

ACCIONES DE LA RESERPINA SOBRE EL APARATO DIGESTIVO

- I. SOBRE LA SECRECIÓN GÁSTRICA.
- II. SOBRE LA SECRECIÓN BILIAR.
- III. SOBRE LA RETENCIÓN DE BROMOSULFALEINA.

RODRIGO ULBILLUZ*, JUAN G. DURAN, ABEL MEJIA Y CARLOS FIELD

Las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la *Rauwolfia serpentina*, cuyas raíces son utilizadas desde hace siglos en la India (27), han atraído considerable interés de la medicina occidental durante los últimos años. En el laboratorio, la *Rauwolfia* y sus alcaloides, especialmente la reserpina, producen sedación y reducción de la actividad espontánea en todas las especies estudiadas (39) a saber, cobayos, perros, conejos, gatos, ratones, ratas y monos. Es particularmente notoria la modificación en el comportamiento del mono Rhesus, cuya naturaleza salvaje y hostil es reemplazada por un estado de tranquilidad y quietud, desprovisto de curiosidad o agresividad. En la clínica psiquiátrica occidental se ha ratificado la definida acción sedante e inductora de cambios importantes en la conducta de la mayoría de los enfermos mentales. Los pacientes agitados, y especialmente los que exhiben asociación de temor, tensión y ansiedad somática (12), se tornan menos impulsivos, más indiferentes, más sosegados, menos coloreados emocionalmente (23-27-38-43) y, de esta manera, facilitase su accesibilidad al contacto humano terapéutico (6-17).

Sin embargo, en los animales y en el hombre el efecto tranquilizador no se acompaña de hipnosis (17-39). La comparación de efec-

* Cátedra de Clínica Médica del Hospital Arzobispo Loyza,
Facultad de Medicina de Lima, Perú.

tos producidos por la reserpina y por algunos barbitúricos sobre la actividad eléctrica de las estructuras corticales y subcorticales del encéfalo de conejos ha puesto en evidencia que, al revés de lo que sucede con los barbitúricos, la reserpina motiva un trazado electroencefalográfico de alerta y estimula el sistema activante mesodiencefálico, sin afectar la actividad eléctrica cortical (42). En ocho pacientes que yacían inmóviles y con los ojos cerrados bajo la acción clínica óptima de la reserpina, los trazados electroencefalográficos corticales y subcorticales no mostraban el contorno del sueño, sino apenas el de un estado de reposo o sopor (35). Por el contrario, parecían tener menor tendencia al sueño que durante los registros de control.

Se dispone, por primera vez (17), de una droga que reduce significativamente la excitación motriz sin producir confusión, letargo, ni sueño profundo.

Aplicada a la terapéutica de la hipertensión arterial, sus efectos más benéficos (52) son reducir los síntomas neuróticos en todos los pacientes, y disminuir la presión arterial particularmente en los hipertensos neuróticos, lábiles y jóvenes. "Rauwolfia —ha dicho Wilkins— es buena psicoterapia en forma de píldora". También en dermatología (41) y en pediatría (48) puede haber un lugar para la droga en determinados problemas de irritabilidad psicósomática.

La introducción de una droga sedante y sin acción hipnótica sería una adquisición positiva para el gastroenterólogo y el internista confrontados a diario con alteraciones orgánicas y funcionales del aparato digestivo, producidas, mantenidas, agravadas o complicadas por disturbios afectivos. Tal medicación habría de satisfacer una condición fundamental: carecer de acciones secundarias que desvirtuaran el tranquilizamiento central. Es el caso que Plummer et al. (39) han demostrado que la reserpina origina en el perro un aumento de la actividad secretoria y motriz del tubo gastro-intestinal, con elevación del volumen de la secreción gástrica y de la concentración de ácido clorhídrico en ella, las cuales son efectivamente eliminadas por un agente anticolinérgico. En seres humanos Clark y Schneider (11) demostraron aumento de la concentración de ácido clorhídrico libre en el estómago después de inyectar intravenosamente reserpina; la inyección intravenosa de atropina, banthine y epinefrina no modificó, en manos de los mismos autores, la reacción (45). Haverback et al. (16) obtuvieron resultados similares en pacientes y sugirieron que el agente tranquilizador por excelencia parecía ser la clorpromazina cuando está contraindicado estimular la secreción gástrica.

En nuestro laboratorio (*) comenzamos en 1955 el estudio farmacodinámico de la reserpina en tres aspectos: I. acción sobre la secreción gástrica; II. acción sobre la secreción biliar; y III. acción sobre la retención de bromosulfaleína. Otras fases del problema reciben consideración presente.

