

# Neuroquímica de la conducta: Neurorreguladores y estados conductuales

por Jack D. Barchas Huda  
Akil, Glen R. Elliott, R. Bruce  
Holman y Stanley J.  
Watson.

Preparar una revisión general de la neuroquímica de la conducta es una experiencia sorprendente. Hace sólo dos décadas, no existía tal disciplina; sin embargo, hoy incluye temas que van desde aspectos bioquímicos de los mecanismos conductuales hasta las anormalidades neuroquímicas severas que tienen secuelas conductuales, incluyendo además trastornos psiquiátricos y retardos mentales. Este campo del conocimiento guarda relación con problemas de conducta a niveles de organización neuronal que abarcan desde redes nerviosas hasta procesos citoplasmáticos y nucleares; utiliza muchas disciplinas, incluyendo bioquímica, química analítica, neurofarmacología, neurofisiología, histología, neuroanatomía, fisiología psicológica y psiquiatría. La investigación básica ha mejorado nuestra comprensión de los aspectos bioquímicos de las funciones cerebrales, proporcionándonos nuevos conocimientos de determinados procesos conductuales básicos, estableciendo hipótesis verificables acerca de la causa de trastornos mentales graves, y proporcionándonos tratamientos farmacológicos efectivos para estas enfermedades. El campo de la neuroquímica de la conducta trata con un vasto rango de conductas y procesos neuronales relacionados.

<sup>1</sup> Traducido del artículo Behavioral Neurochemistry: Neuroregulators and Behavioral States, publicado en Science; 200: 964-973, 1978. Copyright 1978 by the American Association for the Advancement of Science. Con autorización de los autores y la revista Science.

Traducción del Dr. J. A. Roig; elaboración del manuscrito, Martha García, del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina.

Para los propósitos de este artículo, hemos decidido enfocar nuestro análisis a las relaciones existentes entre los neurorreguladores de los mamíferos con estados emocionales e impulsos instintivos. Es nuestro propósito demostrar las múltiples vías por las cuales se ha desarrollado la información relacionada con neurorreguladores; y cómo esto ha afectado conceptos generales, así como las formas de acercarse al problema de la neuroquímica de la conducta. Damos ejemplos de algunos problemas, sustancias e hipótesis que han recibido especial atención. Nosotros hemos de considerar algunos problemas clínicos que se han relacionado con los neurorreguladores. Algunos trabajos recientes que estudian sustancias de acción semejante a los opiáceos, que se encuentran dentro del cerebro, y que pueden funcionar como neurorreguladores se han considerado como un ejemplo del rápido avance dentro de este campo. Finalmente, haremos algunas consideraciones generales relacionadas con el problema del mantenimiento de la salud.

## Neurorreguladores: neurotransmisores y neuromoduladores

Una proposición subyacente en la neuroquímica de la conducta es que ciertas sustancias, los neurorreguladores, desempeñan un papel clave en la comunicación entre las células nerviosas. Estos compuestos se pueden subdividir en aquéllos que transportan información entre células nerviosas adyacentes (neurotransmisores), y aquéllos que amplifican o atenúan la actividad neuronal (neuromoduladores). La tabla 1 presenta una lista parcial de algunos de los compuestos que se sabe —o se supone— están presentes en el cerebro y pueden funcionar como neurorreguladores.<sup>1</sup> La idea

**Tabla 1. Criterios para establecer la identidad de un neuroregulador en el sistema nervioso central.**

### **Neurotransmisor**

La sustancia debe estar presente en los elementos presinápticos del tejido neuronal, posiblemente en una distribución no homogénea a través del cerebro.

Los precursores y las enzimas que las sintetizan deben estar presentes en la neurona, generalmente en cercana vecindad al sitio de su presueta acción.

La estimulación de los aferentes deberá liberar la sustancia en cantidades fisiológicas.

La aplicación directa de la sustancia a la sinapsis deberá producir respuestas que sean idénticas a aquéllas producidas por la estimulación de sus aferentes.

Deberá haber receptores específicos presentes, los cuales tienen interacción con la sustancia; y éstos deberán estar en vecindad cercana a las estructuras presinápticas.

La interacción de la sustancia con su receptor deberá inducir cambios en la permeabilidad de la membrana postsináptica que conduzcan a potenciales excitatorios o inhibitorios postsinápticos.

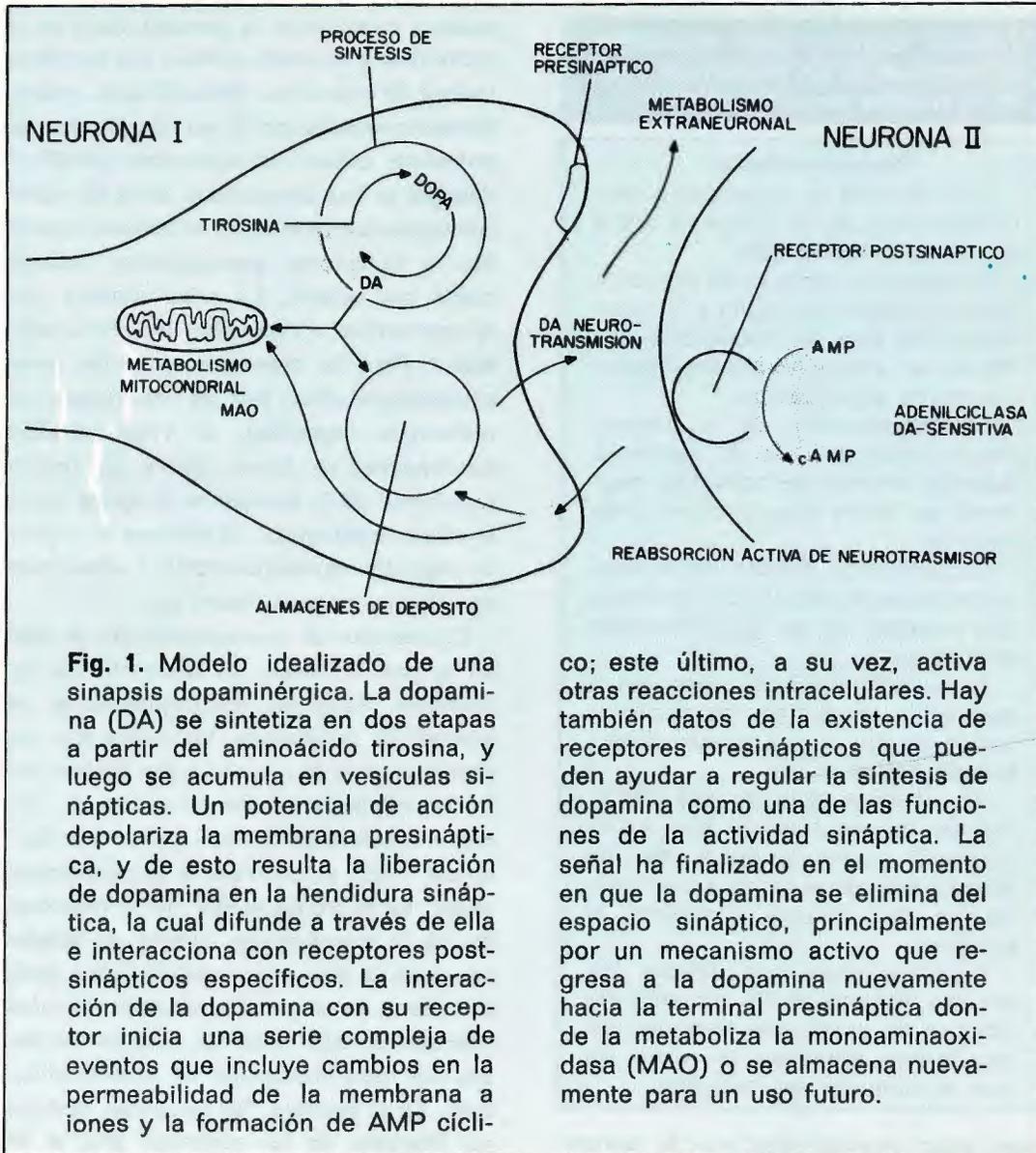
Deberán existir mecanismos de inactivación específica, los cuales detengan la interacción de la sustancia con su receptor en un marco razonable de tiempo, dentro de límites fisiológicos.

Deberá intervenir en sitios postsinápticos o mediante mecanismos de inactivación. El efecto de la estimulación de aferentes o de la aplicación directa de la sustancia deberá ser igualmente efectiva.

de que sustancias químicas tomen parte en la comunicación neuronal se ha acreditado a T.R. Elliott, un estudiante graduado de Cambridge, quien, en 1904, sugirió que la estimulación de los nervios autónomos periféricos podía liberar pequeñas cantidades de

una sustancia química produciendo efectos sobre órganos blanco.<sup>2</sup> Sin embargo, la demostración de Loewi en 1921 sobre la liberación de Vagusstoff producida por la estimulación vagal, dio la primera evidencia importante para la neurotransmisión química. Ese mismo año, Cannon y Uridil<sup>4</sup> describieron las propiedades de la "simpatina", una sustancia liberada por el hígado durante la estimulación de los nervios simpáticos. Estos compuestos, posteriormente identificados como acetilcolina y noradrenalina, respectivamente, fueron los dos primeros neurotransmisores a los que se dedicó una extensa investigación.

Las primeras sugerencias de que podrían existir neurotransmisores químicos en el sistema nervioso central, generalmente fueron descartadas sobre la base de que sólo los procesos eléctricos tenían la rapidez necesaria para la transferencia de señales.<sup>5</sup> Sin embargo, en los primeros años de la década de los 50s dos descubrimientos pusieron en claro que son más bien procesos químicos que eléctricos los que deben tomar parte en esta función.<sup>6</sup> Los resultados de los estudios con microelectrodos de células únicas<sup>7</sup> y la aplicación intrafónica de sustancias en las neuronas<sup>8</sup> fueron irreconciliables con la hipótesis de uniones puramente eléctricas. Por otra parte, después del descubrimiento por Von Euler<sup>9</sup> de la noradrenalina, Vogt<sup>10</sup> demostró que esta sustancia y la adrenalina estaban relacionadas con funciones cerebrales, y también que sus niveles podían cambiar por acción de drogas y estados fisiológicos. Desde estos trabajos iniciales, nuestra información sobre la neuroquímica del SNC se ha ampliado rápidamente en los pasados 20 años. Sin embargo, la mayor parte de nuestros conceptos sobre la liberación de neurotransmisores descansa fundamentalmente sobre la información obtenida del sistema nervioso periférico, el cual tiene la ventaja de ser relativamente accesible y homogéneo. El criterio por el cual un compuesto se clasifica como neurotransmisor se presenta en la tabla 1.<sup>11</sup> En el SNC, los mecanismos químicos y anatómicos de for-



**Fig. 1.** Modelo idealizado de una sinapsis dopaminérgica. La dopamina (DA) se sintetiza en dos etapas a partir del aminoácido tirosina, y luego se acumula en vesículas sinápticas. Un potencial de acción depolariza la membrana presináptica, y de esto resulta la liberación de dopamina en la hendidura sináptica, la cual difunde a través de ella e interacciona con receptores postsinápticos específicos. La interacción de la dopamina con su receptor inicia una serie compleja de eventos que incluye cambios en la permeabilidad de la membrana a iones y la formación de AMP cíclico; este último, a su vez, activa otras reacciones intracelulares. Hay también datos de la existencia de receptores presinápticos que pueden ayudar a regular la síntesis de dopamina como una de las funciones de la actividad sináptica. La señal ha finalizado en el momento en que la dopamina se elimina del espacio sináptico, principalmente por un mecanismo activo que regresa a la dopamina nuevamente hacia la terminal presináptica donde la metaboliza la monoaminoxidasa (MAO) o se almacena nuevamente para un uso futuro.

co; este último, a su vez, activa otras reacciones intracelulares. Hay también datos de la existencia de receptores presinápticos que pueden ayudar a regular la síntesis de dopamina como una de las funciones de la actividad sináptica. La señal ha finalizado en el momento en que la dopamina se elimina del espacio sináptico, principalmente por un mecanismo activo que regresa a la dopamina nuevamente hacia la terminal presináptica donde la metaboliza la monoaminoxidasa (MAO) o se almacena nuevamente para un uso futuro.

mación, liberación, reabsorción, destrucción enzimática, y efectos sobre receptores pre y postsinápticos en el cerebro se han demostrado más claramente para el sistema de las catecolaminas.<sup>82</sup> Sin embargo, aun para las catecolaminas, todavía tenemos que demostrar que todos los criterios para un neurotransmisor se encuentran satisfechos.

