

«El objeto de la fisiología moderna está perfectamente determinado: puede explicar el intelecto, y si reconoce muy justamente que existen lagunas considerables en nuestros conocimientos de los mecanismos fundamentales del intelecto, ello no significa que estos mecanismos, por su naturaleza, sean menos accesibles a nuestro estudio que los demás fenómenos de la vida.»

CLAUDE BERNARD

Psiquiatría Experimental

Dr. C. PEREZ DE FRANCISCO *

Dr. J. L. DIAZ **

MEXICO

Vamos a emplear el término de Psiquiatría Experimental en su sentido estricto. Según Pierón, «el método experimental se distingue de la observación por una intervención activa destinada a provocar, en condiciones definidas, los fenómenos que van a estudiarse. La Psicología Experimental nació cuando los físicos aplicaron su método científico al estudio de las sensaciones y de las percepciones» (1). Esto es en cierta forma lo que sucedió también con la Psiquiatría. Hubo hombres que creyeron siempre en la posibilidad de comprobar, por medio de experimentos, hechos que observaban en la práctica psiquiátrica diaria. Este proceso histórico ocupó mucho tiempo y mucho esfuerzo. Intentamos reunir en esta pequeña revisión algunos de los hechos y los hombres que han jalado este progreso.

Recorreremos en una primera parte los aspectos más sobresalientes de la vida y obra del pionero de la Psiquiatría Experimental. Trataremos después de analizar las aportaciones experimentales a los campos de las neurosis y de las psicosis. Concluirémos con una serie de consideraciones generales sobre esta verdadera subespecialidad que es la Psiquiatría Experimental.

I. Antecedentes históricos.

Hoy día es fácil concebir la psiquiatría como el estudio, tratamiento y prevención de las enfermedades mentales, pero no hay que olvidar el trabajo que ha costado deslindar la psiquiatría de sus raíces tradicionales y especialmente de sus orígenes filosóficos. Más reciente es el enfoque experimental de esta rama médica. El que podamos hoy día producir cuadros psíquicos semejantes a la esquizofrenia por medios químicos o físicos no debe hacernos olvidar a los precursores de esta vía de Investigación.

Emilio Kraepelin fue discípulo de Gudden y, como Nieto lo afirma, «le corresponde el mérito indiscutible, desde cualquier ángulo que se enfoque su labor, de ser el fundador de la Psiquiatría científica» (2). Nació en 1856 y murió en 1926. Se graduó en Wuerzburgo en 1878 y fue asistente de su maestro Gudden en Munich. Después de una brillante carrera y poco antes de morir «funda el primer instituto de investigaciones psiquiátricas

* Prof. de la U. N. A. M. (Fac. de Medicina). Psiquiatra del Instituto Nacional de Neurología, Psiquiatra-Consultor del Instituto Nacional de Cardiología.

** Unidad de Investigaciones Cerebrales, Instituto Nacional de Neurología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

que se conoce en el mundo. Este instituto constaba de varias secciones de investigación: Genética de las Enfermedades Mentales bajo la dirección de Rüdín; Líquido Cefalorraquídeo e Infecciones del Sistema Nervioso, con Plaut y Jahnel; Anatomía de las Psicosis, con Spielmeier; Biología Criminal, con Wierstein; Neuroquímica, con Irving Page, y la Clínica, con Lange y después con Schneider. (2). Desde el principio de su carrera empieza a publicar su obra que va modelando a través de sucesivas ediciones. Según Jaspers, «el texto de Kraepelin se ha vuelto el más leído de todos los libros psiquiátricos. Sus concepciones han llevado a un terreno común, por primera vez, el pensamiento psiquiátrico» (3). A pesar de numerosos juicios de este tipo, las aportaciones de Kraepelin han sido duramente criticadas sin conocer muchas veces la obra original. Esto se debe a una laguna difícil de comprender; nos referimos a la falta de una traducción de su obra principal, el *Tratado de Psiquiatría*. Su «Introducción a la Psiquiatría Clínica» fue traducida a principios de siglo al francés. Conocemos, asimismo, la traducción al inglés de su ensayo «Cien años de Psiquiatría» (4). Aparte de esto no sabemos de ninguna otra traducción aceptable para los psiquiatras de nuestro país. Afortunadamente existen algunas notas traducidas por Nieto y por Eysenck. Volveremos sobre ello.

En el ensayo «Cien años de Psiquiatría» el propio Kraepelin señala: «Cualquiera que esté familiarizado con el estado actual de la ciencia podrá ver que el avance ulterior requerirá condiciones que actualmente no existen. La naturaleza misma de la psiquiatría es de tal índole que las incógnitas que se plantean constantemente pueden ser solamente contestadas en base a la evidencia que aportan ciertas disciplinas auxiliares; la observación clínica debe ser respaldada por el examen de cerebros sanos y enfermos, por la neurología, por el estudio de la herencia y las enfermedades degenerativas, por la química del metabolismo y por la serología. Sólo especialistas excepcionales bien entrenados pueden ser competentes en cada campo particular; su amplitud es poca y, por lo desfavorable de las condiciones externas, tienen poca oportunidad de ejercer sus habilidades. Estas observaciones muestran cómo sólo un programa de investigación bien planeado y amplio puede acercarnos a la meta que nos hemos fijado alcanzar». La meta que Kraepelin intentó alcanzar es precisamente la del estudio amplio y profundo de las enfermedades mentales. Sus investigaciones también abarcaron aspectos experimentales que nos interesan especialmente en esta ocasión. Nos ocuparemos de ciertos estudios sobre psicología experimental y los experimentos que se llevaron a cabo en el terreno de la psicofarmacología.

El profesor de Psicología de la Universidad de Londres, H. J. Eysenck, dice: «Hablo de Emilio Kraepelin, quien recibió un sólido entrenamiento en psicología experimental por parte de Wundt, quien vio las posibilidades abiertas por el desarrollo de esta ciencia nueva para entender mejor los problemas psiquiátricos y quien más tarde instituyó una gran serie de investigaciones experimentales de psicología animal que se publicaron en su periódico *Psychologische Arbeiten*. Escribió una introducción a esos volúmenes que todavía es estimulante leer. Después de dar un repaso a los experimentos que habían llevado a cabo él y su escuela, y habiendo atraído la atención a muchas otras vías de estudio, hablando como psiquiatra escribe así: «Por mucho que nuestra confianza creativa pueda disminuir ante dificultades y desilusiones, y aunque muchos de nuestros grandes problemas sean insolubles en el presente, sin embargo nuestra experiencia ha mostrado ya fuera de toda duda que el experimento psicológico es no solamente útil sino parte indispensable de nuestro acervo científico. Esto es de suma importancia, ya que en psiquiatría más que en cualquier otra rama de la medicina, los sistemas construidos y las interpretaciones son vistas como superiores a la simple observación. (...) Casi cualquier psiquiatra asume el derecho—algunos lo consideran como una obligación—de empezar por construir su propio sistema psicológico basándose en rápidas y burdas observaciones de los pacientes, de animales o, a veces, sólo por referencia a estudios literarios. ¿Qué representante de la medicina interna se atrevería a proclamar un nuevo sistema de fisiología que no se basara en hechos laboriosamente adquiridos y probados en el laboratorio?» (5). Eysenck no cita gratuitamente a Kraepelin, ya que cinco años más tarde le dedicó su *Manual de Psicología Anormal* así: «Este libro está dedicado a la memoria de Emilio Kraepelin, el primero que aplicó los métodos y teorías de la psicología experimental a los problemas de la conducta anormal» (6). Nieto destaca también este hecho en el ensayo que mencionábamos un poco más arriba (2): «Kraepelin no descuida tampoco los aspectos psicológicos de la psiquiatría y es precisamente él quien empieza a introducir los métodos de la psicología experimental en la clínica, con la mira de poder ir construyendo una psicología fisiológica, un campo que se ha desarrollado plenamente en estos últimos treinta años en forma de neurofisiología.»