1. ACCION DE LA RESERPINA SOBRE LA SECRECION .GASTRICA HUMANA.

Material y Métodos.—

Se realizó 64 tubajes gástricos en 26 sujetos, 10 hombres y 16 mujeres, cuyas edades fluctuaban entre los 13 y los 60 años, estando comprendidos entre los 13 y 25 años de edad el 65%. Según el nivel basal de secreción gástrica (26) se clasificó a los 26 sujetos en tres grupos: grupo I sin enfermedad orgánica gastrointestinal demostrable, incluyendo 3 sujetos aclorhídricos; 4 hipoclorhídricos, 10 normoclorhídricos y 2 hiperclorhídricos. Esta clasificación es indudablemente arbitraria, pero útil. El grupo II lo integraron 4 pacientes con débil respuesta a la histamina; y el grupo III un caso de úlcera gástrica benigna con hiposecreción y otro de úlcera duodenal con hipersecreción. En vista de los resultados obtenidos no se consideró conveniente ampliar el número de pacientes con úlcera sometidos a este estudio.

Se determinó la acidez gástrica basal (3-29) practicando succión continua de la secreción gástrica con jeringa durante 2 horas y separando fracciones cada 15 minutos. Al día siguiente, se inyectó reserpina, un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina* purificado, cristalizado y presentado en solución acuosa, administrando por vía intramuscular una dosis única de 5 miligramos.

En 6 casos se realizó otro estudio, en un tercer día consecutivo, administrando sulfato de atropina por vía intramuscular, en dosis de 1 mg. en 5 casos, y 1.5 mg. en el restante, 15 minutos antes de inyectar la misma cantidad de reserpina intramuscularmente.

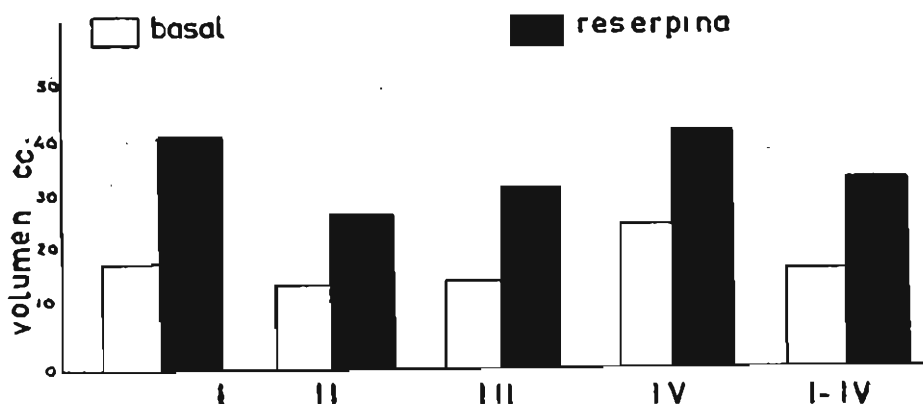
En 5 casos se realizó un tercer tubaje gástrico bajo la acción de un anti-histamínico —maleato de clorfenamina— administrado el día anterior en dosis total oral de 24 mg. y repetido una hora y media antes de dar reserpina en dosis intramuscular de 10 mg.

* Laboratorio de Investigaciones de la Cátedra de Clínica Médica del Dr. Carlos Monge.

En todas las muestras se determinó volumen, acidez libre y acidez total. Se calculó la acidez total en miligramos para cada recolección fraccionada.

Análisis de los resultados.

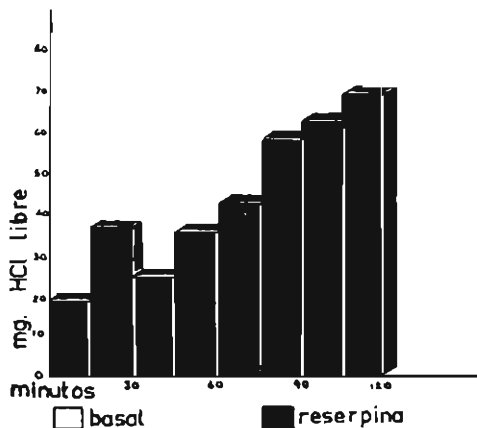
A. *Volumen de secreción gástrica:* La gráfica N° 1 muestra un considerable incremento del volumen en todos los grupos. Para todos los sujetos, el volumen promedio basal fué 17.2 cc., y el volumen promedio por después de la reserpina llegó a 34.6 cc. (101.2% de aumento).



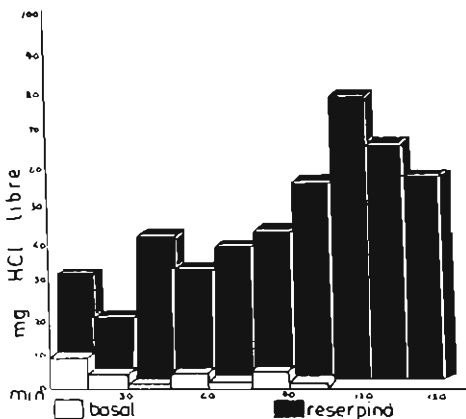
Gráfica 1. Volumen de secreción gástrica y reserpina: promedios de colecciones en 26 sujetos durante períodos de 15 minutos. I=aclorhídricos; II=hipoclorhídricos; III=normoclorhídricos; IV=hiperclorhídricos.

