L. (1957) In «Psychrotropic Drugw (S. Garaltini and V. Gyetií, eds.) p. 373. Elsevier, Amsterdamo.
- 36.—Crome, L. and Pare, C.M.B. (1960) *J. Mental Sci.* 106, 862.
- 37.—Dasgupta, S. R., and Werner, G. (1954) *Brit. J. Pharmacol* 9, 289.
- 38.—Dasgupta, S. R., Mukherjee, K. L. and Werner, G. (1954) *Arch. Intern. Pharmacodynamie* 97, 149. .
- 39.—Davies, B. M., and Beech, H. R. (1960) *J. Mental Sci*, 106, 912.
- 40.—Delay J. (1959) In «Psychopharmacology Frontiers». *Proc, Symposium, 2nd. Intern. Congr. Psychiat, Zurich, 1957* (N. S. Kline ed.) p. 426 Little, Brown, Boston, Mass.
- 41.—Delay, J. Pichot, P. and Lemperiere, F. (1959a) *Press. Med.* 67, 1731.
- 42.—Delay, J. Pichot, P. and Lemperiere, F. (1959b) *Presse. Med.* 67, 1811.
- 43.—Delay, J. Pichot, P. Nicolás-Charles, P. and Perse, J. (1959c) *Psychopharmacologia*, 1, 48.
- 44.—Denber, H. C. B. (1958) In «Chemical Concepts of Psychosis» (M. Rinkeland H. C. B. Denber, eds.) 120 Me Dowell Obolensky, New York.
- 44.—A—Dille, J. M. (1959) In «Neuropsychopharmacology» (P. B. Bradley, P. Deniker, and C. Ra-douco-Thpmas, eds.) p. 291, Exsevier Amsterdam).
- 45.—pormisnoj, A.' an4: Theobald W. (1959)-, *Arch. Intern. PJIarmacodynamie* .120, 450.

- 46.—Dureman, I. (1959) «Drugs and Autonomic Conditioning». Acta Acad. Reg. Sci. Upsaliensis N° 4. Almsquist & Wiksell, Stockholm.
- 47.—Editorial (1960) Lancet ii 855.
- 48.—Elkes, C. Elkes, J. and Mayer Gross, W. (1955) Lancet, 719.
- 49.—English, H. L. (1950), Lancet i 1231.
- 50.—Erspamer, V. (1930) Pharmacol Revs. 6, 425.
- 51.—Essig, L. J. and Cártier, W. W. (1957). Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 726.
- 52.—Eysenck, H. J. (1959) «Manual of the Mandsley Personality Inventory». Univ. of London. Press. London.
- 53.—Fabing, H. D. (1955) Psychiat. Research. Repts. 1, 140.
- 54.—Fabing, H. D. and Hawkins, J. R. (1956) Science 23, 886.
- 55.—Fazekas, J. F. Tonpin, H. and Alman, R. W. (1956) Am. J. Med. 21, 825.
- 56.—Feldberg, W. (1957) In «Psychototropic Drugs» (S. Garattini and V. Ghetti, eds.), p. 303 Elsevier, Amsterdam.
- 58.—Freyhan, F. A. (1961) In «Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum». Proc. End. Meetin (E. Rothlin, ed.) p. 189 Elsevier, Amsterdam.
- 59.—Friedman, H. T. and Marmelzat, W. L. (1956) J. Am. Med. Assoc. 162, 628.
- 60.—Gaddum, J. H. (1953) J. Physiol (London) 121, 15.
- 61.—Gaddum, J. H. (1954) In «Hypertensión» Ciba Foundation Symposium (G. E. W. Wolstenholme, M. P. Cameron, and J. Etherington, eds.) p. 75 Little, Brown, Boston, Mass.
- 62.—Gliedman, L. H., and Gantt, W. H. (1956) Southern Med. J. 49, 880.
- 63.—Gluckman, M. I., Hart, 9. R., and Marrazzi, A. S. (1957) Science 126, 44S.