En el estupendo ensayo que sobre psicofarmacología A. Horden titula «Algunas consideraciones históricas», leemos: «El primer investigador que emprendió una investigación sistemática en psicofarmacología fue el gran psiquiatra alemán Emilio Kraepelin (1856-1926), el padre de la psiquiatría descriptiva.» Según Kahn (1955), Kraepelin

originó esta nueva disciplina en su ensayo «Sobre la influencia de varios medicamentos sobre los procesos psíquicos simples», que fue publicado en 1892. Por aquel entonces Kraepelin, quien llegara a ser profesor de Psiquiatría en Munich, había trabajado en el laboratorio de Wundt durante diez años; ahí estudió la percepción, velocidad de reacción, asociación y la habilidad para juzgar el transcurso del tiempo, usando «tests» matemáticos aplicables a estos fines. Su ensayo describe estas primeras experiencias y precede por algunos años a su contribución más importante: la división de psicosis funcionales en demencia precoz (una variedad de la «esquizofrenia» de Bleuler) y locura maniaco-depresiva («psicosis afectiva»). Es notable que la formación de Kraepelin fue dominada por tres maestros importantes: William Wundt, el psicólogo «asociacionista»; Franz von Reineker, profesor de Psiquiatría en Würzburg, que había sido antes profesor de Farmacología, y Bernard von Gudden, profesor de Psiquiatría en Munich, quien después muriera trágicamente junto con su enfermo el rey Ludwig de Baviera. Es obvio que el primer acervo científico de Kraepelin era rico en las disciplinas que la psicofarmacología moderna hubiera requerido; y su trabajo fue un verdadero presagio del camino que sus sucesores en psicofarmacología seguirían más tarde. «La concatenación fructífera de la psicología, farmacología y psiquiatría puede apreciarse claramente en la psicofarmacología de hoy día, y estudios cuidadosos sobre los efectos de las drogas y del tratamiento con fármacos han acarreado una renovación del interés en los problemas de la clasificación psiquiátrica» (7). En este breve repaso en que hemos esbozado algunas de las aportaciones kraepelinianas nos hemos podido dar cuenta de la estatura de este genio de las ciencias psiquiátricas. Su legado científico fue enorme y coincidimos con Nieto cuando afirma: «Es importante que nos preguntemos qué ha quedado de la obra de Kraepelin, quien murió en 1926. A mí entender ha quedado todo, absolutamente todo, y sólo se ha ido modificando lo que él mismo había previsto que tendría que modificarse» (2).

II. Las neurosis.

Según Pichot, anomalías como las personalidades psicopáticas, neurosis y reacciones al acontecimiento vivido, no constituyen más que la exageración de ciertos rasgos de personalidad. «Para precisar el momento en el que la desviación de la media se vuelve patológica, recurrimos al criterio de normalidad funcional. La desviación se vuelve patológica a partir del momento en que hace sufrir sea al sujeto, sea a la sociedad» (8). Los cuadros neuróticos pueden ser producidos experi-

mentalmente y vamos a tratar de estudiar algunos de los aspectos fundamentales. Debemos aclarar, sin embargo, que siguiendo a Coenier, «el término de neurosis experimental no corresponderá entonces, como en clínica humana, al diagnóstico preciso de una «afección mental caracterizada por trastornos funcionales sin daño de la personalidad», opuesto al de psicosis, reservado a una afección que incluye daño de la personalidad con un pensamiento frecuentemente delirante, pero agrupará indistintamente todo trastorno provocado experimentalmente: algunos recordarán las neurosis humanas, otras las psicosis, otras la epilepsia e incluso las enfermedades llamadas psicósomáticas. De esta manera el empleo del término neurosis experimental no implica una asimilación simplista con el término de neurosis en patología humana, sino que corresponde a un concepto mucho más vasto que conduce a cuestiones de primera importancia y todavía de gran actualidad» (9).

Ivan Petrovitch Pavlov nació en Riazan en 1849. Durante las numerosas experiencias de condicionamiento en perros, Pavlov y sus colaboradores pudieron observar algunos trastornos del comportamiento. Esto sucedía cuando los problemas experimentales propuestos a los sistemas nerviosos de los animales eran difíciles y exigían una «tensión funcional» especial. Este tipo de fenómenos inesperados en lugar de apartar a los investigadores les indujo a ocuparse del problema. Es famoso, por ejemplo, el experimento que en 1921 reportó Cheng-Krestovnikova. Se somete al perro, en un primer tiempo, a las condiciones necesarias para crear un reflejo condicionado de tipo alimenticio en cuanto ve formas geométricas circulares (el perro saliva en cuanto ve el círculo). El estímulo circular se diferencia entonces de los estímulos elipsoidales dando alimento cuando se presenta el círculo y no dándolo cuando se presenta la elipse. Cuando este reflejo condicionado está ya bien definido se le presentan al perro «elipses cada vez más «circulares», lo cual exige un esfuerzo de discriminación cada vez mayor. Llega un momento en que el perro no puede diferenciar las figuras. Pierde entonces todos los reflejos anteriores y surge una agitación motriz prolongada: arranca los aparatos, muerde todo y a todos y el experimento debe suspenderse.

Según la escuela pavloviana, «la neurosis experimental aparece con la dificultad de discriminación que provoca un choque entre procesos de excitación y procesos de inhibición (siendo el círculo un excitante positivo, la elipse un excitante negativo o Inhibidor). Hay asimismo, y según la misma escuela experimental, claros criterios del comportamiento neurótico experimental: 1) Mala adaptación a la situación experimental (adaptación que a veces incluso no puede soportarse). 2) Perturbación de las adquisiciones anteriores (frecuente-

mente consiste en una desaparición de los reflejos condicionados). 3) Manifestaciones de los trastornos fuera de la situación experimental misma» (9). Sobre estas manifestaciones presentadas por los perros fuera ya del experimento en sí, Gantt, alumno de Pavlov, escribió: «Si Nick hubiera sido un enfermo, sus síntomas habrían sido descritos como una neurosis de angustia, fobias, taquicardia funcional, palpitaciones, respiración asmatiforme, enuresis, eyaculación precoz y una neurosis gástrica» (9).