La Fig. 1 es una representación idealizada del modelo actualmente conocido de una sinapsis dopaminérgica. Un breve análisis de este modelo ayudará a definir conceptos conocidos de un neurotransmisor químico, y a resumir nuestro presente estado de co-

nocimientos. La dopamina se sintetiza en dos etapas enzimáticas a partir del aminoácido tirosina. La primera enzima, tirosina hidroxilasa, solamente presente en neuronas catecolaminérgicas, es la responsable de la etapa que limita la velocidad de la reacción; la segunda, la dopadecarboxilasa, es ubicua y cataliza la decarboxilación de varios aminoácidos importantes. Nosotros hemos indicado que este proceso ocurre en un conjunto o agrupamiento de síntesis; sin embargo, el ambiente físico real en el cual la reacción ocurre aún no es claro. Estructuras presinápticas llamadas vesículas o grá-

**Tabla 2. Criterios para establecer la identidad de un neuroregulador en el sistema nervioso central.**

#### **Neuromodulador**

La sustancia no actúa como neurotransmisor, es decir que no actúa en forma transináptica.

La sustancia debe estar presente en los líquidos fisiológicos, y tener acceso al sitio de modulación potencial en concentraciones fisiológicamente significativas.

Las alteraciones en la concentración endógena de la sustancia deberán afectar la actividad neuronal en forma consistente y predecible.

La aplicación directa de la sustancia deberá reproducir el efecto del aumento de su concentración endógena.

La sustancia deberá tener uno o más sitios específicos de acción a través de los cuales pueda alterar la actividad neuronal.

Se deberán conocer los mecanismos de inactivación que expliquen el curso temporal de los efectos cuando aumenta su concentración por causas endógena o exógena.

Modificaciones que alteren los efectos neuronales del aumento endógeno de sustancias deberán ser igualmente efectivas en caso de que el aumento sea exógeno.

nulos están especializadas para la reabsorción y almacenamiento de la dopamina, y se piensa que estén relacionadas con su liberación en la hendidura sináptica. A través de ciertos mecanismos aún poco comprendidos, la depolarización de la membrana presináptica por acción de un potencial, produce la liberación de dopamina en la hendidura sináptica, desde donde difunde a través de ella hasta el receptor postsináptico. Los transmisores parecen tener interacción con receptores en un arreglo de tipo "llave-cerradura"; ya sea para facilitar o inhibir la acción de una segunda neurona. Se piensa que la dopamina induce un cambio en la conformación del receptor, el cual

produce cambios en la permeabilidad de la membrana a los iones, e inicia una completa cadena de reacciones intracelulares, probablemente medidas por la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMP).<sup>13</sup> Aunque se han demostrado sitios de unión con dopamina en el SNC, su relación específica a receptores postsinápticos todavía queda por aclarar. La señal termina por la destrucción o remoción del neurotransmisor. Para la dopamina y varios otros neurotransmisores, hay un mecanismo de reabsorción específico, el cual transfiere nuevamente, en forma activa, al neurotransmisor de la hendidura sináptica hacia la célula presináptica. El transmisor se puede degradar enzimáticamente o almacenar en vesículas para su futuro uso.

El concepto de neuromodulación es nuevo y, por lo tanto, su desarrollo es incompleto. Surge del descubrimiento de un número de compuestos, los cuales son importantes para la comunicación general entre las células, pero que no actúan de una manera transináptica, sino similar a la hormonal.<sup>14</sup> Así, en contraste a un neurotransmisor, un neuromodulador no es responsable de la transferencia directa de señales nerviosas de elementos presinápticos a postsinápticos; en vez de ello, altera la actividad neuronal de otras maneras. Hay por lo menos dos tipos potenciales de neuromodulación. En el primero, las sustancias podrían ser liberadas de las neuronas, glia, o de células secretoras verdaderas para amplificar o atenuar —esto es, establecer el "tono"— de la actividad sináptica local, alterando la efectividad de un neurotransmisor. De manera diferente a un neurotransmisor, un neuromodulador no necesita tener receptores específicos; en su lugar, podría afectar la síntesis del neurotransmisor, su liberación, su interacción con receptores, su reabsorción o su metabolismo. Los glucocorticoides adrenales, neuromoduladores de origen periférico, son una buena ilustración de uno de tales efectos; estos corticosteroides influyen el nivel básico de la hidroxilasa tirosina en el cerebro, el cual a su vez afec-

ta la actividad de las neuronas catecolaminérgicas.<sup>15</sup> En contraste con estos efectos indirectos mediante acciones sobre un neurotransmisor, un neuromodulador podría ser liberado ya sea dentro del cerebro, o en otras partes del cuerpo, para actuar directamente sobre un gran número de neuronas a cierta distancia del lugar de liberación. Potencialmente, ese efecto podría ser bastante duradero, ayudando a controlar ya sea la actividad básica o la respuesta a otras entradas neuronales. La tabla 2 presenta un grupo preliminar de criterios para los neuromoduladores.

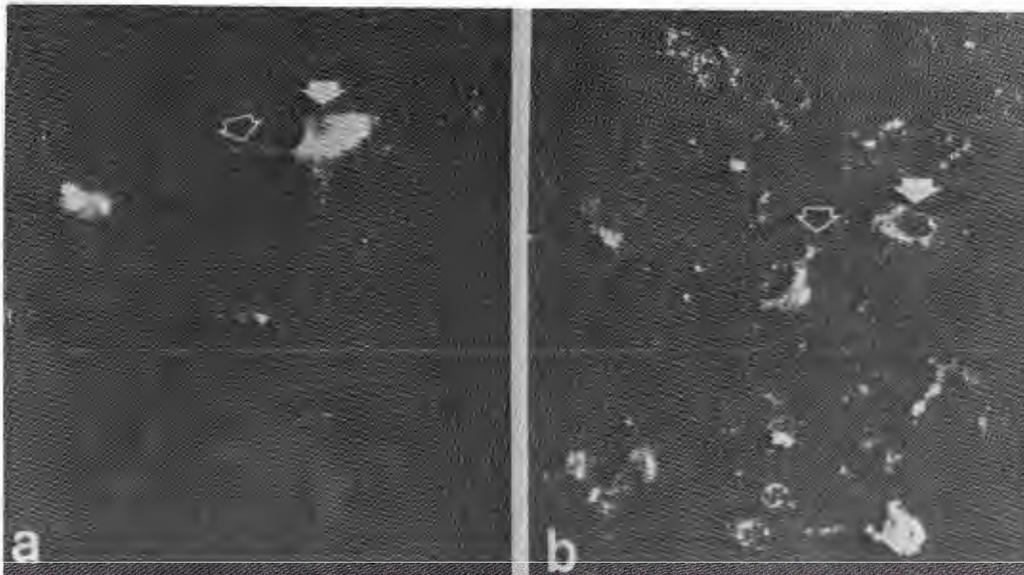
Un grupo de sustancias aparentemente diversas, los neuroreguladores tienen un papel en común que es actuar en los procesos de comunicación entre neuronas. A este respecto, difieren de sustancias tales como la glucosa y el oxígeno, las cuales están relacionadas primariamente con el mantenimiento metabólico de las células. También difieren del mensajero secundario, como el AMP cíclico y el monofosfato de guanosina cíclico (GMP), que ayudan a traducir señales de neurotransmisores o neuromoduladores en procesos metabólicos.<sup>13</sup> Sólo recientemente se ha visto que muchos neuroreguladores en el cerebro no satisfacen el criterio para neurotransmisores, y estamos apenas comenzando a explorar la importancia potencial de los neuromoduladores. Aún no sabemos si una célula única puede secretar a la vez un neurotransmisor y un neuromodulador, o más de una sustancia en cada categoría.<sup>16</sup> Además, necesitamos determinar si una sustancia dada puede desempeñar más de una función en el cerebro. Afortunadamente, al explorar estos difíciles o importantes problemas, disponemos de varias técnicas poderosas que han permitido ya estudiar la interrelación de varios neuroreguladores con la conducta y con desórdenes psiquiátricos.

#### Adelantos en el estudio de los neuroreguladores

Hace sólo unas pocas décadas, la mayor parte de los estudios de neuroreguladores

descansaban sobre bioensayos. Aunque algunos de estos ensayos rivalizan en especificidad y sensibilidad con las más modernas técnicas, pueden ser complejos e impredecibles; además, también requieren de una actividad biológica específica para cada sustancia. La introducción de los análisis espectrofotométrico y espectrofotofluométrico permitió una medición rápida y reproducible de gran variedad de sustancias importantes. Sin embargo, a menudo, son necesarios procedimientos de separación para eliminar interferencias entre sustancias con propiedades del espectro similares. Además, su sensibilidad no siempre es satisfactoria. Los análisis por cromatografía de gas suelen ser sensibles, pero les puede faltar especificidad, particularmente con muestras biológicas complejas.<sup>18</sup> Además de las técnicas existentes, tres adelantos relativamente nuevos han hecho posible análisis específicos y sensibles para virtualmente cualquier sustancia. Los análisis radioenzimáticos utilizan una serie de reacciones enzimáticas para agregar una marca radiactiva específica en la sustancia estudiada; la cuantificación depende de la comparación entre la radiactividad de la muestra y la de los patrones conocidos.<sup>19</sup> Los análisis radioinmunológicos requieren el desarrollo de anticuerpos específicos a la sustancia que se investiga; se pueden usar varias técnicas para determinar la cantidad de antígeno-anticuerpo formado en la muestra.<sup>20</sup> Finalmente, la espectrografía de masa y la fragmentografía dependen del reconocimiento de fragmentos moleculares característicos de la sustancia; en particular cuando se combina con cromatografía de gas líquido o cromatografía líquida a alta presión, esta técnica puede permitir identificar y analizar gran número de sustancias a bajas concentraciones.<sup>21</sup>

Procedimientos neuroanatómicos mejorados también han ayudado a descubrir funciones fisiológicas e interacciones de los sistemas neuroreguladores más importantes. Los estudios histoquímicos iniciales se restringían a sustancias para las cuales po-