B. *Cantidad total de ácido clorhídrico libre en miligramos:* En todos los casos la cantidad total de HCl aumentó considerablemente, desde que el aumento del volumen coincidió siempre con una elevación considerable de la concentración del ácido, llegando ésta en algunos casos hasta 125 mEq/L.

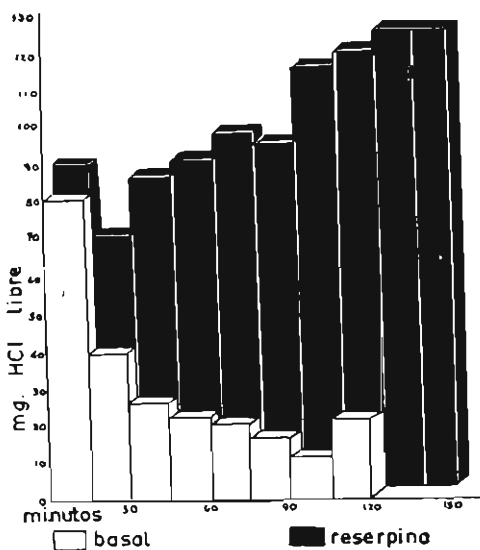
El efecto del estímulo, en comparación con la secreción basal, está representado en las gráficas N° 2-3-4-5. La estimulación de la acidez gástrica, constante y prolongada, se asocia con importantes manifestaciones secundarias: rubor cutáneo generalizado a predominio facial y malestar general en todos los casos; cefalalgia en una gran mayoría y, en dos casos, edema palpebral. En algunos casos estos efectos colaterales fueron de orden severo; en varios sujetos se prolongaron durante algunas horas.



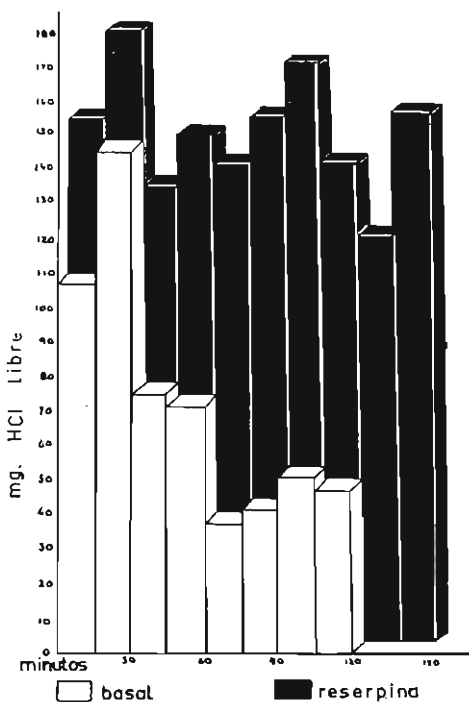
Gráfica 2. Acidez gástrica y reserpina en sujetos aclorhídricos: valores fraccionados promedio en 3 casos.



Gráfica 3. Acidez gástrica y reserpina en sujetos hipoclorhídricos: promedios de 4 casos.



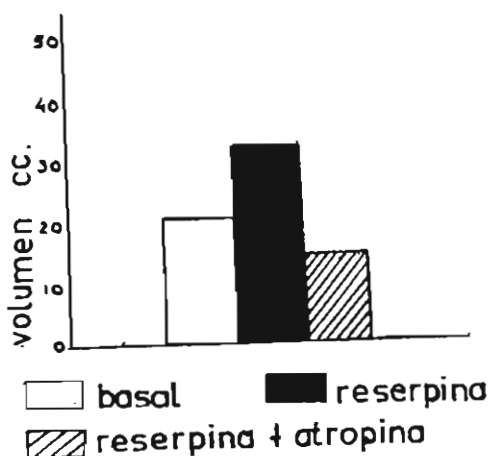
Gráfica 4. Acidez gástrica y reserpina en sujetos normoclorhídricos: promedios de 10 casos.



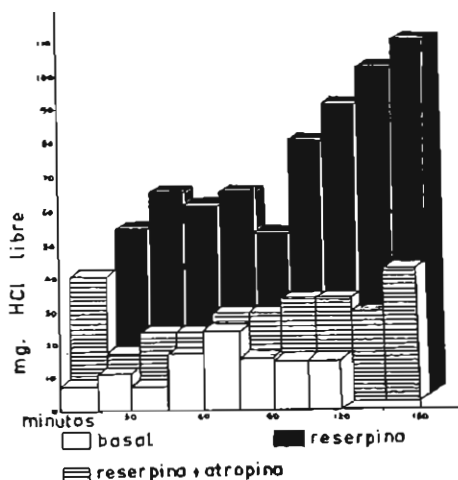
Gráfica 5. Acidez gástrica y reserpina en sujetos hiperclorhídricos: promedios de 2 casos.