Para explicar estos fenómenos, Pavlov recurrió a los términos fisiológicos clásicos de excitación y de inhibición; según él, la esencia descansaba en el choque de estos dos procesos o en su desequilibrio. Lo que es fundamental, según Baruk, es que Pavlov «relacionó el funcionamiento de los reflejos condicionados con el funcionamiento del cortex cerebral. Mostró cómo en las lesiones de la corteza los excitantes condicionadores positivos se vuelven inhibidores, y además, una excitabilidad cortical muy baja, como se observa en la vejez, en animales o después de extirpar la tiroides, hace imposible o debilita el proceso inhibitor» (10).

Vale la pena recordar la primera descripción de una situación semejante presentada por Pavlov en el Congreso de Madrid de 1903.

«En el curso de nuestro trabajo vinimos a encontrarnos, en un momento dado, en un callejón sin salida: no acertábamos a comprender lo que les ocurría a nuestros animales. Teníamos para nuestros experimentos un perro muy inteligente que entró rápidamente en relación amistosa con todos nosotros... Al principio, el perro permanecía tranquilo y comía con placer, pero cuanto más se prolongaba la sesión tanto más se excitaba; quería desprenderse, raspaba el piso, roía el banco, etc., resultando de este trabajo muscular interrumpido una disnea y una salivación continua, lo que le hacía totalmente inutilizable para nuestro trabajo, porque este estado se proseguía por espacio de semanas y se iba agravando. Durante mucho tiempo noe tuvo perplejos. ¿Qué podía ser aquello? Verificamos numerosos supuestos de las causas posibles de semejante actitud y, pese a que poseíamos ya numerosos conocimientos acerca de los perros, todo resultaba en vano, hasta que se nos ocurrió la idea de que era algo sencillo: el reflejo de la libertad, esto es, que este perro no soportaba la limitación de sus movimientos.»

Es importante señalar que entre los animales existen diversos grados de predisposición a la neurosis experimental. El mismo Pavlov distingue cuatro tipos de animales, de acuerdo con su actividad nerviosa: el débil, el fuerte y desequilibrado, el fuerte equilibrado y móvil, y, finalmente, el equilibrado inerte. Según KurtzIn (11), una neuro-

sis experimental se debe caracterizar por los riesgos siguientes: 1) disminución de la capacidad de trabajo de las células corticales; 2) perturbación de las interrelaciones entre los procesos de excitación y de inhibición; 3) desarreglo de las correlaciones entre la corteza cerebral y los centros subcorticales, principalmente de la zona tálamo-hipotálámica y de la formación reticular; 4) perturbación de la ley de la correspondencia de las fuerzas en el trabajo de las células corticales; 5) aparición de labilidad o de inercia de carácter patológico; 6) aparición de trastornos del tipo cíclico; 7) aparición de fobias; 8) irradiación patológica del proceso de inhibición; 9) trastorno del mecanismo de conexión, conformación y fijación de los enlaces, reflejos condicionados patológicos en relación con una actividad determinada del organismo; 10) aparición de fenómenos de «explosión» (crisis de hiperexcitabilidad seguidas de crisis de depresión intensa), como consecuencia de la discordancia en la movilidad de los procesos nerviosos; 11) inercia e insuficiencia de los procesos de restauración, acompañada de agotamiento rápido al nivel de las células corticales, y 12) modificación de los procesos tróficos en las células de la corteza cerebral y de su actividad eléctrica.

Posteriormente, Masserman (12) definió que se puede provocar una neurosis experimental cuando el significado del campo perceptivo se hace confuso o las motivaciones contradictorias. Cain (13) clasificó las características necesarias del entrenamiento neurotizante en tres elementos: situación sorpresiva, sin escapatoria y de cierta duración.

Basadas en las condiciones generadoras de neurosis, tensión aumentada de los procesos de excitación, tensión aumentada de los procesos de inhibición, tensión aumentada de la labilidad de estos procesos, y estudiando la manera de contrarrestarlas, varias escuelas médicas idearon métodos terapéuticos que se han empleado en la clínica psiquiátrica humana. Son conocidos, entre todos, los estupefendos trabajos de Wolpe en este terreno. Así se abrió el capítulo de la producción experimental de neurosis con agentes «físicos». Actualmente podemos desencadenar cuadros neuróticos clásicos por medios «químicos». Nos vamos a referir a la experiencia que Pitts y McClure realizaron sobre la neurosis. En la neurosis de ansiedad el metabolismo del lactato es anormal. Pitts y McClure, de St. Louis, Missouri, partieron de la hipótesis de que el ión lactato pudiera producir ataques de ansiedad en las personas susceptibles. Dicen en su reciente publicación (14): «Para ser incluidos en el grupo experimental de pacientes con neurosis de ansiedad, un sujeto debía asegurarse a los cinco criterios siguientes: haber tenido accesos de ansiedad durante la entrevista; haber sentido tensión severa o 'ansiedad flotante' casi

diariamente por lo menos los dos años anteriores a la entrevista; presentar por lo menos 10 de los 15 síntomas siguientes: cefaleas, mareos, visión borrosa, dolor pectoral, palpitaciones, disneas, suspiros, cansancio o fatiga, fácil fatigabilidad, parestesias, talante deprimido, temblor, sacudidas, debilidad, temores e insomnio inicial; no tener otra enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, esquizofrenia) o trastornos médicos serios que alterasen las funciones cardíaca, pulmonar, hepática, renal o neuromuscular, y haber tenido el síndrome por primera vez antes de los treinta años de edad.» Seleccionaron 14 pacientes de esta categoría y 10 normales como control. Fueron todos sujetos alrededor de los 30 años y los dos sexos estaban representados. Cada individuo recibió 10 miligramos por kilogramo de peso, por vía intravenosa, durante 20 minutos, y en tres sesiones separadas por intervalos de 5 a 10 días, las siguientes soluciones: 500 mM de lactato sódico (DL), 500 mM de lactato ácido (DL) con 20 mM de cloruro de calcio y 555 mM de glucosa en 167 mM de cloruro sódico. Estas soluciones tenían osmolaridades similares. Las pruebas se hicieron con método doblemente ciego y se analizaron varias veces sangre y orina antes y después del experimento.

Encontraron que después de un pico post-infusión de 12 a 15 mM de lactato sanguíneo, las cifras se normalizaron entre 60 y 90 minutos. No hubo diferencias entre pacientes o entre grupos. La tolerancia al lactato fue normal en todos los sujetos y se apreció una depuración hepática normal en sujetos con reacción ansiosa. Tanto los pacientes como los testigos excretaron normalmente por la orina el lactato administrado.

Todos los sujetos fueron capaces de identificar las tres soluciones desconocidas. Consideraron a la glucosa en perfusión salina como inocua; al lactato, como productor de síntomas claros, y al lactato con calcio, como el responsable de síntomas de mucha menor severidad. Los pacientes con neurosis de ansiedad identificaron los síntomas producidos por el lactato de sodio como los mismos que se presentan en sus «peores ataques». El lactato de calcio, como «si algo los protegiese de los síntomas ansiosos que perciben», y la perfusión con glucosa produjo «bienestar». En los normales (testigos) las reacciones, aunque variadas, eran del siguiente tipo: «Si no supiera que está usted provocándome esto y que no dejaría que me ocurriese nada malo, estaría seguro de estar muriéndome de un ataque cardíaco o algo terrible.» Los síntomas fueron mínimos cuando había calcio en la perfusión.