**Fig. 2.** Visualización histológica e inmunofluorescente de células catecolaminérgicas y células  $\beta$ -endorfina en el cerebro de rata. (a) Células conteniendo catecolamina de la región sub-ceruleus del bulbo y de la protuberancia (X450). Las flechas negras indican el núcleo dentro de un citoplasma homogéneamente fluorescente y que se prolonga en tres procesos (flechas blancas). El cerebro de una rata no tratada fue

preparado por condensación de ácido gliocíclico.<sup>81</sup> (b) Células inmunoreactivas a la  $\beta$ -endorfina en la región del periacueducto del hipotálamo. Las flechas negras indican un núcleo no teñido; las flechas blancas prolongaciones racimosas del cuerpo celular. La rata fue tratada con 0.05 mg de colchicina por vía intraventricular 48 horas antes de que se hiciera la preparación para inmunofluorescencia.<sup>82</sup>

dían inducirse patrones espectrales únicos (Fig. 2a.).<sup>22,23</sup> Los mapas anatómicos resultantes para la dopamina, noradrenalina y serotonina han proporcionado nuevos conocimientos muy valiosos sobre sus funciones potenciales e interacciones. Más recientemente, la introducción de métodos inmunológicos ha permitido visualizar muchas sustancias nuevas y enzimas importantes (Fig. 2b).<sup>24</sup> Otra técnica anatómica poderosa ha sido el uso de microelectrodos y micropipetas para registrar la actividad de células únicas o grupos de células y observar su respuesta ante la aplicación de neuroreguladores o agentes farmacológicos.<sup>7,8,25</sup> En manos de investigadores hábiles, tales técnicas han permitido separar los componentes de complejos sistemas de interacción. Por ejemplo, nuestro conocimiento común de los efectos del ácido lisérgico (LSD) y de otros alucinógenos in-

dólicos sobre los sistemas serotoninérgicos, descansa en gran parte sobre la diferenciación entre los efectos pre y postsináptico de estas drogas.<sup>26</sup>

Varios hallazgos en el campo general de la bioquímica también han influido sobre el concepto de los problemas en neuroquímica. Por ejemplo, aunque la formación de catecolaminas sólo implica unas pocas enzimas, su regulación es sumamente complicada, con algunas etapas afectadas por retroalimentación inhibitoria y otras influidas por activadores o inhibidores endógenos. La primera etapa limitante de la velocidad de formación incluye la tirosina hidroxilasa que puede responder tanto al "stress" como a la activación neuronal. En el "stress" crónico, en un tiempo determinado hay un aumento en el número de moléculas enzimáticas; por lo tanto, así mejora la capacidad para formar catecolami-

nas. Sin embargo, con la activación de corto término, puede haber un aumento geométrico en la actividad de la enzima, sin cambio concomitante en el número de moléculas enzimáticas. La purificación de la enzima —que ha probado ser bastante difícil—, condujo a hechos que sugieren que uno de los mecanismos de activación de las enzimas cerebrales podría estar basado en su fosforilación.<sup>28</sup> El aclarar estos complejos mecanismos de activación y desactivación puede resultar ahora muy importante en el intento de entender las correlaciones neuroquímicas de la conducta. Por ejemplo, hemos sabido por muchos años que los neuroreguladores responden diferentemente al “stress”.<sup>29</sup> Las diferencias individuales en la respuesta al “stress” pueden estar asociadas con diferencias en el grado de activación y desactivación de la etapa limitante de velocidad. Además, pueden existir controles genéticos sobre este proceso; si es así, las diferencias en la activación podrían demostrar ser importantes. Algunos desórdenes mentales graves tienen factores genéticos importantes, y pueden tener componentes relacionados con el “stress”.

#### Neuroreguladores y conducta

Se han realizado pocos intentos para estudiar los cambios bioquímicos asociados con los estados de conducta.<sup>30</sup> Aun para estudios simples, los investigadores deben proponerse seleccionar cuidadosamente medidas neuroquímicas sensibles y apropiadas, y diseñar además un sistema en el cual estas medidas se puedan obtener de manera confiable en asociación con una conducta específica. La elección de una conducta específica requiere la aplicación de un criterio de confiabilidad y validez en el contexto del repertorio específico de las especies animales. Los estados de conducta y los procesos conductuales necesitan una delineación y articulación tan cuidadosa como los procesos neuroquímicos.<sup>31</sup> Los ejemplos seleccionados y descritos más adelante excluyen mucho de la actividad conductual, pero nosotros creemos que ilustran principios por los cuales la conducta y la neuroquímica se pueden estudiar.

En muchos estudios, el tejido cerebral se obtiene en diferentes tiempos relacionados a un evento elegido; se presume que la diferencia neuroquímica entre los grupos refleja una relación entre los neuroreguladores y la conducta o estados de conducta que están bajo investigación. Por ejemplo, la investigación de la utilización de neuroreguladores y metabolismo asociado con la conducta agresiva en los animales, sugiere cambios en la velocidad de utilización y en las vías metabólicas a través del tiempo, que son específicos para la región estudiada. Estos cambios son dependientes de las situaciones psicológicas y sociales bajo las cuales el animal se estudia. Si a ratas en parejas se les proporcionan estímulos adversos (un paradigma que resulta en conducta de lucha), los cambios neuroquímicos son bastante diferentes de aquéllos que ocurren en animales similares a quienes se les da la misma cantidad de estímulo adverso, pero en aislamiento. También existen profundas diferencias neuroquímicas en los efectos producidos por estímulos adversos de los cuales se puede o no se puede escapar.

Además de los cambios inmediatos en la formación, concentración y vía del metabolismo de los neuroreguladores, pueden resultar cambios a largo plazo en los mecanismos bioquímicos como consecuencia de estados conductuales. Ciertos procesos que producen “stress”, tales como la exposición a estímulos adversos, parecen alterar los mecanismos de reabsorción de la noradrenalina, un hallazgo que sugiere que hay cambios en la manera en la cual un neuroregulador funciona en la sinapsis con alteraciones potenciales en sus efectos sobre el receptor.<sup>34</sup> Así, un cambio conductualmente inducido en el mecanismo de reabsorción podría conducir a cambios conductuales subsecuentes a largo plazo, debido a alteraciones del receptor que ya no responde más a cambios conductuales inmediatos. Aún hay que determinar si tales mecanismos son importantes en los procesos de depresión, que es un desorden que se trata efectivamente con drogas que alteran la reabsorción de este compuesto.

Los estudios que requieren la muerte del animal impiden el examen de un único sujeto durante el transcurso completo de un estado conductual. Técnicas desarrolladas recientemente permiten estudios *in vivo* de animales con cambios conductuales. Se han combinado métodos para medir relativamente pequeñas cantidades de neuroreguladores con procesos de muestreo en los cuales se utiliza para perfusión una cánula implantada ya sea en el ventrículo o en un área cerebral específica.<sup>35</sup> La especificidad local, y cambios potenciales en el tejido continúan siendo algunos de los inconvenientes inherentes a estas técnicas. No obstante, han sido invaluable en la documentación de la liberación de neurotransmisores, y en la demostración del papel específico de neurotransmisores sobre la autoestimulación<sup>36</sup> y en la regulación de temperatura.<sup>37</sup> Estas técnicas podrían ser extremadamente útiles en estudios de numerosos otros estados conductuales, tales como el sueño, revelando cambios con el transcurso del tiempo en el patrón de liberación de los neuroreguladores más importantes en varios lugares del cerebro.<sup>38</sup>

Otra manera de examinar las interacciones neuroquímicas conductuales es mediante el análisis genético. Por ejemplo, la crianza de cepas consanguíneas de ratones puede ya sea aumentar o disminuir la tendencia hacia la agresión en algunas pruebas conductuales. Usando tales cepas consanguíneas, los investigadores pueden comenzar a diferenciar características bioquímicas, las cuales están verdaderamente relacionadas con la conducta que se está estudiando de aquellos rasgos que sólo están asociados casualmente con dicha conducta. Los factores genéticos influyen en algunos aspectos de la función de los neuroreguladores. Por ejemplo, se ha demostrado que el nivel de base de las enzimas sintetizantes de catecolaminas en las glándulas suprarrenales del ratón y el cerebro están bajo control genético.<sup>39</sup> Los factores genéticos también podrían afectar muchos otros procesos neuroreguladores críticos, tales como la liberación, metabolismo, reabsorción e interacción con los receptores.<sup>40</sup> Los estu-

dios combinados de control genético de la conducta y funciones neuroreguladoras son particularmente promisorios. Estos estudios en ratones sugieren que el alto nivel de ciertas formas de agresión se hereda junto con altos niveles de enzimas sintetizadoras de catecolaminas adrenales, así como con altas concentraciones de AMP cíclico en el cerebro.<sup>41</sup> Son escasos los estudios que demuestran los límites dentro de los cuales la conducta puede funcionar en relación a diferentes estructuras bioquímicas y genéticas; pero constituyen un área de importancia crítica para futura investigación.

A medida que la interacción entre la neuroquímica y la conducta se vuelva más clara, probablemente se necesitará desarrollar nuevos conceptos para reconocer, caracterizar y analizar estas interrelaciones. Previamente, hemos enfocado principalmente nuestro estudio al efecto de la neuroquímica sobre la conducta, tendiendo a menospreciar la importancia de las influencias recíprocas. Si un organismo en reposo presenta una determinada conducta, como resultado ya sea de un estímulo externo o de sus propias experiencias internas, se desencadena una serie de cambios bioquímicos subsecuentes a este hecho. A su vez, esos cambios bioquímicos alteran la probabilidad relativa de conductas futuras específicas, las cuales luego alterarán nuevamente la bioquímica. Uno tiende a imaginar estos procesos como etapas fijas, pero, en cada caso están en constante flujo. Las nociones causales simples no se aplican a estos dos procesos, y nos limitamos a ver solamente una parte limitada de lo que puede ser un continuo proceso.

### Neuroreguladores y enfermedades mentales

La diversidad de mecanismos neuroquímicos reguladores ofrece múltiples sitios donde pueden alterarse; los cambios conductuales resultantes algunas veces pueden contribuir a una "anormalidad" que se califica de proceso psiquiátrico. Estos mecanismos reguladores de los procesos podrían ser altamente individuales, de tal manera que el balan-

ce neuroquímico necesario para la conducta "normal" pueda variar en diferentes personas. En términos de enfermedades psiquiátricas, la integración recíproca de la conducta y los eventos bioquímicos en el tiempo es crítica.

Entonces, las relaciones dinámicas entre neuroreguladores y enfermedades psiquiátricas no excluye el reconocimiento del papel importante de los factores psicológicos. Bien puede haber un espectro de interacciones psicológicas y bioquímicas, aun en enfermedades etiquetadas en forma igual de acuerdo a la sintomatología. Así, puede haber formas de esquizofrenia o de depresión que impliquen desórdenes tanto en los procesos psicológicos como bioquímicos, mientras que otras formas puedan reflejar problemas primariamente en uno o en otro proceso. Aunque creemos que los factores genéticos influyen en algunos procesos conductuales importantes, los mecanismos bioquímicos que en ellos participan probablemente poseen una considerable plasticidad. Es posible que los efectos de experiencias previas sobre la conducta subsecuente —una idea importante en la ciencia de la conducta— puede reflejarse en cambios bioquímicos que, más tarde en la vida alteren la comunicación entre las unidades neuronales. En esta manera de ver el problema dentro de límites establecidos por factores genéticos, las experiencias en estados críticos pueden influir el nivel de los "regulostatos", mecanismos bioquímicos que pueden establecer el rango normal dentro del cual los eventos bioquímicos ocurren.