C. *Tiempo de latencia*: en la mayor parte de los casos estuvo entre 30 y 45 minutos.

D. *Administración intramuscular previa de atropina*: Con dosis de sulfato de atropina señaladas (24) como suficientes para producir efecto anti-secretor en la mayoría de los pacientes, se observó, después de inyectar reserpina, considerable reducción del volumen, sin alteración de la concentración de HCl libre. La cantidad total de ácido clorhídrico disminuyó marcadamente (gráficas 6 y 7).



Gráfica 6. Variaciones en el volumen de la secreción gástrica: promedio de colecciones fraccionadas cada 15 minutos en 6 casos.

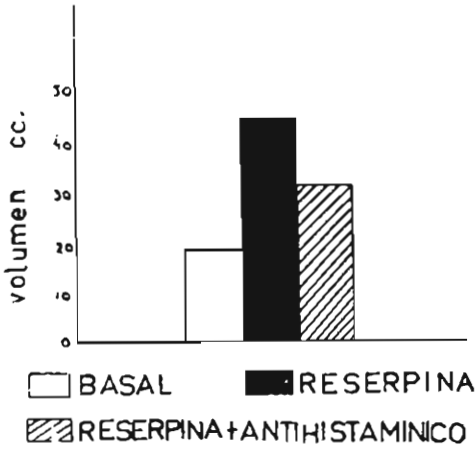


Gráfica 7. Variaciones de la acidez gástrica: promedios en 6 sujetos.

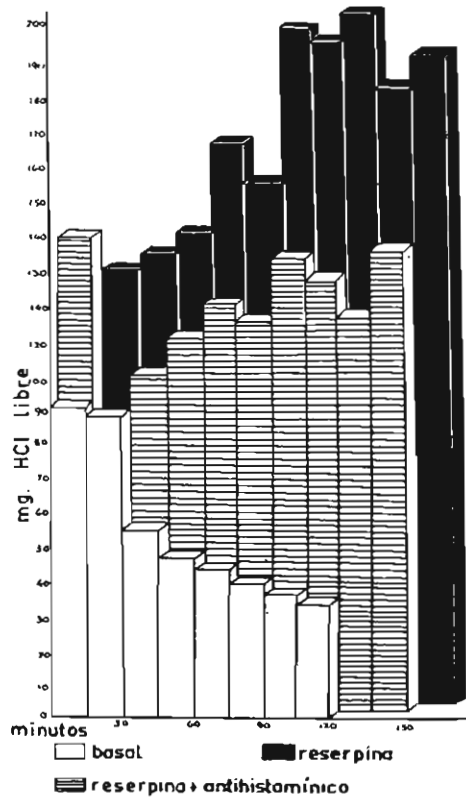
E. *Administración intramuscular previa de un anti-histamínico*: El maleato de clorfenamina, en dosis probadamente efectivas para prevenir reacciones transfusionales, sólo redujo moderadamente el volumen de la secreción gástrica estimulada con reserpina, no modificándose la concentración del ácido libre. En todos los casos ocurrió una reducción significativa de las manifestaciones secundarias (gráficas 8 y 9).

Discusión de los resultados.

A la dosis intramuscular única de 5 mg., la reserpina ha probado ser un poderoso estimulante de la secreción gástrica, aumentando el vo-



Gráfica 8. Variaciones en el volumen de la secreción gástrica : promedio de colecciones fraccionadas cada 15 minutos en 5 casos.



Gráfica 9. Variaciones de la acidez gástrica : promedios en 5 casos.

lumen y la concentración de ácido clorhídrico libre en varios grupos de sujetos con diferentes modalidades secretoras. En algunos casos la acidez libre alcanzó concentraciones cercanas a la máxima posible en la cavidad gástrica (18).

La reacción secretora ocurrió después de un período de latencia de 30 a 45 minutos y coincidió con efectos colaterales importantes.

La inyección intramuscular previa de atropina no afectó la concentración pero sí la eliminación total de ácido clorhídrico libre. En oposición con lo señalado por Schneider (45) esta modificación sugiere un importante componente colinérgico. Debe notarse que ningún compuesto anticolinérgico produce, hasta el presente (25), en forma constante, el grado deseado de inhibición secretora basal. La hipoglucemia insulínica, estímulo vagal, determina respuesta secretora no bloqueada por

la metanhelina. De manera que no puede descartarse un componente colinérgico sólo porque a dosis tolerables para el ser humano la respuesta gástrica no es bloqueada por sustancias anticolinérgicas (18).