«De acuerdo con nuestra teoría—dicen finalmente Pitts y McClure—, los síntomas ansiosos pueden acontecer en la persona normal bajo 'stress', como consecuencia de un aumento marcado en la

producción de lactato como respuesta al aumento de epinefrina liberada; el paciente con neurosis de ansiedad sería alguien especialmente propenso a este mecanismo a causa de la superproducción crónica de epinefrina, de la hiperactividad del sistema nervioso central, de un defecto en el metabolismo aerobio y anaerobio, causa a su vez de un exceso en la producción de lactato, de un defecto en el metabolismo del calcio o de una combinación de algunas de estas causas.» No pueden decir más los autores; pudiera ocurrir que todo fuese desencadenado por una alcalinización o bien por un «stress» no específico. (Los trabajos de Bergsman y Levi, de la escuela sueca, resultan consultas obligadas en este tema.) Pero acabamos de revisar un experimento trascendental para la psiquiatría y, por sus implicaciones etiológicas y terapéuticas, para la medicina general.

III. Las psicosis.

En este capítulo ha ocurrido un poco la inversa de lo acontecido con las neurosis experimentales. Se pudieron producir en el laboratorio estados psicóticos, primero con sustancias químicas y después con procedimientos que podemos llamar físicos. La ingestión voluntaria o las intoxicaciones accidentales con drogas productoras de cuadros psicóticos, llamados psicodislépticos, precedieron a los procedimientos experimentales de aislamiento sensorial.

Podemos diferenciar tres etapas en el desarrollo del conocimiento sobre las drogas que alteran las funciones mentales. La primera comprende un período que parte de los tiempos más remotos hasta los primeros intentos sistemáticos de análisis clínicos, llevados a cabo por Moreau a mediados del siglo pasado (18). La segunda etapa abarca desde Moreau hasta el afortunado accidente que lleva a la síntesis de la L. S. D., por Hoffman, en 1943, y la tercera etapa, desde esta fecha hasta nuestros días. Esta última etapa se caracteriza por la síntesis química de alucinógenos y el análisis de sus propiedades neuroparmacológicas, y aunque es la más fructífera de todas es importante señalar que durante la segunda etapa se gestó la psicofarmacología como una ciencia independiente con los estudios de Lewin, Kraepelin y otros. Asimismo no podríamos ignorar los antecedentes de Moreau, algunos tan sorprendentes como el de Hooke (15) que en 1689 describiera los efectos psicóticos de la cannabis sativa haciendo consideraciones en relación con las psicosis endógenas.

La anfetamina reviste un interés particular en la psiquiatría experimental, ya que constituye el psicocomicético más fiel que se conoce. Dada la generalización de su uso, el efecto neural de la

anfetamina en el hombre se ha estudiado ampliamente.

Numerosos autores concuerdan en opinar que el cuadro de psicosis por anfetamina es indistinguible del de esquizofrenia paranoide (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). El cuadro típico es el de una psicosis paranoide con delirios no sistemáticos y alucinaciones visuales en las primeras etapas, tal y como acontece en la esquizofrenia aguda. Las ideas de referencia y los delirios de persecución son los síntomas iniciales más frecuentes; el paciente cree ver y oír a sus perseguidores y se aterroriza con la idea de ser asesinado (17, 18, 19, 20, 24, 27). La duración de la psicosis varía entre 4 días y un mes, resolviéndose en la gran mayoría de los casos antes de 6 días. En vista de este cuadro, Bell ha sugerido que se trata de la psicosis tóxica más semejante a la esquizofrenia (17).

Sin duda alguna el análisis fisiopatológico de la psicosis por anfetamina arrojará mucha luz tanto en la dilucidación del mecanismo de acción de la anfetamina como para entender el mecanismo de las psicosis en sí. Actualmente existen numerosas evidencias que apuntan que el efecto de la anfetamina se ejerce sobre hipotálamo (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35) y formación reticular mesencefálica (36, 37), lo cual está de acuerdo con la doctrina anatomo-funcional de las psicosis propuesta por Nieto en 1959 (38).

Entre los efectos neuroquímicos de la anfetamina que pudiesen aclarar el mecanismo psicotomimético podemos destacar los siguientes. Se ha encontrado depleción neural de norepinefrina (39, 40), que responde a la inhibición de la dopamina beta oxidasa (41). Spooner y colaboradores (42) han pensado que la anfetamina puede actuar bloqueando el efecto depresor de la norepinefrina. La interacción de la anfetamina y las catecolaminas, así como su parentesco químico forman parte del cuerpo de la hipótesis de una alteración en el metabolismo de las catecolaminas en las psicosis propuesta por Osmond y Smithies en 1952. Los trabajos de Hoffer (28), Axelrod (39), Kety (43), Smithies (21), Friedhoff (44) y otros autores, basados en gran parte en el estudio de alucinógenos, mantienen dicha hipótesis plausible.

Existen evidencias que sugieren interacciones importantes entre la anfetamina y el sistema parasimpático (45, 47). Los efectos descritos sobre el sistema colinérgico podrían aclarar los mecanismos alucinatorios a base de los efectos alucinógenos de fármacos colinérgicos y anticolinérgicos (49).

Las anfetaminas poseen efectos diversos sobre la serotonina y sus receptores (50, 51), lo cual habla en favor de la doctrina de la participación de la serotonina en la sintomatología de psicosis debida a Woolley (23). La potenciación de la hormona

y sus derivados la anfetamina (52) está en relación con el postulado de un trastorno del metabolismo de la melatonina en la esquizofrenia (53). Por último, ciertas anfetaminas sintetizadas por Shulgin (54) poseen una actividad psicotomimética más poderosa que la estructura original. Es posible que la anfetamina sufra modificaciones «in vivo» que la conviertan en un derivado más poderoso y de efectos diferentes.

Una serie de observaciones justifica la postulación de que la anfetamina juega un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia (55): a) la sintomatología de la psicosis por anfetamina es indiferenciable de la esquizofrenia paranoide; b) la semejanza estructural entre las anfetaminas y las catecolaminas, su acción sobre la dopamina beta oxidasa, y las interacciones con metabolitos involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia; c) la posibilidad de formación endógena de anfetamina a partir de sustancias normales, ya que se ha sugerido que la fisiopatología de las psicosis incluye la formación de compuestos alucinógenos a partir de sustancias normales como la bufotenina de la serotonina (23), la mecalina de la norepinefrina (21), el adrenocromo de la adrenalina (28), el 10-metixi harmalan de la melatonina (53), etc. Parece lógico pensar que el la sintomatología psicótica está mediada por la formación endógena de un neurotóxico, éste reproduzca fielmente la psicosis; d) existe la posibilidad de formación endógena de anfetamina o alguno de sus derivados en la esquizofrenia y otras psicosis. Esta opinión se ve respaldada por la evidencia de excitación debida a la nuez moscada que se sabe es efecto de la formación «in vivo» de una anfetamina a partir del principal alcaloide de la especie (56).