- 64.—Goldberg, L. I. (1959) In «Quantitative methods in Human Pharmacology and Therapeutics». (D. R. Laurence, ed.), p. 88 Pergamon, London.
- 65.—Goldman, D. (1959) Ann. N. A. Acad. Sci. 80, 687.
- 66.—Graham, R. C. B., Lu, F. C. and Allmark, M. G. (1957) Federation Proc. 16, 302.
- 67.—Grollman Arthur (1962) In «Pharmacology and Therapeutics» a Textbook (Lea and Febiger eds.) Fifth edition, Pág. 240 Phila.
- 68.—Guha, G., Dasgupta, S. R., and Werner, G. (1954) Bull. Calcuta School Trop. Med. 2, 46.
- 69.—Hamister, R. C. (1956) Psychol. Repts. 2, 231.
- 70.—Hathaway, S. R., and Meehl, P. E. (1951) «An Atlas for the Cliniaal Use of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory». Univ. of Minnesota Press. Minneapolis, Minn.
- 71.—Hebb, D. O. (1947) Psychosomat. Med. 9, 3.
- 72.—Hendley, C. D., Lynes, T. E., and Berger, F. M. (1917) In «Tranquilizing Drugs», Publ N° 46 (H. E. Himwich, etc.), p. 35 Am. Assoc. Advance Sci, Washington, D. C.
- 73.—Hess, W. R. (1954) «Diencephalon». William Heineman, London.
- 74.—Hill, A. B. (1951) Brit. Med. Bull. 7, 278.
- 75.—Hoch, P. H, Pennes, H. H., and Cattell, J. P. (1953) Research Pubis. Assoc. Research Nervous Mental Disease. 32, 287.
- 76.—Holliday, A. R., Duffy, M. L., and Dille, J. M. (1958) J. Pharmacol. Exptl. Therap. 122, 32A.
- 77.—Humbeek, L. (1960) In «Symposium international sur le halopéridol» (J. Bobon, J. López Ibor, and P. Pichot, eds.), p. 75. Acta Med. Belg., Brussels.
- 78.—Hunt, H. F. (1956) Ann. N. Y. Acad. Sci. 65, 258.
- 79.—Isbell, H. (1956) Federation Proc. 15, 442.
- 80.—Isbell, H. and Logan, C. R. (1957) A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. 77, 350.
- 81.—Isbell, H., Belleville, R. E., Fraser, H. F., Wikler, A. and Logan, C. R. (1956) A. M. A. Arejí, Neurol Psychiat. 76, 468.
- 82.—Jacobsen, E. (1958) J. Pharm. and Pharmacol 10, 273.
- 83.—Jacobsen, E. (1959) Bull. World Health Organization 21, 411.
- 84.—Jacobsen, E. and Sonne, E. (1955) Acta Pharmacol. Toxicol. 11, 135.
- 85.—Janssen, P. A. J. and Niemegeers, C. J. E. (1959) Arzneimittel-Forsch. 9, 765.
- 86.—Janssen, P. A. J., van de Westeringh, C. Jagenau, A. H. M., Demoen, P. J. A., Hermans, B. K. F., van Dalle, G. H. P., Schellekens, K. H. L., van der Eycken, C. A. M., and Nienwgeera, C. J. E. (1959) J. Med. Pharm. Chem. 1, 281.
- 87.—Jarvik, M. (1958) In «Psychopharmacology» (H. H. Pcr.ncs, ed.), p. 203. Cassel & Co., London.
- 88.—Xaada, B. R., and Bruland, H. (1960) Pscopharmacologia 1, 372.
- 89.—Kety, S. S. (1958) Science 129, 1528.
- 90.—Killam, K. F. (1957) In «Psychotropic Drugs» (S. Garattini and V. Ghetti, eds.) p. 224 Elsevier, Amsterdam.
- 91.—Killam, K. F. and Killam, E. K. (1956) J. Pharmacol, Exptl. Therap. 116, 35.
- 92.—Kinross-Wright, J. (1959) J. Am. Med. Assoc. 179, 1283.