En individuos susceptibles, ciertos estados psicológicos pueden conducir a cambios en la actividad neuroreguladora. Es posible que esta alteración luego produzca cambios que conduzcan a lo que nosotros percibimos como desórdenes de las funciones, tal vez por la participación de un proceso bioquímico. Quizá, tal situación sólo pertenezca a parte de aquellos individuos con desórdenes psiquiátricos severos. Este punto de vista puede ser importante en la consideración de algunos pacientes esquizofrénicos, los cuales son particularmente vulnerables al "stress" de la vi-

**Tab. 3.** Criterio para relacionar uno o más neuroreguladores a una enfermedad psiquiátrica específica.

Cada neuroregulador debe ser una sustancia formada endógenamente para la cual existan receptores en células nerviosas, o que altere una función neuronal.

Deberá observarse un patrón característico de actividad neuroreguladora en relación con enfermedades psiquiátricas.

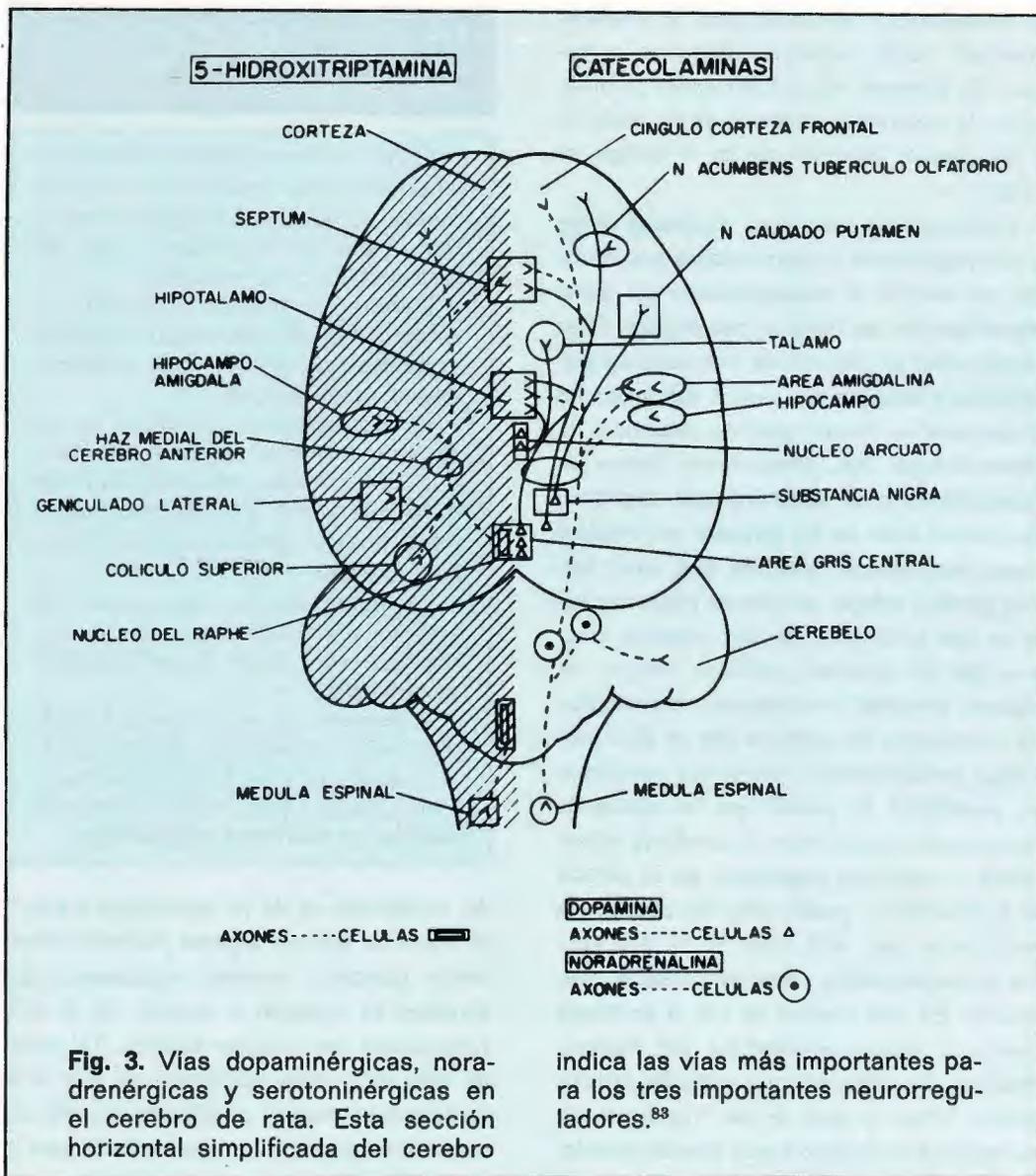
La alteración de actividad de un sistema neuronal en que intervengan uno o más neuroreguladores o la alteración del balance entre ellos, deberá afectar la enfermedad psiquiátrica.

La manipulación apropiada del sistema o sistemas neuroreguladores deberá inducir la enfermedad psiquiátrica.

A menos que el proceso fisiológico sea irreversible, la recuperación apropiada de la actividad neuroreguladora o su equilibrio deberá mejorar el trastorno psiquiátrico.

da, incluyendo el de la interacción social;<sup>42</sup> lo mismo se aplica a algunos pacientes deprimidos, quienes a menudo experimentan desórdenes en reacción a eventos de la vida relacionados con pérdidas sociales. Tal punto de vista sobre estos desórdenes no sólo tiene implicaciones para el establecimiento del tratamiento farmacológico, sino también para el desarrollo de tratamientos ambientales mejorados, incluyendo factores sociales y psicológicos.

Algunos criterios por los cuales un neuroregulador puede estar relacionado a enfermedades mentales están señalados en la Tabla 3, éstos están derivados del criterio de Reis para asociar un neurotransmisor con una conducta específica.<sup>43</sup> Existe la hipótesis de que hay neuroreguladores para varios desórdenes psiquiátricos, y un amplio cúmulo de datos que relaciona cambios en la actividad de neuroreguladores con tales estados. En este artículo, nosotros enfocamos nuestra atención sobre la depresión



y la esquizofrenia, aunque también se han presentado hipótesis para tales desórdenes como la ansiedad<sup>44</sup> y el alcoholismo.<sup>45</sup> Entre las hipótesis bioquímicas actuales más en boga, relacionadas con la depresión, está aquélla que sugiere que se trata de una deficiencia relativa de uno o más neuroreguladores en sistemas neuronales que utilizan una sustancia particular.<sup>46</sup> Generalmente, las hipótesis están enunciadas en términos de noradrenalina o serotonina, pero también se han propuesto con referencia a otras sustancias. Mientras que la evidencia específica es aún circunstancial, y a menudo indirecta, las hi-

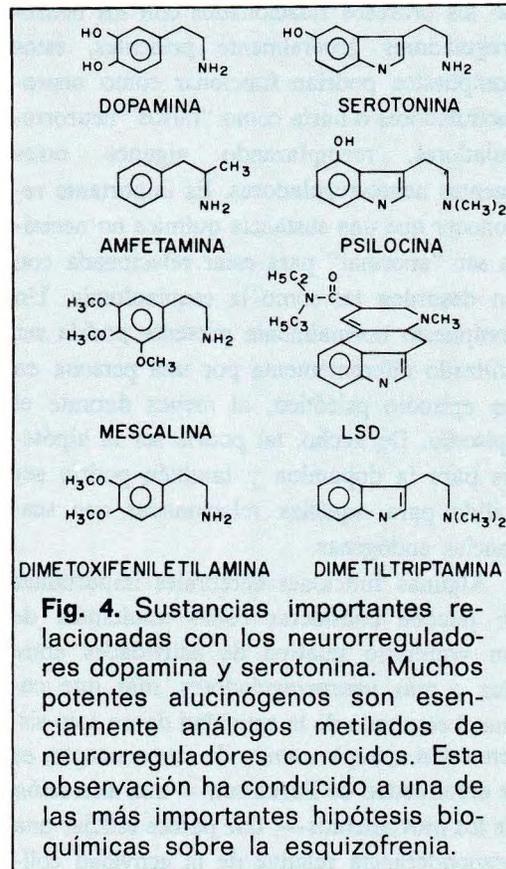
pótesis han sido particularmente estimulantes para los esfuerzos actuales de investigación. Más aún, han conducido al desarrollo de mejoras en las formas de terapia, como lo describió Berger.<sup>47</sup> Es importante investigar no únicamente la concentración de neuroreguladores seleccionados en tales situaciones, sino también los demás factores relacionados con la función de los neuroreguladores, incluyendo la liberación, reabsorción y procesos receptores, así como las etapas que siguen a la actividad del receptor.

Tal vez la esquizofrenia, uno de los más desconcertantes estados del ser humano y

uno de los cuales nos obliga a considerar las cualidades básicas de los procesos mentales, ha recibido la más intensa y reciente consideración a nivel bioquímico. Las dos mayores teorías bioquímicas de la esquizofrenia son la hipótesis de la dopamina y la de los psicógenos endógenos.

La hipótesis de la dopamina, actualmente la más ampliamente aceptada, propone que los síntomas de los desórdenes resultan de un exceso relativo en la transmisión dopaminérgica en células críticas dentro del cerebro. Descansa ampliamente en el hecho de que todos los agentes antipsicóticos conocidos bloquean la transmisión dopaminérgica; y además, la amfetamina, la cual puede causar un estado paranoide psicótico, aún en los no esquizofrénicos, parece aumentar la actividad dopaminérgica.<sup>48</sup> La acción psicomimética de la amfetamina, lo cual parece ocurrir en parte a través de sistemas dopaminérgicos, se ha usado para desarrollar un modelo animal de paranoia dentro de un grupo social.<sup>49</sup> Hasta la fecha, los esfuerzos realizados para demostrar un aumento real en la concentración de dopamina, ya sea su recambio o las enzimas que los sintetizan en los estados esquizofrénicos, han sido infructuosos y los resultados inconsistentes.<sup>50</sup> Sin embargo, tanto para la esquizofrenia como para la depresión, muchas etapas reguladoras tales como liberación, reabsorción, receptores y enzima metabólica todavía necesitan estudiarse completamente. Las sugerencias de posibles diferencias en el número total de receptores dopaminérgicos o en otros mecanismos post-sinápticos constituyen un área de investigación particularmente intensa.<sup>51</sup>

Las hipótesis acerca de neuroreguladores de formación endógena y productores de psicosis —los llamados psicógenos—, derivan de la existencia de potentes alucinógenos. Varios de los alucinógenos son derivados, a menudo metilados, de conocidos neuroreguladores tales como la serotonina (Fig. 4). Por lo tanto, los investigadores están tratando de determinar si la esquizofrenia se puede caracterizar por psicógenos metilados.<sup>52</sup> Algunos alucinógenos metilados se han descu-



**Fig. 4.** Sustancias importantes relacionadas con los neuroreguladores dopamina y serotonina. Muchos potentes alucinógenos son esencialmente análogos metilados de neuroreguladores conocidos. Esta observación ha conducido a una de las más importantes hipótesis bioquímicas sobre la esquizofrenia.

bierto en bajas concentraciones en los líquidos corporales de esquizofrénicos; pero no con mayor frecuencia que la observada en controles, y en concentraciones que están muy por debajo de aquéllas asociadas con efectos cuando los compuestos se administran farmacológicamente, aunque estos compuestos pueden estar actuando en sitios muy específicos. Los investigadores han demostrado varias enzimas que parecen ser capaces de formar tales compuestos en el cerebro o en otros tejidos, también en este caso tanto en esquizofrénicos como en controles.<sup>52</sup> No es claro el porqué estas enzimas y sustancias están presentes, ni cuál es su significado. Puede ser que los derivados metilados estén presentes normalmente y tengan propiedades que solamente bajo ciertas condiciones son importantes para los procesos psicóticos. O puede ser, que bajo tales condiciones, se forman compuestos que normalmente no están presentes, y que alteran las comunicaciones entre las neuronas. Aumentando o inhibien-

do los procesos relacionados con los neuroreguladores generalmente presentes, estos compuestos podrían funcionar como neuromoduladores o hasta como “falsos” neuroreguladores, reemplazando algunos otros agentes neuroreguladores. Es importante reconocer que una sustancia química no necesita ser “anormal” para estar relacionada con un desorden tal como la esquizofrenia. Un compuesto normalmente presente podría ser utilizado diferentemente por una persona en un episodio psicótico, al menos durante el episodio. De hecho, tal podría ser la hipótesis para la dopamina y también podría ser válido para aquéllas relacionadas con sustancias endógenas.