Los psicodislépticos es el tercer gran grupo de la clásica división que Delay y Deniker han hecho de los psicótropos (57). Dividen a éstos en alucinógenos u onirógenos, dalirógenos, estupefacientes y el alcohol y sus derivados. Este último grupo pertenecía, en la clasificación de Lewin, a los *inebriantia*, mientras que los estupefacientes constituyen los *euphorica* y los alucinógenos al grupo de los *phantastica*. Vamos ahora a ocuparnos de la psicocibina.

En las cuentas rendidas a la Academia de Ciencias de París, en 1958, Delay y colaboradores describieron por primera vez los efectos psicofisiológicos del hongo *psilocibe mexicano*, cuyo principio activo fue aislado por A. Hofmann y sus colaboradores. Entre 1933 y 1956 los etnomicólogos esposos Wasson realizaron varias expediciones a Huautla de Jiménez (Estado de Oaxaca), con el fin de recoger las muestras de los hongos empleados allí con fines de hechicería. Posteriormente estas muestras fueron estudiadas en París por el micólogo Heim. Este autor, junto con Brak, Ko-

bel, Hofmann y Calleux, en su reporte a la Academia de Ciencias el 3 de marzo de 1958 dice: «Hemos podido preparar por estos dos métodos una cantidad de materia de base suficiente para permitir la extracción del principio activo. Recordemos que hemos llegado a aislarlo seguidamente, tanto de los carpóforos como de los esclerotes del micelio bajo forma de dos sustancias. Una de ellas, que encierra la casi totalidad del poder de acción psicotrópico, es una sustancia cristalizada que hemos denominado 'psilocibina'. La otra, que hemos logrado aislar en pequeñísima cantidad, ha sido denominada 'psilocina'. La psilocibina caracterizada por los espectros ultravioleta de infrarrojo, por una reacción de Keller de color violeta y por su tenor en fósforo, da después de la ingestión la misma acción psicotrópica que los hongos mismos. La psilocina, sustancia emparentada con la psilocibina, se distingue de ella por su espectro ultravioleta y por su reacción de Keller de color azul puro.»

El investigador que más se ha ocupado en México de los efectos psicodislépticos de la psilocibina es el profesor Nieto (59), con el que hemos tenido oportunidad de producir gran cantidad de psicosis experimentales. Uno de nosotros ha reportado incluso su propia autoexperiencia (60). Los efectos de la psilocibina en sujetos normales pueden resumirse de la siguiente manera (59): «En general, las alteraciones observadas por nosotros se corresponden ampliamente con las que observamos administrando los hongos y coinciden con las descripciones que han sido hechas por Delay y colaboradores. En la esfera somática lo que llama más la atención, a semejanza de lo que ocurre con el L. S. D.-25, es la dilatación pupilar que se observa en la mayor parte de los casos. Solamente en uno hemos observado miosis. Puede presentarse dilatación pupilar sin que haya trastornos psíquicos, pero es lo menos frecuente. La psilocibina determina también con bastante frecuencia congestión de la cara y de las conjuntivas, un hecho que no suele observarse con el L. S. D.-25. Es muy frecuente la sensación de astenia. Los reflejos osteotendinosos se exaltan en la mayor parte de los casos. El ritmo del pulso se hace algo más lento en general, y la presión arterial desciende también discretamente. En ocasiones se observan somnolencia, vértigos, algún trastorno digestivo, sensación de frío, sudoración de manos y parestias. En general no hay otras perturbaciones somáticas notables.

Los trastornos de la esfera psíquica abarcan las alteraciones en la percepción, en el pensamiento, en el estado emocional y en la integración del yo. En el campo de la percepción se presentan también aquí alteraciones visuales, análogas a las que se observan con el L. S. D.-25, y que consisten en la visión de imágenes coloreadas, poco integradas

y cambiantes, sobre todo con los ojos cerrados en la oscuridad. Al comienzo el trastorno tiene los caracteres de las ilusiones ópticas, pudiendo transformarse después en fenómenos de naturaleza alucinatoria. En este aspecto no encontramos diferencias fundamentales respecto del L. S. D.-25. Alucinaciones auditivas no hemos observado en ningún caso, pero frecuentemente aumenta la sensibilidad para los ruidos, y éstos se perciben diferentes. Se observan también ocasionalmente sinestesias audiovisuales. En algunos casos ha habido sensación vertiginosa con incapacidad relativa para la marcha. Hemos observado también en algunos casos dinestesias gustativas. La percepción del espacio resulta alterada en la mayor parte de los casos, con las distorsiones típicas que se observan tan frecuentemente con el L. S. D.-25. Más o menos simultáneamente se presentan alteraciones en la esfera del pensamiento, de las cuales la que suele ser más constante es la perturbación de la atención. Es casi constante la dificultad para concentrar el pensamiento, y aunque pueden dirigir la atención ante un estímulo, se desvía fácilmente. El curso del pensamiento se dispersa con facilidad. En ocasiones se observa tendencia al ensimismamiento y en otras a la locuacidad. Algunas veces hemos llegado a observar una aceleración próxima a la fuga de ideas. Pero esto no es frecuente. Lo mismo que con el LSD-25, hemos comprobado con la psilocibina que, sobre todo en las fases avanzadas de la intoxicación, se observa con frecuencia tendencia a las interpretaciones delirantes. Los sujetos desconfiaban mucho de las personas que los rodean, interpretan gestos, actitudes o situaciones, confiriéndoles una significación especial que desarrolla formaciones francamente paranoides. Sin embargo, en este sentido quizá pudiéramos señalar que las concepciones delirantes nos parece que han sido bastante menos frecuentes con la psilocibina que con el L. S. D.-25. Quizá esta diferencia, si se confirma con seguridad, tuviera alguna trascendencia en relación con su posible terapéutica.

En la esfera de la afectividad hemos observado con una gran frecuencia que la psilocibina desarrolla euforia, quizá en un mayor número de casos que el L. S. D.-25. Si este dato se confirma suficientemente, así como el que acabamos de mencionar referente a la menor tendencia a producir interpretaciones delirantes, podría ofrecer algunas perspectivas en cuanto a su utilización terapéutica. Sin embargo, se observan también con la psilocibina oscilaciones en el estado de ánimo, que cambia de la euforia a la angustia, como acontece con el L. S. D.-25. Pero hemos tenido en nuestros experimentos algunos sujetos que han reaccionado exclusivamente con euforia y con muy escasos brotes de angustia.

La mayor parte de los sujetos de experimentación han presentado sensación de extrañeza, notando alteración del yo. Todos, sin excepción, han hablado de "sentirse más o menos raros", indicando un grado mayor o menor de despersonalización. No obstante, tenemos la impresión de que la alteración del yo es menos marcada con la psiclobina que con el L. S. D.-25. Algunos sujetos han manifestado la misma sensación de irrealidad que es característica para este tipo de drogas. Pero en conjunto la hemos encontrado menos frecuentemente en este grupo de experimentos. Y como hemos señalado, aun sintiendo cierta sensación de irrealidad, los sujetos se muestran joviales y eufóricos.

La psiclobina determina también una alteración en la mención del tiempo semejante a la observada con las otras drogas. En general se sienten incapaces para calcular el tiempo transcurrido. Muchas veces no se expresa esto espontáneamente y hay que preguntar específicamente a los sujetos. Cuando se les plantea la pregunta, generalmente manifiestan que no les interesa calcular el tiempo. Pero si se insiste hacen cálculos en los que se evidencia que tienen la sensación de haber transcurrido mucho más tiempo de lo que realmente es.