- 93.—Kinross-Wright, V. (1955) Am. N. Y. Acad. Sci. 61, 174.
- 94.—Kline, N. S. (1959) In «Psychopharmacology- Frontiers». Proc. Symposium, 2nd Intern. Congr. Psychiat., Zurich, 1917 (N. S. Kline, ed.), p. 63 Little, Brown, Boston, Mass.
- 95.—Küne, N. S. and Stanley, A. M. (1955) Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 85.
- 96.—Kopera, J. and Armitage, A. K. (1954) Brit. J. Pharmacol. 9, 392.
- 97.—Kornetsky, C. and Humphries, O. (1957) A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. 77, 325.
- 98.—Kornetsky, C., Humpries, O. and Evants, E. V. (1957) A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. 77, 318.

- 99.— Kruse, W. (1960) *Am. J. Psychiat.* 116, 849.
- 100.—Lacey, J. I. (1956) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 67, 123.
- 101.—Lehmann, H. E. (1959).
- 102.—Lehmann, H. E. and Ssank, J. (1957). *J. Clin. Exptl. Psychopathol. & Quart. Rev. Psychiat Neurol.* 18, 222.
- 103.—Lemere, F. (1956) *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* 76, 205.
- 104.—Liberson, W. T., Feldman, R. S. and Ellen, P. (1959) In «*Neuropsychopharmacology*» (P. B. Bradley, A. Deniker, and C. Radouco-Thomas, eds.) p. 351. Elsevier, Amsterdam.
- 105.—Lingjaerde, O. (1959) *Nord. Med.* 62, 1576.
- 106.—Luby, E. D., Cohén, B. D., Rosenbaum, G., Gottlíeb, J. S. and Kelley, R. (1959) *A. M. A. Arch. Teurol. Psychiat* 81, 363
- 107.—Ludwing, B. J. and Piech, E. C. (1951) *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5779.
- 108.—Lynes, F. E. and Berger, F. F. (1957) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 119, 163.
- 109.—McDonald, R. K. (1958) *J. Chronic Disease* 8, 366.
- 110.—Ma Jhovain, H. (1957) «*Chemotherapy and the Central Nervous System*, 227. Churchill, London.
- 111.—Mann, A. M. Catterson, A. G. and Mac Pherson, A. S. (1959) *Can. Med. Assoc. J.* 81, 23.
- 112.—Margolis, L. H. (1959) In «*A Pharmacologic Approach to the Study of the Mind*» (R. M. Featherstone and A. Simón, eds.) p. 194. Charles C. Thomas, Springfield, I, 11.
- 113.—Marley, E. (1959) *J. Mental Sci.* 105, 19.
- 114.—Marley, E. and Pone, C. M. B. (1956) *Brit. Med. J. i.* 267.
- 115.—Marrazzi, A. S. and Hart, E. R. (1955) The possible role of inhibition at adrenergic synapses in the mechanism of halhcinogenic and related drug actions, *J. of nervand mental Disease*, 222, 453.
- 116.—Marrazzi, A. S. (1957) In «*Psychotropic Drugs*» (S. Garattini and V. Chetti, eds.) p.283. Elsevier, Amsterdam.
- 117.—Masón, J. W. and Brady, J. V. (1956) *Science* 124, 983.
- 118.—Mayer-Gross, W. (1959) *Am. J. Psyciat.* 115, 673.
- 119.—Meier, R. Gross, F. and Tripod, J. (1954) *Klin Wochschr.* 32, 445.
- 120.—Miline R. Stern, P. Serstnev, E. and Muhibic, M. (1957) In «*Psychotropic Drugs*» (S. Garattini and V. Ghetti, ends.) Elsevier, Amsterdam.
- 121.—Miller, N. E. (1956) *Am. N. Y. Acad. Sci.*, 65, 318.
- 122.—Miller, N. E. and Barry, R. (1960) *Psychopharmacologia* 1, 169.