Algunas funciones cerebrales importantes se pueden considerar como resultantes de un equilibrio relativo de actividades entre dos o más neuroreguladores, más que como el resultado de la actividad de un solo sistema. Un ejemplo común de este concepto, es la enfermedad de Parkinson —una alteración de los movimientos—, que parece reflejar una preponderancia relativa de la actividad colinérgica sobre la dopaminérgica; así, los síntomas mejoran cuando la actividad colinérgica disminuye o cuando la actividad dopaminérgica aumenta. Varias hipótesis conocidas de varios desórdenes psiquiátricos también invocan el desequilibrio entre neuroreguladores importantes.

Para la esquizofrenia, los investigadores han sugerido que los síntomas podrían resultar de desequilibrios entre la dopamina y algunos de los otros varios neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, serotonina y ácido gammaminobutírico (GABA).<sup>53</sup> Una hipótesis de equilibrio que incluye la dopamina y la serotonina (o un derivado metilado de la serotonina), combina las dos mayores hipótesis de la esquizofrenia en una sola. Cada una de las hipótesis del equilibrio en la esquizofrenia establece que, mientras que la actividad absoluta de la dopamina aumenta o no se modifica, su actividad relativa sobre algún otro sistema está aumentada, de manera que las drogas antipsicóticas que inhiben la transmisión dopaminérgica actúan para res-

taurar el balance normal. La hipótesis de los equilibrios parece ofrecer más flexibilidad que la hipótesis “única” del neurotransmisor, y potencialmente permite mayor uso del ingenio en el tratamiento. Ello permite que pueda haber un cambio en cualquiera de los sistemas que está primariamente alterado, y también que los posibles tratamientos se dirijan a un sistema con el cual esté en equilibrio. Ninguna de las hipótesis puede, sin embargo, dar cuenta para el amplio rango de conductas vistas en un desorden tal como es la depresión o la esquizofrenia.

Contrariamente a la opinión popular, en realidad puede haber una alta congruencia entre los psiquiatras a quienes se les pide juzgar los trastornos y características de una enfermedad mental. Actualmente los investigadores tienden a caracterizar agrupaciones; sin embargo, la etiqueta final de identificación puede diferir tanto porque existen diferentes taxonomías o porque muchas enfermedades mentales diferentes pueden presentar el mismo cuadro clínico. Por lo tanto, el aislamiento neuroquímico del sustrato puede ser especialmente vital para el estudio de los desórdenes psiquiátricos. De manera similar a aquéllos que estudiaron la neumonía hace más de un siglo, nosotros podemos encontrar que hay múltiples procesos causales, así como factores causales de la sintomatología. Finalmente, puede haber maneras para separar aquellas causas y factores, y así facilitar el tratamiento.

#### **Opiáceos endógenos como un ejemplo de sistemas neuroreguladores**

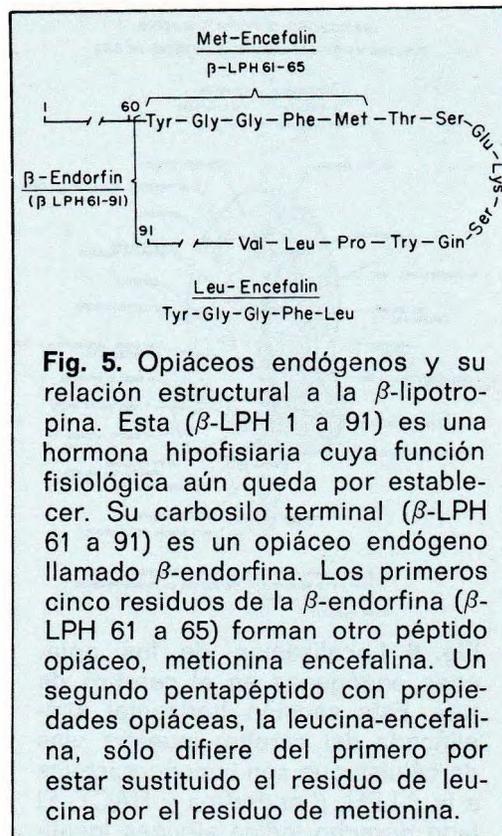
Una nueva clase de compuestos que ha creado una gran actividad de investigación en neurociencias son los así llamados “opiáceos endógenos”, una sustancia que, en forma natural, se encuentra en el cerebro y en otros tejidos de mamíferos, y cuyas acciones se asemejan a los alcaloides opiáceos, tales como la morfina y la heroína. Puesto que el trabajo con estas sustancias es ilustrativo de las muchas perspectivas desde las cuales pueden estudiarse los neuroreguladores, nosotros usamos este creciente campo como un ejem-

plo del desarrollo promisorio que puede surgir en la neuroquímica de la conducta.

En 1973, varios grupos de investigadores independientes demostraron la existencia de receptores opiáceos en el SNC de mamíferos que no respondían a ninguno de los neurotransmisores conocidos.<sup>54</sup> Durante este mismo periodo, investigadores de la Universidad de California, en Los Angeles, demostraron que la estimulación eléctrica del cerebro podía aliviar el dolor en animales.<sup>55</sup> Estudios farmacológicos revelaron marcadas similitudes entre la analgesia producida por estimulación eléctrica, y los efectos de la administración de morfina, incluyendo la habilidad de la naloxona —un antagonista de los opiáceos—, para bloquear ambos efectos.<sup>56</sup> Considerados en conjunto, estos resultados sugirieron la posibilidad de que exista un acoplador endógeno.

La búsqueda de un opiáceo endógeno resultó ser más recompensadora que lo que podía haberse esperado. En 1974, Hughes, usando un bioensayo para opiáceos, comunicó haber hallado datos sobre la presencia de una sustancia similar a los opiáceos en extractos de cerebro;<sup>57</sup> en 1975, él y sus colaboradores ya habían aislado e identificado el principio activo del extracto como dos pentapéptidos, un hallazgo confirmado más tarde por Snyder y col.<sup>58</sup> Puesto que aquellas sustancias se derivaban del encéfalo y solamente se diferenciaban por un amino terminal, se le llamó metionina-encefalinas o metencefalinas, y leucina-encefalina o leu-encefalina (Fig. 5).

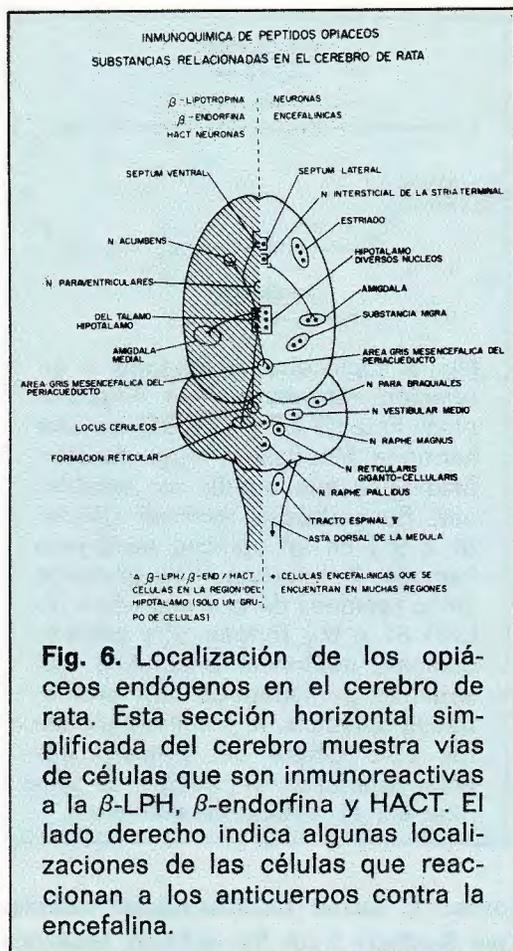
En su trabajo original sobre la met y leu-encefalina, Hughes y col. señalaron que la secuencia en los péptidos corresponde para el primero a la posición 61 a 65 de la hormona pituitaria, beta lipotropina (B-LPH). Teschemacher y colaboradores<sup>59</sup> comunicaron que la pituitaria contenía un opiáceo endógeno con un peso molecular más grande que la encefalina. Cuando Li y col. aislaron e identificaron una sustancia de la pituitaria del camello, encontraron que correspondía a la posición 61 a la 91 (fragmento C) de la b-LPH. Las propiedades opiáceas del frag-



**Fig. 5.** Opiáceos endógenos y su relación estructural a la β-lipotropina. Esta (β-LPH 1 a 91) es una hormona hipofisiaria cuya función fisiológica aún queda por establecer. Su carboxilo terminal (β-LPH 61 a 91) es un opiáceo endógeno llamado β-endorfina. Los primeros cinco residuos de la β-endorfina (β-LPH 61 a 65) forman otro péptido opiáceo, metionina encefalina. Un segundo pentapéptido con propiedades opiáceas, la leucina-encefalina, sólo difiere del primero por estar sustituido el residuo de leucina por el residuo de metionina.

mento C fueron simultáneamente descritas por Bradbury y col. Sin embargo, Guillemin y col.<sup>62</sup> aislaron otro opiáceo endógeno que demostró ser idéntico al fragmento 61 a 76 de la b-LPH. Siguiendo la sugerencia de Eric Simon, los científicos han adoptado la convención de referirse a la familia entera de opiáceos endógenos como endorfinas. Además de la encefalina, incluye la α-endorfina (α-LPH 61 a 76) y β-endorfina (β-LPH 61 a 91). Más recientemente, Mains y col.<sup>63</sup> han demostrado que una única molécula, de peso molecular aproximadamente de 31,000, es un precursor común tanto para la β-LPH como para la hormona adrenocorticotrópica (HACT), lo que sugiere posibles uniones entre las endorfinas y otros sistemas hormonales importantes. Siguen realizándose grandes esfuerzos para aislar y caracterizar endorfinas adicionales, constituyendo ello un foco importante de investigación en esta área.<sup>64</sup>

Hasta la fecha, se ha visto que todas las endorfinas se asemejan unas a otras y a los



opiáceos en su capacidad para producir analgesia y efectos específicos motores, así como para inducir tolerancia y dependencia,<sup>65</sup> además, la mayoría son bloqueadas por los antagonistas de los opiáceos tales como la naloxona. Sin embargo, tienen importantes diferencias de potencia; y, al menos en dosis farmacológicas, las encefalinas se degradan rápidamente, mientras que las endorfinas con alto peso molecular producen efectos que son de más larga duración. Las similitudes estructurales y farmacológicas de los péptidos opiáceos presentan importantes problemas acerca de la relación entre ellas. Por ejemplo, ¿es la β-endorfina un neuroregulador del cual la encefalina es un metabolito?, o ¿es primariamente un precursor para el neuroregulador encefalina? Existe otra posibilidad, ¿son los dos independientes, actuando la endorfina como hormona pituitaria, mientras que la encefalina sirve como un neurotransmisor en el

cerebro? Si es así, ¿es la β-LPH un precursor, ya sea para uno de los dos, ambos, o ninguno?