«En resumen, el patrón general de alteraciones psíquicas que se observa con la psiclobina no se diferencia en lo esencial del que presentan la mescafina y el L. S. D.-25. Es posible, sin embargo, que determine más frecuentemente euforia y menos trastornos del yo que las otras sustancias. Pero esto sólo se podría afirmar con seguridad a base de un material mucho más extenso» (58).

Pese a las discusiones inacabables que han surgido sobre la diferencia o la identidad de estos cuadros con los accesos psicóticos de tipo esquizofrénico no queremos insistir. Queda claro que estamos en posibilidad actualmente de alterar por medios químicos los procesos mentales y el funcionamiento psicofisiológico general de manera semejante a como lo hace una enfermedad mental. Aprovechando algunas de estas alteraciones, en particular la desinhibición que sufre el paciente, se ha intentado utilizarlas en psicoterapia (61). La verdad es que este aspecto de su utilización está todavía en plena fase experimental.

Queremos ahora ocuparnos de lo que podríamos considerar la producción de psicosis experimentales por medios físicos. Nos referimos a lo que se ha dado en llamar experiencias de aislamiento sensorial o privación sensorial y perceptiva (Escolar empleó esta traducción en el artículo de Zubeck citado en la bibliografía).

Con el objeto de ampliar los conocimientos sobre los mecanismos de las alteraciones observadas en sujetos sometidos a condiciones ambientales monótonas, Hebb, en 1951, realizó las primeras ex-

periencias de aislamiento sensorial. Sus resultados, bastante definitivos, consistieron en la producción de alucinaciones, ilusiones, distorsiones de la imagen corporal y otras alteraciones mentales. Los procedimientos de aislamiento desarrollados a partir de entonces se pueden englobar en los de privación sensorial y privación perceptiva. Entre los primeros se encuentran los de aislamiento completo llegando a la inmersión en agua, y los segundos pretenden mantener el nivel de estimulación dentro de límites normales reduciendo selectivamente la estimulación sensorial significativa. Se han introducido muchas variables a estos métodos básicos.

Las observaciones de Hebb, Lilly y otros pioneros no han podido verificarse completamente en estudios más amplios y controlados. Algunas alucinaciones visuales de carácter simple se presentan en menos del 20 por 100 de los sujetos sometidos a aislamiento prolongado. La diferencia entre los estudios recientes y los iniciales reside quizá en el nivel de control de dichos experimentos y de la sugestión de los voluntarios. Tampoco hay acuerdo completo sobre la capacidad perceptiva posterior al aislamiento, pero puede afirmarse que la coordinación visomotora (escritura, marcha sobre hielo, dibujo a través del espejo, etc.) se modifica de manera significativa. Según Zubeck, los trastornos de conducta son más frecuentes en el aislamiento sensorial que en el perceptivo y esto mismo sucede con el funcionamiento intelectual. La capacidad cognoscitiva es, de hecho, el área más afectada aunque ciertos efectos de ella se mantienen íntegros como la capacidad de memorizar, retener dígitos, etc. La percepción del dolor y la discriminación entre dos puntos parecen facilitarse en tales circunstancias experimentales.

La correlación de los cambios mentales posteriores a la privación con las alteraciones neurofisiológicas, no es problema fácil. Electroencefalográficamente parece haberse establecido una lentificación progresiva del trazo en las áreas parieto-occipitales proporcionada a la magnitud de las alteraciones psíquicas. Conviene recordar que la alteración más evidente del electroencefalograma de esquizofrénicos es precisamente esta lentificación de los ritmos parieto-occipitales con disminución del bloqueo del ritmo alfa.

Por otra parte, la lobectomía temporal en chimpancés evitaba los trastornos conductuales consecutivos a la privación sensorial y al efecto del L. S. D.-25, lo cual evidencia la participación del lóbulo temporal en la sintomatología atribuible al aislamiento.

Zubeck concluye su excelente revisión de estos aspectos con una breve recopilación de las teorías explicativas de los cambios observados en los siguientes términos: «Hay tres tipos generales de teorías (Fiske, 1961; Kubzansky, 1961): 1) Las

interpretaciones psicoanalíticamente orientadas que postulan cambios en las relaciones entre el funcionamiento del ego y del id (Rapaport, 1958), o un debilitamiento del ego por probar la realidad (Goldberger y Holt, 1958). 2) Teorías de naturaleza psicológica que atribuyen los efectos a la continua búsqueda por parte del organismo de orden y sentido dentro del ambiente perceptivo desorganizado (Freedman y Greenblatt, 1959), o que postulan una ruptura del proceso de evaluación por el cual los modelos y estrategias que se usan en la comunicación con el medio ambiente son vigilados y corregidos (Bruner, 1961). 3) Finalmente, las teorías neurofisiológicas enfatizan la función del sistema reticular activador a causa de su importancia en la atención, percepción y motivación. De acuerdo a esto, la disminución en el nivel y variabilidad de la estimulación sensorial al sistema reticular activador, vía fibras colaterales desde los sistemas sensoriales, perturba su relación normal con el resto del cerebro, produciendo de este modo efectos tanto fisiológicos como de conducta (Heron, 1961; Lindsay, 1961). Las teorías neurofisiológicas parecen ser las que más prometen, pero, como Hebb (1961) ha dicho, estamos aún en la búsqueda de una teoría adecuada de la privación de estímulos.»

En un artículo publicado en 1963, los doctores Ey y Barte recorren y compendian la historia y los métodos utilizados en las experiencias de aislamiento sensorial. Se basan para ello en el simposio que en 1958 se organizó en la Universidad de Harvard sobre este tema (62).

Las experiencias de aislamiento sensorial en sujetos normales se iniciaron a partir de 1954 por Hebb y colaboradores. Se utilizaron tres técnicas principales: la de Bexton, Heron y Scorr (1954), con un aislamiento incompleto; la de Lilly (1956), por inmersión bajo el agua, y el aislamiento en pulmón de acero (Mendelsohn, 1956). Estos experimentos permitieron establecer cierto paralelismo en cuanto a las alteraciones observadas, con las psicosis experimentales y psicodislépticas. Son muy frecuentes los trastornos de percepción, de orientación temporal (el tiempo transcurre más lentamente), los trastornos del esquema corporal y los fenómenos de despersonalización. Hay asimismo alteraciones en la esfera de la afectividad y modificaciones fisiológicas de carácter todavía no concluyente. Es curioso anotar el aumento de sugestionabilidad y susceptibilidad a la propaganda observada durante las experiencias. También fueron de interés las alteraciones en los resultados de «tests» intelectuales con una baja general de los puntajes.

Los voluntarios que se someten a estos experimentos suelen resistir algún tiempo para reclamar al cabo de algunas horas la suspensión de las condiciones aislantes. Ya mencionamos que éstas

consisten en evitar, hasta donde sea posible, cualquier estímulo sensorial significativo. El silencio absoluto es significativo mientras que la penumbra o un pequeño zumbido constante se vuelven rápidamente no significativos. Esta mención sirve para calibrar la enorme importancia de estas contribuciones experimentales.