- 123.—Monroe, R. R., Heath, R. G. Midkle, W. A. and Miller, W. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 61, 56
- 124.—Nieschulz, O. and Sack, K. H. (1954) *Arzneimittel -forsch.*, 4, 232.
- 125.—Nieschultz, O. Pependiker, K. and Hoffman, I (1955). *Arzneimittelforsch.* 5, 680.
- 126.—Nowlis, V. and Nowlis, H. (1956) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 65, 345.
- 127.—Olds, J. (1959) In «*Neuropsychopharmacology*» (P. B. Bradley, P. Deniker, and C. Radonco-Thomas eds.) p. 291. Elsevier, Amsterdam.
- 128.—Olds, J. (1958) *Science* 127, 315.
- 129.—Page, I. H. (1958) *Pbsiol. Revs.* 38, 277.
- 130.—Pare, C. M. B., Sandler, M. and Stacey, R. S. (1957) *Lanceti*, 551.
- 131.—Pavlov, I. P. (1927) «*Conditioned Reflexes*». Oxford Unir. Press. London and New York.
- 132.—Pellmont, B., Steiner, F. A., Besendorf, H., Bachtold, H. P. and Lauppi, E. (1960) *Helv. Physiol. Acta* 18, 241.
- 133.—Plotnikoff, N. (1960) *Psychopharmacology* 1, 429.
- 134.—Plummer, A. J., Earl, A. E., Schneider, J. A., Frapold, J. and Barret, W. E. (1954) *Ann. Ni Y. Acad. Sci.* 59, 8.
- 135.—Preston, J. B. (1956) *J. Pharmacot. Expetl. Therap.* 118, 100.
- 136.—Quinn, G. P. Shore, P. A. and Brodie, B. B. (1959) *J. Pharmacol. Expetl. Therap.* 127, 103.
- 137.—Randall, L. O. (1960) *Diseases of Nervous System* 21, March, Suppl., 7.
- 138.—Raymond, M. J. Lucas, C. J. Beesley, M. L. O'Connel, B. A. and Fraser Robers, J. A. (1957) *Brit. Med. J. ii*, 63.
- 139.—Rees, L. and Benaim, S. (1959) In «*Neuropsychopharmacology*» (P. B. Bradley, A. Deniker, and C. Radonco-Thomas, eds.) p. 651. Elsevier. Amsterdam.
- 140.—Riley, H. and Spinks, A. (1958) *J. Pharm and Pharmacol* 20, 657.
- 141.—Rinkel, M. (1958) In «*Chemical Concepts of Psychosis*». (M. Rinkel and M. C. B. Denbereds) p. 75. MacDowell, Obolensky, New York.
- 142.—Roback, G. S., Krasno, L. R. and Ivy, A. C. (1952) *J. Appl. Physiol.* 4, 566.
- 143.—Rodnight, R. (1961) *Intern. Rev. Neurobiol* 3, in press.
- 144.—Rothenberg, P. A. and Hall, C. (1960) *Am. J. Psychiat* 116, 847.
- 145.—Rudy, L. H. Rinaldi, F. Costa, E. Himwich, H. E. Tuteno, W. and Glotzer, J. (1958) *Am. J. Psychiat.* 115, 364.
- 146.—Russel, R. W. (1960) «*Some Notes on the Preclinical Screening of Psychoactive chemical Agents*» (Unpublished manuscript.)
- 147.—Russel, R. W. and Steinberg, H. (1957) *Quart. J. Expetl. Psychol* 9, 146.
- 148.—Ryall, R. W. (1958) *Nature* 182, 1006.
- 149.—Sainsbury, P. (1959) In «*Symposium on quantitative Methods in Human Pharmacology and Therapeutics*» (D. R. Laurence ed.) . 69 Pergamon, London.
- 150.—Sandison, R. A. (1954) *J. Mental Sci.*, 200, 508.

- 151.—Sarwer-Foner, G. J. Koranyi, E. K. Machay J. and Graner, H. (1959) *Can Med. Assoc. J.* 81, 717.
- 152.—Schneider, J. A. (1954) *Am. J. Physiol.*, 179, 670.