Desde los primeros estudios farmacológicos se ha señalado que la reserpina acusa una acción sobre el sistema nervioso autónomo (5-39-42-55). Se ha presentado evidencias contra una acción periférica adrenolítica o parasimpaticomimética, o de bloque ganglionar. Parece que el área probable de acción es el hipotálamo, donde se integran las funciones autonómicas. La reserpina actuaría estimulando mecanismos inhibidores del sistema simpático, lo que se revelaría inclusive en el electroencefalograma (42), o aumentado la actividad de mecanismos corticales inhibidores de estructuras diencefálicas (44). Está descontada la posibilidad de que este efecto se deba a variaciones del flujo sanguíneo cerebral o del consumo de oxígeno y glucosa por el encéfalo (15).

La administración previa de un anti-histamínico no modificó cuantiosamente la reacción secretora gástrica, pero, redujo los síntomas colaterales que habían sugerido a Freis (13) un mecanismo similar al de la histamina. Hunt (19) ha demostrado que es posible obtener una máxima producción de ácido clorhídrico libre mediante grandes dosis de histamina en sujetos protegidos de las acciones extragástricas de esta droga con anti-histamínicos.

En nuestra serie de hiposecretores, la reserpina indujo respuesta gástrica inclusive en pacientes que habían respondido sólo débilmente a la inyección de histamina en exámenes anteriores.

Nuestra dosis de 5 mg. por vía intramuscular no es comparable con la terapia habitual de la hipertensión arterial; en cambio, los psiquiatras usan con frecuencia dosis iguales o mayores por la misma vía durante períodos prolongados.

En conclusión: la reserpina es un poderoso excitante de la secreción gástrica, comparable en intensidad y reacciones colaterales a los máximos estímulos conocidos. Es de importancia práctica el riesgo que entraña la administración de reserpina a pacientes con úlcera péptica activa o latente. Es curioso que la literatura psiquiátrica aún no registre complicaciones digestivas de este orden.

II. ACCION DE LA RESERPINA SOBRE LA SECRECION BILIAR HUMANA Y EN PERROS

La demostración de una notable capacidad de la reserpina para estimular la secreción gástrica, y la discusión de los probables mecanismos comprometidos, nos sugirió investigar sus acciones sobre otras funciones del aparato digestivo.

La sección de los nervios espléncicos o hepáticos (49) produce un apreciable y prolongado aumento del flujo biliar. En opuesto sentido, el efecto sobresaliente de la estimulación de estos nervios simpáticos es una reducción del flujo biliar; el mismo efecto se determina inyectando intravenosamente en conejos (2) dosis comparativamente grandes de adrenalina. Después de la estimulación del parasimpático (47) se encuentra en las venas hepáticas una substancia similar a la acetilcolina. Seccionando el vago, la estimulación del cabo central tiene un efecto secretor reflejo.

Independientemente de los mecanismos colinérgicos y adrenérgicos, se ha señalado (1) que la histemia aumenta la secreción biliar, en especial de sales biliares, pero reduce la eliminación de pigmentos biliares (32).

Material.

Se midió la secreción biliar fraccionada cada 30 minutos durante 4 horas, y la secreción biliar total, en un período de 24 horas. Se comparó en días consecutivos los valores obtenidos en condiciones basales y después de inyectar reserpina.

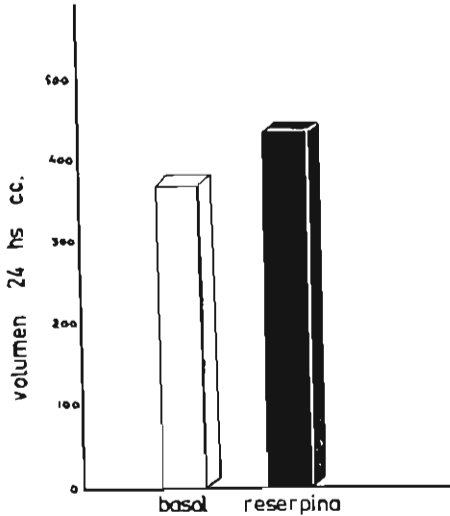
Se estudió 25 sujetos, 24 mujeres y 1 hombre, cuyas edades fluctuaban entre 23 y 59 años. La recolección de la bilis se realizó mediante una sonda colocada en el colédoco o en el cístico con fines terapéuticos. Sólo se utilizó enfermos en satisfactorias condiciones generales.

Experimentalmente, se utilizó cuatro perros con fístula biliar total crónica (*) a los que se les administró reserpina a la dosis única intramuscular de 0.09 mg. por kilo de peso corporal.

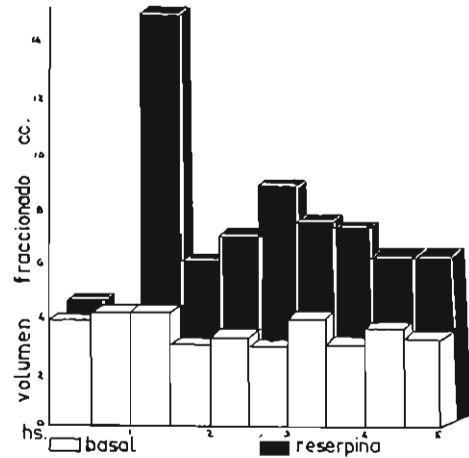
* Preparados por el Dr. Víctor Baracco G. en el Departamento de Técnica Quirúrgica y Cirugía experimental de la Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital Loayza de Lima.