Fueron sometidos también a aislamiento sensorial algunos enfermos mentales y, en general, como ocurre con los psicodislépticos, hay una cierta tolerancia y en algunos casos (hebefrénicos) hay incluso delectación durante la experiencia. No faltaron autores que señalaron las posibilidades terapéuticas de estos métodos.

Vernon se ocupó de este problema en el Departamento de Psicología de la Universidad de Princeton y publicó un resumen de sus hallazgos en la revista inglesa *Science Journal* (63). Estas investigaciones le parecen útiles para los vuelos espaciales, los lavados de cerebro, la exploración oceánica y, claro está, para la enseñanza. Señala sus diferencias con los resultados del equipo de la Universidad de McGill dirigidos por Hebb. Entre otras, Vernon se encontró una gran frecuencia de alucinaciones en sus sujetos de experimentación.

En el recinto de experimentación se había colocado un timbre que el voluntario podía oprimir cuando quisiera interrumpir la experiencia por cualquier motivo. Uno de ellos lo hizo porque tuvo la sensación de que estaba quedándose ciego. Como se encontraba en la obscuridad no podía comprobar lo falso o lo verdadero de su suposición; la única manera de hacerlo era salir del recinto. Otros sujetos tuvieron también temores similares, pero recurrieron a trucos como el de golpearse ligeramente los globos oculares para recibir los pequeños destellos que se producen normalmente bajo estas condiciones. Otra de las suspensiones se debió a un fuerte dolor de cabeza. Hubo otros casos en que se presentaron diferentes malestares, pero que no originaron la suspensión de la experiencia.

Algunos de los hallazgos fundamentales en la experiencia de Vernon son los siguientes: los sujetos que tenían alguna tarea resisten mejor el aislamiento. Para combatir el aburrimiento muchos de los sujetos inventan una de estas tareas que generalmente es de tipo repetitivo. Existía en la cámara experimental un pequeño dispositivo de estimulación visual neutra que los sujetos podían accionar a voluntad. Aquellos que lo utilizaron más veces y durante más tiempo el primer día del experimento no lo completaron hasta el final, mientras que aquellos que recurrieron muchas menos veces a este recurso acabaron el experimento. Además de todo esto, la estimación que cada uno de ellos hizo del número de veces que había recurrido a la caja visual era errónea: un

sujeto dijo que la había utilizado cinco veces cuando en realidad lo había hecho treinta y dos. Se le ocurre a uno en seguida pensar que este sistema de la «caja visual» podría utilizarse en enseñanza, sustituyendo el material neutro por material educativo de cualquier tipo. Esta variante, que separamos, no se ha estudiado.

IV. Notas finales.

Queremos hacer hincapié en tres aspectos fundamentales:

— La investigación psiquiátrica empleando el método experimental no es tan reciente como muchos creen. Hemos intentado en esta breve revisión recordar algunas de las aportaciones de investigadores que ya hace tiempo entrevieron este camino hacia la dilucidación de la etiología de los trastornos mentales. El movimiento pendular que puede observarse no sólo en la psiquiatría, sino en la medicina en general, entre una postura que podríamos llamar somatogénica y una serie de concepciones unitarias que denominaremos espirituales, ha retrasado mucho la solución definitiva del enigma que constituye el origen de los trastornos mentales.

— Es precisamente éste el segundo aspecto que quisiéramos enfatizar. La especulación no ha conducido, en lo que se refiere a la psiquiatría, a ningún hallazgo trascendental y, sobre todo, con aplicación práctica. Quizá el ejemplo más llamativo sea el experimento de Pitts que hemos reportado más arriba. La angustia ha sido, es y será tema de discusión constante; no había hasta ahora ningún dato objetivo y en el terreno fisiológico como el que ha aportado esa experiencia. Seguramente que esto abrirá posibilidades terapéuticas. Se habrá cerrado así el círculo clásico del método científico que ha permitido, desde antiguo, el progreso de la medicina.

— El último punto que queremos tocar es la necesidad urgente de incrementar este campo de la psiquiatría. Algunos países tienen ya departamentos especializados en psiquiatría experimental y urge que en México entendamos que esta es una de las vías fundamentales para resolver los problemas, todavía muy numerosos, que plantea la psiquiatría clínica.

Bibliografía.

1. Piéron, H.: Vocabulaire de la Psychologie. Presses Universitaires de France. Paris, 1963.
2. Nieto, D.: Psiquiatría. Desarrollo histórico y corrientes actuales. México, 1961.
3. Jaspers, K.: Psicopatología General. Traducción de la 3.ª edición alemana por el Dr. Roberto O. Saubidó y Diego A. Santillán. 3.ª edición. Buenos Aires, 1963.
4. Krapelin, D.: One hundred years of Psychiatry. Philosophical Library, New York, 1962.
5. Eysenck, H. J.: Psychology and the foundations of Psychiatry. Institute of Psychiatry, London, 1955.
6. Eysenck, H. J.: Handbook of abnormal Psychology. Pitman Medical Publishing Co., Ltd. London, 1960.
7. Harder, A.: Psychopharmacology. Edit. por C. R. B. Joyce. Tavistock Publications. J. B. Lippincott Co. Philadelphia & Toronto, 1968.
8. Delsy, J. y Pichot, P.: Abrégé de Psychologie. Masson & Cie. Editours, Paris, 1964.
9. Coeher, J.: Les Névrozes expérimentales de la psychologie animale et la pathologie humaine. Editions du sanil. Paris, 1968.
10. Baruk, H.: La psychopathologie expérimentale. Presses Universitaires de France, 1964.
11. Kurtalin, I. Y.: La concepción pauloviana de las neurosis experimentales base de la psicopatología de los animales. En: Psiquiatría animal. Brion A. S. y E. H. (Ed.), Siglo XXI. Editores, S. A., 228-237, 1968.
12. Masserman, J. M.: Behaviour and neurosis. The University of Chicago Press, 1943.
13. Celn, J.: Le problème des neuroses expérimentales. Desdeñe del Brower. París-Bruxes, p. 74, 1959.
14. Pitts, F. N. y Mc Clure, J. M.: Lactate metabolism in anxiety neuroses. New England Journal of Medicine, 277: 1,329-1,330, December, 1967.
15. Hooley, R.: Neuroses and the sense of time. Hallucinogens. En: Three Hundred years in Psychiatry. Oxford University Press, 1963.
16. Moreau (de Tours): Du hashish et l'alienation mentale. París, 1845.
17. Bell, D. B.: «Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia». Brit. J. Psychiat. 3: 701-707, 1965.
18. Connell, P. M.: Amphetamine psychosis. London, Oxford University Press. Maudsley Monographs, 5, 1958.
19. Diaz, J. L. y F. Antón-Tay: Excreción urinaria de amfetamina en algunos trastornos mentales. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría. Méx. 7: 67-72, 1966.
20. Hampton, W. H.: Observed psychiatric reactions following use of amphetamine and amphetamine-like substances. Bull. New York Acad. Med. 37: 167-175, 1961.
21. Smithies, J. R.: Schizophrenia. Chemistry, Metabolism and treatment. Charles C. Thomas, Springfield, Ill, USA, 1963.
22. Weiner, I. B.: Differential Diagnosis of Amphetamine. Psychiat. Quart. 38: 707-716, 1964.
23. Woolley, D. W.: The Biochemical Basis of Psychoses. J. Wiley and sons, 1962.
24. As-savold, F.: Paranoid incidents, delirium and amphetamine. J. A. M. A. 170: 1,453, 1959.
25. Brainer, C.: Appetite suppressing drugs as an etiologic factor in mental illness. Psychosomatic 4: 327-337, 1963.
26. Delsy, J. P., Pichot, Th., Lamperiere, R. Sadoun: Psychoses Pseudo-amphetaminiques. Ann. med. psychol. 112: 11, 51, 1954.
27. Herman, H., S. H. Nagler: Psychoses due to amphetamine. J. Nerv. Ment. Dis. 120: 268, 1954.
28. Hoffer, A.: The chemical basis of clinical psychiatry, Charles C. Thomas, 1960.
29. Carilla, H. H.: Differential effects of amphetamine of food and water intake in rats with lateral hypothalamic lesions. J. Comp. Physiol. Psychol. 58: 47-54, 1964.
30. Hiebel, H., M. Bouvalet, P. Mau, P. Desai: Analyse neurophysiologique de l'action centrale de la d-amphetamine. Semaine hôp. Paris 30: 1-5, 1954.
31. Krichevskaya, E. E.: Decrements in avoidance behavior following methylthalamia tractotomy in rats and subsequent recovery with d-amphetamine. J. Comp. Physiol. Psychol. 60: 31-35, 1965.
32. Modell, W., A. E. Hauser: Failure of dextroamphetamine to influence eating and sleeping patterns in obese schizophrenic patients. J. A. M. A. 193: 275-278, 1965.
33. Bergio, C., V. G. Lenzi: Azione di alcuni farmaci sul tracciato elettrico cerebrale e sul comportamento del coniglio decortico. Arch. Internat. Pharmacod. 125: 65-82, 1960.
34. Stein, L.: Self stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine. Fed. Proc. 23: 838-850, 1964.
35. Wess, B., V. C. Laties: Effects of amphetamine, Chlorpromazine and Pentobarbital on Behavioral Thermoregulation. J. Pharm. Exper. Ther. 140: 1-7, 1963.