- 153.—Schneider, J. A. Plumer, A. J. Earl, A. E. and Gaunt, R. (1955) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 61, 17
- 154.—Shepherd, M. Goodman, N. and Watt, D. C. (1961) *Comprehensive Psychiat.* 2, 11.
- 155.—Shepherd M. and Wing L. (1962) In «Pharmacological Aspects of Psychiatry» (Garattini S. and Shore P. A. eds.) Págs. 229-268. Academic Press Inc., New York.
- 156.—Sidma, M. (1959) «Psychopharmacología» 1, 1.
- 157.—Skinner, B. fr. and Heron, W. F. (1937) *Psychol. Records* 1, 340.
- 158.—Smythies, J. R. (1960) *Lancet* ii, 1287.
- 159.—Steck, H. (1954) *Ann. Med. Psychol* 2, 737.
- 160.—Stein, L. and Ray, O. S. (1960) *Psychopharmacologia* 1, 251.
- 161.—A—Steinberg, H. (1956) *Brit. J. Psychol* 47, 183.
- 161.—B—Steinberg, H. (1956) Ln «Quantitative Methods in Human Pharmacology and Therapeutics» (D. R. Laurence, eds.) p. 76. Pergamon. London.
- 162.—Stevenson, S. and Richards, T. W. (1960) *Psychiat.* 60, 279.
- 163.—Stoll, W. (1947) *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 60, 279.
- 164.—Su, C. and Lee, C. y. (1960) *Brit. J. Pharmacol.* 15, 88.
- 165.—Taescher, M. and Cerletti, A. (1959) *Jpsychol (París)* 51, 873.
- 166.—Taylor, J. A. (1953) *J. Abnormal Social Psychol.* 48, 285.
- 167.—Tedeschi, D. H. Spencer, J. N. Macko, B. A., Tedeschi, R. E. Leonard, C. A., Me Lean, R. K., Flanagan, S. Cook, L., Mattis, P. A. and Fellows E. J. (1958) In «Trifluoperazine, Clinical and Pharmacological Aspects», (H. Briil, ed.) p. 23 Lea & Febiger, Philadelphia, Pa.
- 168.—Tedeschi, R. E., Tedeschi, D. H., Ames, P. L., Cook L., Maris, P. A. and Fellows, E. J. (1959) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 102, 380.
- 169.—Udenfriend, S. Weisbach, H. and Bogdanski, D. J. (1957a) In «Hormones, Brain function and Behavior» (H. Hoagland, ed.) p. 147. Academic Press. New York.
- 170.—Vane, J. R. (1959) *Brit. J. Pharmacol* 14, 87.
- 171.—Watt, D. C. and Crookes, F. C. (1961) In «Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum», Proe 2nd. Meeting (E. Rothlin, ed.) p. 410, Elsevier, Amsterdam.
- 172.—Weiskantz, L. (1957) In *Psychotropic Drugs.* (S. Garattini and V. Ghetti, eds.) p. 67, Elsevier, Amsterdam.
- 173.—Wikler, A. (1957) «The Relation of Psychiatry to Pharmacology», p. 63. Williams & Wilkins, Baltimore, Md.
- 174.—Windle, W. F. Cammermeyer, J. Joralemon, J. F. Smart, J. O. Feringa, E. and McQuillen, M. (1956) *Anat. Record.* 124, 474.
- 175.—Wolley, D. W. (1957) In «Hormone, Brain Junction and Behavior» (H. Hoagland, ed.) p. 127. Academic Press, New York.
- 176.—Wolley, D. W. and Shaw, E. (1952) *J. Atm. Chem. Soc.* 74, 2948.
- 177.—Woolley, D. W. and Shaw, E. (1914) *Science* 119, 587.
- 178.—World Health Organization (1958) *World Health Organization» Tech. Rept. Ser.* 152.
- 179.—Zimmerman, H. J. Rosenblum, L. Korn, R. J., and Feldman, P. E. (1959) *Ann. N. Y. Acad. Sci* 80, 915.