Análisis de los resultados.

A. *Volumen de secreción biliar en 24 horas:* La gráfica 10 representa los promedios para los volúmenes de secreción biliar en condiciones de control y bajo la acción de la reserpina. El promedio de aumento fué de 35%.



Gráfica 10. Variación del volumen de secreción biliar: promedios de 25 sujetos normales; colecciones de 24 horas.



Gráfica 11. Variación de la secreción biliar fraccionada en un sujeto con reacción típica.

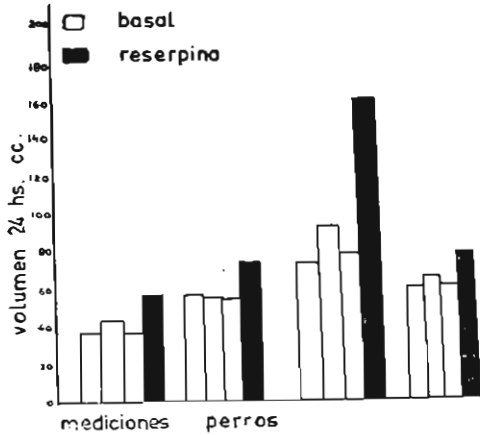
B. *Volumen fraccionado de secreción biliar durante las primeras 4 horas.*

En todos los casos menos uno la secreción biliar aumentó bajo el efecto de la reserpina y se mantuvo sensiblemente elevado durante el período de recolección fraccionada.

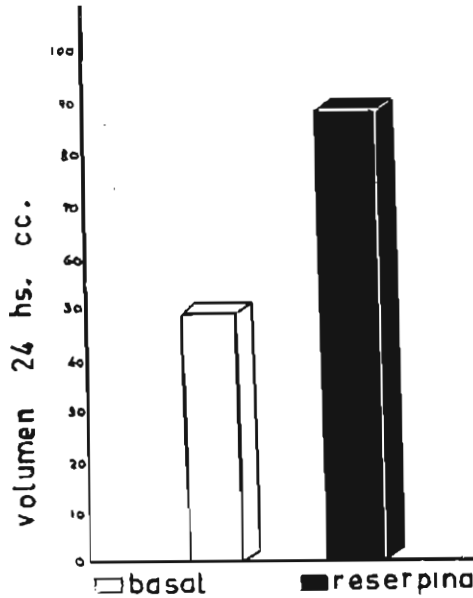
Se observó que el volumen de la secreción biliar guardaba relación con la magnitud de las manifestaciones colaterales periféricas. Este efecto fué particularmente notable en el caso N° 4 (Gráfica N° 11) coincidiendo en este paciente el pico de secreción biliar con máxima dilatación vascular facial y sensaciones subjetivas concomitantes.

C. *Tiempo de Latencia:* varió entre media hora y cinco horas y media, con un promedio de hora y media.

D. *Análisis de Resultados en Perros:* en los cuatro perros con derivación completa de la secreción biliar, se obtuvo resultados cualita-



Gráfica 12. Variación del volumen de secreción biliar : promedios de colecciones durante 24 horas en 4 perros con fistulas completas.



Gráfica 13. Variación del volumen de secreción biliar : colecciones de 24 horas en 4 perros. Determinaciones basales durante 3 días.

tiva y cuantitativamente comparables con los obtenidos en seres humanos (Gráficas 12 y 13).

Discusión de los Resultados.

A diferencia de la relativa facilidad con que se estudia la secreción gástrica en seres humanos, es difícil evaluar la secreción biliar excepto en aquellos casos en que una condición patológica no modificadora del estado general produce una fístula biliar total.

La recolección de líquido duodenal por vía oral es deficiente para este estudio, por añadirse en proporción desconocida secreciones suprapilóricas y propiamente duodenales, y por suponerse posibles fenómenos motores del árbol biliar y del duodeno consecutivos a la colocación de la sonda.

Por lo tanto, hemos utilizado en este estudio fístulas biliares parciales secundarias a procedimientos terapéuticos en pacientes. Este método es criticable porque una proporción de la secreción biliar atraviesa el esfínter de Oddi y se pierde en el duodeno. Al respecto, se sabe que la reserpina tiene acción hiperperistáltica sobre el intestino (39)

pero se ignora su acción sobre el árbol biliar, sobre el esfínter de Oddi y sobre el duodeno.

En todo caso, hemos demostrado que los resultados así obtenidos son superponibles con los conseguidos en perros a los que se había extirpado la vesícula y ligado totalmente el colédoco, es posible, pues, decir que la reserpina inyectada intramuscularmente a una dosis única de 5 mg. produce un rápido aumento moderado de la secreción biliar en sujetos normales.