36. Bradley, P. B., B. J. Key: The effects of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation at reticular formation in the brain. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 10: 97-110, 1959.
37. Rinaldi, F., H. E. Himwich: Drugs affecting psychotic behavior and function of mesolimbic activating system. *Dis. Nerv. Sys.* 16: 133, 1955.
38. Nieto, D.: Bioquímica de la esquizofrenia. *Neurol. Neurocir. Psiquiat. Méx.* 1: 19-32, 1960.
39. Axelrod, J., L. G. Whitby, G. Hertling: Effects of psychotropic drugs on the uptake of 3-norepinephrine by tissues. *Science* 133: 383-384, 1961.
40. Smith, G. B.: Effects of d-amphetamine on brain amine content and locomotor activity of mice. *J. Pharm. Exper. Ther.* 147: 96-102, 1965.
41. Goldstein, M., J. T. Contreras: Studies on inhibition, 3,4-dihydroxyphenylethylamine (dopamine) beta oxidase in vitro. *Experientia* 17: 267-268, 1961.
42. Spooner, C. E., D. B. Taylor, W. O.: Drug induced alterations of amphetamine response in chicks. *Fed. Proc.* 23: 455, 1964.
43. Katy, B. S.: Biochemistry and Mental Function. *Nature* 208: 1,252-1,257, 1965.
44. Friedhoff, A. J., E. Van Winkle: A biochemical approach to the study of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 121: 1,054-1,058, 1965.
45. Allain, P., J. Van Den Driessche: Influence de l'amphetamine sur les reacciones tensionelles mictónicas. *Thérapie* 19: 1,867-1,874, 1964.
46. Laterrier, F., H. Laborit: Essai d'interprétation du mécanisme d'action métabolique de l'amphetamine dextrogiro. *Revue Agrosologique* 2: 163-170, 1964.
47. Ricci, G. F., L. Zampero: Electrooculographic correlates of avoidance conditioning in the monkey and their modifications with atropine and amphetamine. In: *Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention*. Mikelson M. Y., Longo, V. G., Votava L. (Editores). Pergamon Press, 289-285, 1965.
48. Spooner, G. E., R. S. Mitchell, M. Prinzmetal: Evidence for a direction of monoamines on the chick's Central Nervous System. *Experientia* 21: 256-258, 1965.
49. Aboud, L. G., J. H. Biel: Anticholinergic psychotomimetic agents. En: *Internal review of Neurobiology*; Pfeiffer C. C. y Smithies J. (Editores). New York Academic Press, 4: 217-273, 1962.
50. Innes, I. R.: Action of dexanphetamine on 5-hydroxytryptamine receptors. *Brit. J. Pharm. Chemot.* 21: 427-435, 1963.
51. Lavery, R., D. F. Sharnas: Modification by drugs of the metabolism of 3,4-dihydroxyphenylethylamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the brain. *Brit. J. Pharm. Chem.* 24: 759-772, 1965.
52. Schmitz, H., H. Schmitt: Interrelations between amphetamine and Harmia alkaloids. *Nature* 203: 873-879, 1964.
53. Mc Isaac, W. M.: A biochemical concept of mental disease. *Postgrad. Med.* 30: 111, 1961.
54. Shulgin, A. T.: Psychotomimetic amphetamines. *Methoxy-3,4-dialoxyamphetamines*. *Experientia* 20: 366-367, 1964.
55. Diaz, J. L.: Aspectos clínicos y metabólicos de la psicosis por anfetamina. *Neurol. Neurocir. Psiquiat. México* 7: 183-186, 1966.
56. Shulgin, A. T.: Possible implication of Myristicin as a psychotropic substance. *Nature* 210: 380-384, 1966.
57. Delay, J. y Deniker, P.: *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les Nouveaux médicaments psychotropes*. Masson et Cie. Paris, 1961.
58. Pérez de Francisco, C.: Psicosis experimentales con psilocyбина y LSD-25. Tesis recepcional. UNAM. Fac. de Medicina, México, 1964.
59. Nieto, D.: Psicosis experimentales con Psilocyбина. *Neurol. Neurocir. y Psiquiat.* Vol. 3, núm. 4, 1962.
60. Pérez de Francisco, C.: Auto-experiencia con psilocyбина. *Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría*. Vol. 5, núm. 1, México, 1964.
61. Benati, J. C.: Medicamentos psychotropes et psychothérapie (suite). Les psychodysleptiques et la psychothérapie. L'omni-analyse. *Encyclopedie Médico-Chirurgicale*. Paris. *Psychiatrie* 5, 1965, 37820 A30, p. 1.
62. Ey, H., et Barts, H.: L'isolement sensoriel. *La Presse Médicale*. Tomo 71, núm. 34, pp. 1,675-1,678, 1963.
63. Vernon, J.: Sensory Deprivation. Reprinted from *Science Journal*. London, 1966. February, pages 57-61.