En los pasados dos años, los esfuerzos para obtener contestaciones a estas preguntas han comenzado a fructificar. Nosotros y otros<sup>66,67</sup> hemos mostrado que la pituitaria y las endorfinas cerebrales se sintetizan independientemente. La encefalina predomina en el cerebro mientras que la β-endorfina está presente en altas concentraciones en la pituitaria; pero la última también está presente en el cerebro (Fig. 2b), y probablemente es más que meramente un precursor para la met-encefalina. Hasta ahora, se han delineado dos vías independientes para la endorfina: un sistema β-endorfinico con un grupo celular único en el hipotálamo con largos axones que inervan el cerebro medio y las estructuras límbicas, y un sistema de encefalinas con múltiples grupos celulares a través de la médula espinal, el tronco cerebral, con axones cortos<sup>68,69</sup> (Fig. 6). Un mapa inmunocitoquímico de leu- y metencefalinas establecido por varios grupos<sup>70</sup> sugiere que los dos pentapéptidos tienen virtualmente idéntica distribución y pueden, en principio, hallarse en la misma neurona. Estudios inmunocitológicos de cerebro indican que las neuronas que contienen la β-endorfina también contienen β-LPH y HACT, lo que sugiere que el precursor de peso molecular 31,000 puede estar presente tanto en el cerebro como en la pituitaria.<sup>68,69,71</sup>

Aún se desconoce el papel fisiológico de los dos sistemas opiáceos identificados. Las encefalinas se encuentran en altas concentraciones en áreas cerebrales que toman parte en la transmisión del dolor, la respiración, la actividad motora, el control endócrino, y el estado de ánimo; su papel en todas estas conductas se está explorando activamente. La sugerencia de una conexión entre la endorfina y HACT se ha vuelto de gran interés como resultado de estudios conductuales que demuestran que el "stress" aumenta la concentración de endorfina en la sangre y el cerebro, con cambios paralelos en el umbral del dolor.<sup>72</sup> Su localización histoquímica

sugiere que las sustancias opiáceas pueden tener relaciones potencialmente importantes con los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos.<sup>70</sup> Si las endorfinas son parte de sistemas básicos, los cuales modulan las respuestas al dolor y al "stress", ellas también pueden desempeñar un papel crítico en respuestas conductuales y emotivas al medio ambiente. Se necesita más información acerca de otras posibles endorfinas y de la síntesis y las vías de degradación; es además indispensable contar con instrumentos para estudiar este sistema de recambio. Aunque nosotros disponemos de un gran grupo de drogas con los cuales manipular los "receptores opiáceos" se ha demostrado que esto también puede ser un problema complejo, en el cual la población múltiple de los receptores se tendrá que identificar y caracterizar cuidadosamente.<sup>73</sup>

Existe constante interés en descubrir las funciones específicas que los opiáceos endógenos cumplen en los estados conductuales humanos. Hasta la fecha, los estudios han sido sugestivos pero no concluyentes. Hemos encontrado que los sujetos que reciben estimulación eléctrica en el tálamo medial para la liberación del dolor crónico muestran un aumento de la actividad de encefalina en líquido cefalorraquídeo.<sup>74</sup> Otros autores han comunicado que las concentraciones en endorfina están alteradas en algunos desórdenes psiquiátricos.<sup>75</sup> También se ha comunicado que la naloxona disminuye los síntomas en algunos maníacos y esquizofrénicos,<sup>75</sup> aunque otros autores no han observado tales efectos.<sup>77</sup> Un estudio de los efectos de la administración de  $\beta$ -endorfina sugiere que puede tener valor terapéutico para pacientes seleccionados.<sup>78</sup> Se necesitan estudios cuidadosamente diseñados y controlados sobre esta posibilidad. Un grupo de autores, ha sugerido que un péptido previamente desconocido (leucina-endorfina) puede estar implicado en el hecho de que la diálisis crónica del riñón alivia los síntomas esquizofrénicos.<sup>79</sup> Aún queda mucho trabajo por delante, pero es posible que una vez que se logre separar los artefactos de los hechos, la

base para una hipótesis opioide endógena de algunas formas de psicosis aparezca con claridad.

Es indudable que los opiáceos endógenos tienen efectos poderosos, participan en la conducta e interactúan con otros sistemas neuronales; ofrecen un ejemplo perfecto de la necesidad de ampliar nuestros conceptos sobre los neuroreguladores. Mientras que las encefalinas parecen conformarse a la definición de un neurotransmisor, la  $\beta$ -endorfina más apropiadamente puede considerarse un neuromodulador. La encefalina parece ocupar una situación ideal para influir sobre procesos básicos tales como transmisión del dolor, respiración, integración motora, respuestas endócrinas, y funciones límbicas que participan en la elaboración de la emoción; como la  $\beta$ -endorfina reside en un único sistema con amplias influencias, parece que su función es influir sobre varias estructuras por interacción con otros neuroreguladores locales. Así, el descubrimiento de estas sustancias no solamente ha abierto un capítulo nuevo y prometedor en el estudio del dolor, de la adicción a las drogas, y de los desórdenes psiquiátricos; sino que, también, nos ha obligado a someter a una nueva valoración nuestro concepto de las funciones cerebrales básicas.

### Consideraciones generales

Aún en esta etapa inicial, la neuroquímica de la conducta ha demostrado el importante papel que le corresponde en las ciencias de la salud, al ofrecer mejores tratamientos para aquéllos que sufren de alguna forma de esquizofrenia, manía o depresión; desafortunadamente, algunas personas consideran que este importante progreso es suficiente. Desafortunadamente, gran porcentaje de personas que sufren estos u otros desórdenes psiquiátricos no recibe ningún beneficio de las drogas existentes, o no pueden tomarlas por las molestias, riesgos o efectos secundarios que provocan estas drogas; pero esto no debe opacar el inmenso beneficio que han proporcionado a millones de individuos. El mejor conocimiento de los procesos que intervienen en

éstas y otras enfermedades debería permitirnos llegar tanto a un mejor diagnóstico, como mejor tratamiento.

Aunque nuestra principal tesis es que la neuroquímica de la conducta se dirige hacia un mejor conocimiento básico del ser humano para así mejorar su condición, este esfuerzo también tendrá profundos efectos sobre el cuidado de la salud. Los estudios gubernamentales sugieren que el costo combinado de cada uno de los dos mayores trastornos psiquiátricos con los cuales la neuroquímica está relacionada como son la depresión y la esquizofrenia, es aproximadamente de 50 mil millones de dólares por año en el mundo, y que el costo por abuso de drogas y alcoholismo es de otros 50 mil millones.<sup>80</sup> En contraste, el apoyo federal para toda la investigación sobre alcoholismo, abuso de drogas y salud mental (de lo cual la neuroquímica de la conducta y otras disciplinas relacionadas apenas constituyen una pequeña parte) sólo alcanzó 160 millones en 1977 (o sea el 0.16 por ciento del costo que implican tales padecimientos); esto representa a 75 centavos de dólar por año por ciudadano. Expresado en dólares dedicados a la investigación por personas afectadas, vemos que los Estados Unidos de Norteamérica gastan de 5 a 10 dólares por cada individuo que sufre alguno de estos severos problemas de salud, y menos de 5 dólares para aquéllos con alcoholismo. Para enfermedades del corazón y el cáncer, la cantidad que se gasta cada año es diez veces mayor. Como sucedió en la prevención de la poliomelitis, el costo del cuidado del enfermo a largo plazo es inmenso comparado al costo de investigación para la prevención. Mejorando el diagnóstico, y proporcionando medios más efectivos de tratamiento para los trastornos mentales severos, no sólo se beneficiará al erario público, sino también a los individuos.

## Resumen

Se ha demostrado que los eventos conductuales alteran funciones neuroquímicas, y que funciones neuroquímicas alteradas pueden cambiar la conducta. Tales procesos se

han relacionado tanto a los neurotransmisores como a los neuromoduladores, ambos llamados en conjunto neurorreguladores. Los instrumentos de investigación actualmente disponibles y las hipótesis ahora permiten estudiar ciertos tipos de conducta, en particular aquéllos relacionados a estados emocionales e impulsos instintivos. Este trabajo está cambiando conceptos aceptados desde hace muchos años acerca de los trastornos mentales graves y de su tratamiento. □

## Referencias

1. E. Usdin, D. A. Hamburg, J. D. Barchas, Eds., *Neuroregulators and Psychiatric Disorders* (Oxford Univ. Press, New York, 1977); M. Lipton, A. DiMascio, K. Killiam, Eds., *Psychopharmacology: A Generation of Progress* (Raven, New York, 1978); J. D. Barchas, P. A. Berger, R. D. Ciaranello, G. R. Elliott, Eds., *Psychopharmacology From Theory To Practice* (Oxford Univ. Press, New York, 1977); J. R. Cooper, F. E. Bloom, R. H. Roth, *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (Oxford Univ. Press, New York, ed. 3, 1978).
2. T. R. Elliott, *J. Physiol. (Londres)* **31**, 20 (1904); *ibid.* **32**, 401 (1905).
3. O. Loewi, *Arch. Ges. Physiol.* **189**, 239 (1921).
4. W. B. Cannon y J. E. Uridil, *Am. J. Physiol.* **58**, 353 (1921).
5. Véanse revisiones por H. H. Dale, *Pharmacol. Rev.* **6**, 7 (1954); J. C. Eccles, *Annu. Rev. Physiol.* **10**, 93 (1948); K. Krnjevic, *Physiol. Rev.* **54**, 418 (1974).
6. J. C. Eccles, *The Neurophysiological Basis of Mind* (Clarendon, Oxford, 1953).
7. P. Fatt y B. Katz, *J. Physiol. (Londres)* **115**, 320 (1951); J. W. Woodbury y H. D. Patton, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **17**, 185 (1952).
8. J. Del Castillo y B. Katz, *J. Physiol. (Londres)* **128**, 157 (1955); D. R. Curtis y R. M. Eccles, *ibid.* **141**, 446 (1958).
9. U. S. von Euler, *Noradrenalin: Chemistry, Physiology, Pharmacology, and Clinical Aspects* (Thomas, Springfield, Ill., 1956).
10. M. Vogt, *J. Physiol. (Londres)* **123**, 451 (1954).
11. R. Werman, *Comp. Biochem. Physiol.* **18**, 745 (1966); H. McClennan, *Synaptic Transmission* (Saunders, Londres, ed. 2, 1970); J. W. Phillis, *The Pharmacology of Synapses* (Pergamon, New York, 1970).
12. J. Axelrod, *Harvey Lect. Ser.* **67**, 175 (1973).
13. E. W. Sutherland, *Pharmacol. Rev.* **12**, 255 (1960); P. Greengard, *Nature (Londres)* **260**, 101 (1976).
14. S. Levine, Ed., *Hormones and Behavior* (Academic Press, New York, 1972).
15. R. D. Ciaranello, G. F. Wooten, J. Axelrod, *J. Biol. Chem.* **250**, 3204 (1975).
16. H. H. Dale, *Proc. R. Soc. Med.* **28**, 319 (1935); M. J. Brownstein, J. M. Saavedra, J. Axelrod, G. H. Zehman, D. O. Carpenter, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 4662 (1974).
17. S. Udenfriend, *Fluorescence Assay in Biology*