En la interpretación farmacodinámica de este efecto, fuerza es mencionar nuevamente mecanismos colinérgico e histamínico.

III. EFECTO DE LA RESERPINA SOBRE LA RETENCION DE BROMOSULFALEINA EN SUJETOS NORMALES Y CON CIRROSIS HEPATICA

El flujo biliar depende de factores nerviosos y circulatorios (31). Experimentos de perfusión en la preparación de hígado de rata aislado (9) indican que el flujo biliar es función del flujo sanguíneo a través del hígado. Es probable que esta relación se evidencie mejor cuando todo el lecho vascular no es accesible al flujo sanguíneo, de modo que un aumento de la presión de perfusión no solo aumentaría el flujo a través de los canales permeables, sino que abriría otros en ese momento cerrados.

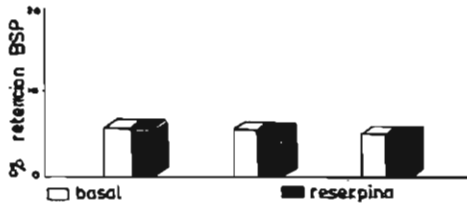
En vista del efecto incrementador de la secreción biliar exhibido por la reserpina, nos pareció que podría haber alguna acción sobre el flujo sanguíneo hepático, aunque no ha podido demostrarse variaciones constantes y significativas del flujo renal, presión vascular renal y filtración glomerular (28-36).

Método. Se realizó determinaciones de retención de bromosulfaleína en sangre venosa periférica en 3 sujetos normales o con estratosis hepática y en 8 pacientes con cirrosis hepática. Todos los diagnósticos fueron satisfactoriamente comprobados. Cada sujeto se sometió a una determinación de control y otra bajo la acción de 5 mg. de reserpina inyectada por vía intramuscular, en dos mañanas consecutivas.

Se administró bromosulfaleína a la dosis de 5mg. por kilo de peso por vía intravenosa. Los resultados se expresan en porcentajes de retención, según lectura en el fotocolorímetro.

Análisis de los resultados.

En un sujeto normal y dos pacientes con esteatosis hepática la retención de bromosulfaleína era normal en ambas determinaciones (Gráfica N° 14).

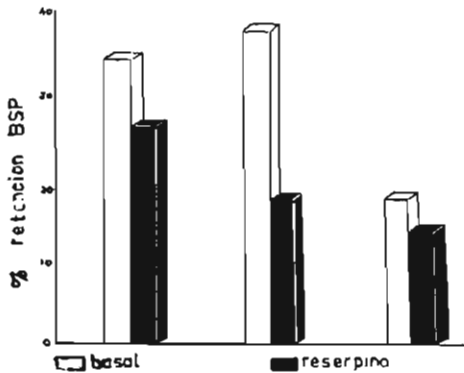


Gráfica 14. Retención de bromosulfaleína en 2 pacientes con esteatosis hepática y 1 sujeto normal.

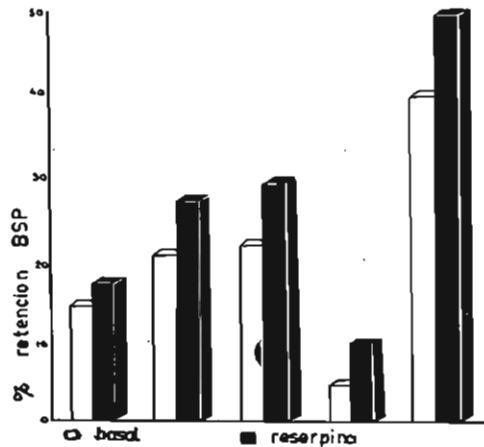
En ocho cirróticos, se obtuvo resultados discordantes, con notables aumentos y decrementos de la cifra basal para cada sujeto

Discusión de los resultados.

El estudio de las características clínicas y bio-químicas de cada uno de los casos de cirrosis hepática demostró que solamente existe una relación notable con el pronóstico inmediato del paciente (Gráficas N^o 15 y 16).



Gráfica 15. Retención de bromosulfaleína en 3 cirróticos cuya evolución clínica inmediata fué favorable.



Gráfica 16. Retención de bromosulfaleína en 5 cirróticos cuya evolución clínica inmediata fué desfavorable.

Una interpretación de estos hallazgos sería la marcada alteración vascular en los hígados cirróticos, con establecimiento de shunts o derivaciones venoso-arteriales, entre islotes de tejido relativamente avascular (33-40-21-51). El parénquima funcionante supliría, en estos ca-

sos, la relativa insuficiencia de irrigación con una exaltación de su capacidad secretora. Existiría una relación inversa entre velocidad de pasaje sanguíneo por los sinusoides hepáticos y capacidad de extracción por las células hepáticas. En consecuencia, cualquier aumento significativo del flujo hepático que supere la capacidad funcional del hígado resultaría desfavorable para la fisiología del órgano enfermo. A la inversa, el aumento del flujo abriría nuevos canales y beneficiaría la función del hígado crónicamente lesionado, pero con adecuada reserva anatómica y funcional (21).