- and Medicine (Academic Press, New York, 1964).
18. H. M. Fales y J. J. Pisano, *Anal. Biochem.* **3**, 337 (1962); P. Capella y E. C. Horning, *Anal. Chem.* **38**, 316 (1966).
  19. J. M. Saavedra y J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **186**, 508 (1973); J. T. Coyle y D. Henry, *J. Neurochem.* **21**, 61 (1973).
  20. S. A. Berson y R. S. Yalow, *J. Clin. Invest.* **45**, 2725 (1968); S. Spector, *Annu. Rev. Pharmacol.* **13**, 359 (1973); L. E. M. Miles, *Ric. Clin. Lab.* **5**, 59 (1975).
  21. O. Borga, L. Palmer, F. Sjoqvist, B. Holmsstedt, in *Pharmacology and the Future of Man*; G. T. Okita y G. H. Acheson, Eds. (Karger, Basel, 1973), p. 56-68; D. J. Jenden y A. K. Cho, *Annu. Rev. Pharmacol.* **13**, 371 (1973); S. Koslow y M. Schlumpf, *Nature (Londres)* **251**, 530 (1974); F. Karoum, J. C. Gillin, R. J. Wyatt, E. Costa, *Biomed. Mass Spectrometry* **2**, 183 (1975).
  22. A. Dahlstrom y K. Fuxe, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **232**, 1 (1964); O. Lindvall y A. Bjorklund, *Histochemistry* **39**, 97 (1974).
  23. U. Ungerstedt, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **367**, 1 (1971).
  24. V. M. Pickel, T. H. Joh, P. M. Field, C. G. Becer, D. J. Reis, *J. Histochem. Cytochem.* **123**, 1 (1975); T. Hokfelt, J. O. Kellerth, A. Ljungdahl, G. Nilsson, A. Nygard, B. Pernow, en *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin, D. A. Hamburg, J. D. Barchas, Eds. (Oxford Univ. Press, New York, 1977), pp. 299-311; S. J. Watson, H. Akil, J. D. Barchas, en *Opioid Peptides*, E. Usdin, Ed. (Macmillan, New York, en prensa).
  25. B. S. Bunney y G. K. Aghajanian, en *Pre-and Postsynaptic Receptors*, E. Usdin y W. E. Bunney, Jr., Eds. (Dekker, New York, 1975), pp. 89-122; F. W. Bloom, en *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin, D. A. Hamburg, J. D. Barchas, Eds. (Oxford Univ. Press, New York, 1977), pp. 19-25.
  26. G. K. Aghajanian y H. J. Haigler, *Psychopharmacol. Commun.* **1**, 619 (1975).
  27. R. Gordon, S. Spector, A. Sjoerdsma, S. Udenfriend, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **153**, 440 (1966); N. Weiner, G. Cloutier, R. Bjur, R. I. Pfeffer, *Pharmacol. Rev.* **24**, 203 (1972); T. H. Joh, C. Gehman, D. J. Reis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **70**, 2767 (1973); W. Lovenberg y E. A. Bruckwick, en *Pre-and Postsynaptic Receptors*, E. Usdin y W. E. Bunney, Jr., Eds. (Dekker, New York, 1975), pp. 143-169; R. L. Patrick, T. E. Snyder, J. D. Barchas, *Mol. Pharmacol.* **11**, 621 (1975); R. L. Patrick y J. D. Barchas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **197**, 89 (1976); I. Kopin, en *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, M. Lipton, A. DiMascio, K. Killam, Eds. (Raven, New York, 1978), pp. 217-219; A. J. Mandell y S. Knapp, *ibid.*, pp. 205-216.
  28. J. D. Raese, A. M. Edelman, M. A. Lazar, J. D. Barchas, in *Biochemistry and Function of Monoamine Enzymes*, E. Usdin, N. Weiner, M. B. H. Youdim, Eds. (Dekker, New York, 1977), pp. 383-400.
  29. J. D. Barchas y D. X. Freedman, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 1232 (1963); E. A. Stone, *Life Sci.* **9**, 877 (1970).
  30. R. B. Holman, J. D. Barchas, G. R. Elliott, en *Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology*, M. B. H. Youdim, W. Lovenberg, D. F. Sharman, J. R. Lagnado, Eds. (Wiley, London, 1977), pp. 1-20; B. W. Agranoff, en *Basic Neurochemistry*, G. J. Siegel, R. W. Albers, R. Katzman, B. W. Agranoff, Eds. (Little, Brown, New York, 1976), pp. 756-784.
  31. P. Barchas, *Annu. Rev. Sociol.* **2**, 299 (1976); B. L. Welch y A. S. Welch, *Nature (Londres)* **218**, 575 (1968); J. M. Stolk, R. L. Conner, J. D. Barchas, *J. Comp. Physiol. Psychol.* **87**, 203 (1974); B. Eichelman, E. Orenberg, E. Seagraves, J. Barchas, *Nature (Londres)* **263**, 435 (1976).
  32. J. M. Stolk, R. L. Conner, S. Levine, J. D. Barchas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **190**, 193 (1974); B. Eichelman y J. D. Barchas, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **3**, 601 (1975); B. Eichelman y N. B. Thoa, *Biol. Psychiatry* **6**, 143 (1973); D. Reis, *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* **52**, 119 (1974); M. H. Sheard y M. Davis, *Brain Res.* **111**, 433 (1976).
  33. J. M. Weiss, E. A. Stone, N. Harrell, *J. Comp. Physiol. Psychol.* **72**, 153 (1970); M. J. Zigmond y J. A. Harvey, *J. Neuro-Visc. Relat.* **31**, 373 (1970).
  34. E. D. Henley, B. Moisset, B. L. Welch, *Science* **180**, 1050 (1973); M. G. Hadfield y W. F. C. Rigby, *Biochem. Pharmacol.* **25**, 2752 (1976).
  35. R. D. Myers, *Physiol. Behav.* **5**, 243 (1970); ———, B. Casady, R. B. Holman, *ibid.* **2**, 87 (1967); R. B. Holman y M. Vogt, *J. Physiol. (Londres)* **223**, 243 (1972); R. Ashkenazi, R. B. Holman, M. Vogt, *ibid.* **233**, 195 (1973).
  36. L. Stein, en *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, M. Lipton, A. DiMascio, K. Killam, Eds. (Raven, New York, 1978), pp. 765-784; M. E. Olds, *Brain Res.* **80**, 461 (1974); *ibid.* **98**, 327 (1975).
  37. R. D. Myers y D. B. Beleslin, *Am. J. Physiol.* **220**, 1746 (1971).
  38. R. B. Holman, G. R. Elliott, J. D. Barchas, *Annu. Rev. Med.* **26**, 499 (1975); A. K. Sinha, S. Henriksen, W. C. Dement, J. D. Barchas, *Am. J. Physiol.* **224**, 381 (1973); W. C. Dement, R. B. Holman, C. Guilleminault, en *Biochemistry of Mental Disorders: New Vistas*, E. Usdin y A. Mandell, Eds. (Dekker, New York, en prensa).
  39. R. D. Ciaranello, R. Barchas, S. Kessler, J. D. Barchas, *Life Sci.* **11**, 565 (1972); S. Kessler, R. D. Ciaranello, J. G. M. Shire, J. D. Barchas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **69**, 2448 (1972); R. D. Ciaranello y J. Axelrod, *J. Biol. Chem.* **248**, 5616 (1973).
  40. R. D. Ciaranello, J. N. Dornbusch, J. D. Barchas, *Mol. Pharmacol.* **8**, 511 (1972); R. D. Ciaranello, en *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas, Eds. (Oxford Univ. Press, New York, 1977), pp. 497-508.
  41. R. D. Ciaranello, A. Lipsky, J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 3006 (1974); E. K. Orenberg, J. Renson, G. R. Elliott, J. D. Barchas, S. Kessler, *Psychopharmacol. Commun.* **1**, 99 (1975); S. Kessler, G. R. Elliott, E. K. Orenberg, J. D. Barchas, *Behav. Genet.* **7**, 313 (1977).
  42. J. K. Wing, en *Psychiatric Medicine*, G. Usdin, Ed. (Brunner-Mazel, New York, 1977), pp. 427-477.

43. D. J. Reis, *J. Psychiatr. Res.* **11**, 145 (1974).
44. R. F. Squires y C. Braestrup, *Nature (Londres)* **266**, 732 (1977); S. H. Snyder y S. J. Enna, en *Mechanism of Action of Benzodiazepines*, E. Costa y P. Greengard, Eds. (Raven, New York, 1975), pp. 81-92; W. N. Stone, G. C. Glesar, L. A. Gottschalk, *Arch. Gen. Psychol.* **29**, 620 (1973); M. Lader, *Int. Pharmacopsychiatry* **9**, 125 (1974); J. A. Dominic, A. K. Sinha, J. D. Barchas, *Eur. J. Pharmacol.* **32**, 124 (1975); L. Stein, C. D. Wise, J. D. Belluzzi, en *Mechanism of Action of Benzodiazepines*, E. Costa y P. Greengard, Eds. (Raven, New York, 1975), pp. 29-44; D. E. Redmond, Jr., Y. H. Huang, D. R. Snyder, J. W. Maas, *Brain Res.* **116**, 502 (1976).
45. J. Ellingboe, en *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, M. Lipton, A. DiMascio, K. Killam, Eds. (Raven, New York, 1978), pp. 1653-1664; E. K. Orenberg, J. Renson, J. D. Barchas, *Neurochem. Res.* **1**, 659 (1976) R. B. Holman, G. R. Elliott, E. Seagraves, J. R. Do Amaral, J. Vernikos-Danellis, K. J. Kellar, J. D. Barchas, *Finn. Found. Alcohol Stud.* **23**, 207 (1975); K. Blum, *Alcohol and Opiates* (Academic Press, New York, 1977); F. A. Seixas y S. Eggleston, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **215**, 1 ff. (1973).
46. J. Schildkraut, en *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, M. Lipton, A. DiMascio, K. Killam, Eds. (Raven, New York, 1978), pp. 1223-1234; D. Murphy, I. Campbell, J. L. Costa, *ibid.*, pp. 1235-1247; W. E. Bunney, Jr., *ibid.*, pp. 1249-1259; V. P. Zarcone, P. A. Berger, H. K. H. Brodie, R. Sack, J. D. Barchas, *Dis. Nerv. Sys.* **38**, 646 (1977); J. W. Maas, *Arch. Gen. Psychiatry* **32**, 1357 (1975); H. M. van Praag, J. Korf, D. Schut, *ibid.* **28**, 827 (1973).
47. P. A. Berger, *Science* **200**, 964 (1978).
48. S. W. Matthysse y S. S. Kety, Eds. *Catecholamines and Schizophrenia* (Pergamon, New York, 1975); A. Carlsson, *J. Psychiatr. Res.* **11**, 57 (1974); A. Carlsson y M. Lindqvist, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **30**, 140 (1963), F. H. Ellinwood, Jr., en *Current Concepts of Amphetamine Abuse*, E. H. Ellinwood y S. Cohen, Eds. (National Institute of Mental Health, Bethesda Md. 1970), pp. 143-159; S. H. Snyder, *Am. J. Psychiatry* **130**, 61 (1973); S. Matthysse, *J. Psychiatr. Res.*, en prensa, en *Neuroregulators y Psychiatric Disorders*, E. Usdin, D. A. Hamburg, J. D. Barchas, Eds. (Oxford Univ. Press, New York, 1977), pp. 3-9; B. S. Bunney y col. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **185**, 560 (1973); D. X. Freedman, Ed., *Biology of the Psychoses: A Comparative Analysis* (Univ. of Chicago Press, Chicago, 1975).
49. S. Haber, P. R. Barchas, J. D. Barchas, en *Animal Models in Psychiatry and Neurology*, I. Hanin y E. Usdin, Eds. (Pergamon, New York, 1977), pp. 107-114.
50. C. D. Wise, M. M. Baden, L. Stein, en *Catecholamines and Schizophrenia*, S. W. Matthysse y S. S. Kety, Eds. (Pergamon, New York, 1975), pp. 185-198; R. J. Wyatt, M. A. Schwartz, E. Erdelyi, J. D. Barchas, *Science* **187**, 368 (1975); R. J. Wyatt, E. Erdelyi, M. Schwartz, M. Herman, J. D. Barchas, *Biol. Psychiatry*, en prensa, G. Sedvall, B. Fyro, H. Nyback, F. A. Wiesel, B. Wode-Helgott, *J. Psychiatr. Res.* **11**, 75 (1974).
51. L. L. Iversen, *Science* **188**, 1084 (1975); S. H. Snyder, *Am. J. Psychiatry* **133**, 197 (1976); P. Seeman y T. Lee, en *Antipsychotic Drugs: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics*, G. Sedvall, Ed. (Pergamon, New York, en prensa); P. Seeman, T. Lee, M. Chau-Wond, K. Wong, *Nature (Londres)* **261**, 717 (1976).
52. J. Axelrod, *Science* **124**, 343 (1961); R. J. Wyatt, B. A. Termini, J. Davis, *Schizophr. Bull.* **4**, 10 (1971); S. Koslow, en *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin, D. A. Hamburg, J. D. Barchas, Eds. (Oxford Univ. Press, New York, 1977), pp. 210-219; R. J. Wyatt, J. M. Saavedra, J. Axelrod, *Am. J. Psychiatry* **130**, 754 (1973); E. Erdelyi, G. R. Elliott, R. J. Wyatt, J. D. Barchas, *ibid.* en prensa; M. Boarder, en *Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology*, M. B. H. Youdim, W. Lovenberg, D. F. Sharman, J. R. Lagnado, Eds. (Wiley, New York, 1977), vol. 2, pp. 21-48.
53. D. Jenden, Ed., *Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology* (Plenum, New York, 1978); J. M. Davis, D. Janowsky, C. Taminga, R. C. Smith, en *ibid.* pp. 805-816; E. Roberts, T. N. Chase, D. B. Tower, *GABA en Nervous System Function* (Raven, New York, 1976); J. Barchas y E. Usdin, Eds. *Serotonin and Behavior* (Academic Press, New York, 1973); K. L. Davis, L. E. Hollister, P. A. Berger, J. D. Barchas, *Psychopharmacol. Commun.* **1**, 533 (1975).
54. C. B. Pert y S. H. Snyder, *Science* **179**, 1011 (1973); E. J. Simon, J. M. Hiller, I. Edelman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **70**, 1947 (1973); L. Terenius, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **33**, 377 (1973).
55. D. J. Mayer, T. L. Wolfie, H. Akil, B. Carder, J. C. Liebeskind, *Science* **174**, 1351 (1971); D. E. Richardson y H. Akil, *J. Neurosurg.* **47**, 184 (1977).
56. H. Akil, D. J. Mayer, J. C. Liebeskind, *Science* **191**, 961 (1976); J. L. Oliveras, Y. Hosobuchi, F. Redjemi, G. Guilbend, J. M. Besson, *Brain Res.* **120**, 221 (1977); Y. Hosobuchi, J. E. Adams, R. Linchitz, *Science* **197**, 183 (1977).
57. J. Hughes, *Brain Res.* **88**, 295 (1975).
58. ———, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan, H. R. Morris, *Nature (Londres)* **258**, 577 (1975); R. Simantov y S. H. Snyder, *Life Sci.* **18**, 781 (1976).
59. H. Teschemacher, K. E. Opheim, B. M. Cox, A. Goldstein, *Life Sci.* **16**, 1771 (1975).
60. H. L. Li y D. Chung, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **73**, 1145 (1976).
61. A. F. Bradbury, W. F. Feldberg, D. G. Smyth, C. R. Snell, en *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, H. W. Kosterlitz, Ed. (North-Holland, Amsterdam, 1976), pp. 9-17.
62. R. Guillemin, N. Ling, R. Burgus, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. D* **282**, 783 (1976).
63. R. E. Mains, B. A. Eipper, N. Ling, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **74**, 3014 (1977); J. L. Roberts y E. Herbert, *ibid.*, p. 5300.
64. C. B. Pert, A. Pert, J. F. Tallman, *ibid.* **73**, 2226 (1976); M. Wuster, P. Loth, R. Schulz, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **18**, 313 (1978).

65. J. D. Beluzzi, N. Grant, V. Garsky, D. Sarantakis, C. D. Wise, L. Stein, *Nature (Londres)* **260**, 625 (1976); H. H. Buscher, R. C. Hill, D. Romer, F. Cardinaux, A. Clone, D. Hauser, J. Pless, *ibid.* **261**, 423 (1976); L. Graf, J. I. Szekely, A. Z. Ronai, Z. Dunai Kovacs, S. Bajusz, *ibid.* **263**, 240 (1976); E. Wei y H. Loh, en *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, H. W. Kosterlitz, Ed. (North Holland; Amsterdam, 1976), pp. 303-310; F. Bloom, D. Segal, N. Ling, R. Guillemin, *Science* **194**, 630 (1976); G. Urea, H. Frenk, J. C. Liebeskind, A. C. Taylor, *ibid.* **197**, 83 (1977).
66. S. J. Watson, J. D. Barchas, C. H. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **74**, 5155 (1977).
67. H. Akil, S. J. Watson, P. A. Berger, J. D. Barchas, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* **18**, 125 (1978); A. L. Cheung y A. Goldstein, *Life Sci.* **19**, 1005 (1976); F. Bloom, E. Battenberg, J. Rossier, N. Ling, J. Leppaluoto, T. M. Vargo, R. Guillemin, *ibid.* **20**, 43 (1977).
68. J. Rossier, T. M. Vargo, S. Minick, N. Ling, F. E. Bloom, R. Guillemin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **74**, 5162 (1977).
69. S. J. Watson, H. Akil, J. D. Barchas, en *Endorphins in Mental Health Research*, E. Usdin, Ed. (Macmillan, New York, en prensa).
70. S. J. Watson, H. Akil, S. O. Sullivan, J. D. Barchas, *Life Sci.* **25**, 733 (1977); T. Hokfelt, R. Elde, O. Johansson, L. Terenius, L. Stein, *Neurosci. Lett.* **5**, 25 (1977); R. Simantov, M. J. Kuhar, G. R. Uhl, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **74**, 2167 (1977); R. Elde, T. Hokfelt, O. Johansson, L. Terenius, *Neuroscience* **1**, 349 (1976).
71. S. J. Watson, C. W. Richard, J. D. Barchas, *Science*, en prensa.
72. H. Akil, J. Madden, R. Patrick, J. D. Barchas, en *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, H. W. Kosterlitz, Ed. (North-Holland, Amsterdam, 1976); J. Madden, H. Akil, R. L. Patrick, J. D. Barchas, *Nature (Londres)* **266**, 358 (1977); J. R. Bodnar, D. D. Kelley, A. Spiaggia, M. Glusman, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **36**, 3896 (1977); R. Guillemin, T. Vargo, J. Rossier, S. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale, F. Bloom, *Science* **197**, 1367 (1977).
73. W. R. Martin, G. G. Eades, J. A. Thompson, R. E. Huppler, P. E. Gilbert, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **197**, 518 (1976); J. A. H. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. Kosterlitz, en *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, H. W. Kosterlitz, Ed. (North-Holland, Amsterdam, 1976), pp. 275-280.
74. H. Akil, D. E. Richardson, J. Hughes, J. D. Barchas, *Science*, en prensa.
75. L. Terenius, A. Wahlstrom, L. Lindstrom, E. Widerlov, *Neurosci. Lett.* **3**, 157 (1976).
76. L. M. Gunne, L. Lindstrom, L. Terenius, *J. Neural Trans.* **40**, 13 (1977); S. J. Watson, P. A. Berger, H. Akil, M. Mills, J. D. Barchas, *Science*, en prensa. H. M. Emrich, C. Cording, S. Piree, A. Kolling, D. Uzerssen, A. Herz, *Pharmakopsychiat. Neuropharmakol.* **10**, 265 (1977).
77. J. Volavka, A. Mallya, S. Baig, J. Perez-Cruet, *Science* **196**, 1227 (1977); G. C. Davis, W. E. Bunney, Jr., E. G. DeFraites, J. E. Kleinman, D. P. van Kammen, R. M. Post, R. J. Wyatt, *ibid.* **197**, 74 (1977); D. S. Janowsky, D. S. Segal, F. Bloom, A. Abrams, R. Guillemin, *Am. J. Psychiatry* **134**, 926 (1977).
78. N. S. Kline, C. H. Li, H. E. Lehmann, A. Lajtha, E. Laski, T. Cooper, *Arch. Gen. Psychiatry* **34**, 1111 (1977).
79. H. Wagemaker y R. Cade, *Am. J. Psychiatry* **134**, 684 (1977); R. M. Palmour, F. R. Ervin, H. Wagemaker, R. Cade, *Abstr. Soc. Neurosci.* (1977), p. 32.
80. J. D. Barchas, P. A. Berger, T. A. Anders, P. R. Barchas, R. D. Ciaranello, G. R. Elliott, Artículo presentado (February 1978) por invitación de IOM Advisory Committee on Mental Health.
81. S. J. Watson and J. D. Barchas, *Histochem. J.* **9**, 183 (1977).
82. S. J. Watson, H. Akil, J. D. Barchas, en *Opioid Peptides*, E. Usdin, Ed. (Macmillan, New York, en prensa).
83. Adaptado por S. J. Watson [ver también *Psychopharmacology From Theory to Practice*, J. D. Barchas, P. A. Berger, R. D. Ciaranello, G. R. Elliott, Eds, (Oxford Univ. Press, New York, 1977), p. 38]; datos basados en los de O. Lindvall y A. Bjorklund [*Acta Physiol. Scand., Suppl.* **412**, 1 (1974)] y U. Ungerstedt (23).