Cabe destacar que la retención de bromosulfaleína como método de determinación del flujo hepático está sujeta a controversia. Bradley (7-8) y Myers (37) creen que es el mejor método para estimarlo, cuando se caracteriza las venas suprahepáticas y se mantiene la concentración de la bromosulfaleína constante en la vena aferente al hígado. Otros autores como Selkurt (46) y Vetter (50) han hecho notar los factores probables de error. Todos están de acuerdo, en que, sin ser ideal, es el método más ventajoso.

Nuestro material no permite extraer conclusiones. Tal vez podría prevenirse contra el empleo de reserpina en pacientes con lesiones hepáticas determinantes de significativa reducción de la reserva funcional.

BIBLIOGRAFIA

1. ADLER, A.: Die interne Behandlung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege. *Therap. d. Gegenw.* **67**:172, 216, 263, 1926.
2. ARCHDEACON, J. W., DANFORTH, J. T. and DUMMIT, G. D.: Factors affecting bile flow in the rabbit and cat. *Am. J. Physiol.* **178**:499, 1954.
3. BACHRACH, W. H., BOWEN, B. R., HALSTED, J. A., SCHAPIRO, H., HOLMSTROM, W. and PRICE, P.: A critical analysis of the criteria for the clinical evaluation of anticholinergic and spasmolytic drugs in gastroenterology. *Acta Med. Scandinav. Supp.* 288, 1954.
4. BARRET, W. E., PLUMMER, A. J., EARL, A. E. and ROGIE, B.: Effect of reserpine on gastric secretion of the dog. *J. Pharm. & Exper. Therap.* **113**:3, 1955.
5. BEIN, H. J.: Significance of selected central mechanisms for the analysis of the action of reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:4, 1955.
6. BLEULER, M. and STOLL, W. A.: Clinical use of reserpine in psychiatry: comparison with chlorpromazine. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**: 67, 1955.
7. BRADLEY, S. E., INGELFINGER, F. J., BRADLEY, G. P. and CURRY, J. J.: The estimation of hepatic blood flow in man *J. Clin. Inves.* **24**: 890, 1945.

8. BRADLEY, S. E.: Measurement of hepatic blood flow. In *Methods in Clinical Research*. Vol. I. Year Book Publishers, 1948. Chicago.
9. BRAUER, R. W., LEONG, G. F. and HOLLOWAY, R. J.: Mechanics of bile secretion. *Am. J. Physiol.* **177**:103, 1954.
10. CAMPDEN-MAIN, B. C. and WEGIELSKI, Z.: The control of deviant behavior in chronically disturbed psychotic patients by the oral administration of reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:117, 1955.
11. CLARK, M. L. and SCHNEIDER, E. M.: The effect of intravenous on gastric acidity in man. *Gastroenterology* **29**:877, 1955.
12. FLACH, F. F.: Clinical effectiveness of reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:161, 1955.
13. FREIS, E. W. and ARI, R.: Clinical and experimental effects of reserpine in patients with essential hypertension. *Ann. New York Acad. Sc.* **59**:45, 1954.
14. GREEN, H. D.: Pharmacology of antihypertensive drugs. *Am. J. Med.* **17**:70, 1954.
15. HAFKENSCHIEL, J. H., SELLERS, A. M., KING, G. A. and THORNER, M. W.: Preliminary observations on the effects of parenteral reserpine on cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism, and electroencephalograms of patients with essential hypertension. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:78, 1955.
16. HAVERBACK, B. J., STEVENSON, T. D., SJOERDSMA, A. and TERRY, L. L.: The effects of reserpine and chlorpromazine on gastric secretion. *Am. J. Med. Sc.* **230**:601, 1955.
17. HOFFMAN, J. L. and KONCHEGUL, L.: Clinical and Psychological observations on psychiatric patients treated with reserpine. A preliminary report. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:144, 1955.
18. HOLLANDER, F.: Current views on the physiology of the gastric secretions. *Am. J. Med.* **13**:52, 1952.
19. HUNT, J. N. and KAY, A. W.: The nature of gastric hypersecretion of acid in patients with duodenal ulcer. *B. M. J.* N^o 4902, 1444, 1954.
20. INGELFINGER, F. J., BRADLEY, S. E., MENDELOFF, A. I. and KRAMER, P.: Studies with bromsulphalein I. Its disappearance from the blood after a single intravenous injection. *Gastroenterology* **11**:646, 1948.
21. Ingelfinger, F. J.: The liver. In *Sodeman's Pathologic Physiology*. Saunders Philadelphia, 1950.
22. KINROSS-WRIGHT, V.: Chlorpromazine and reserpine in the treatment of psychoses. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:174, 1955.
23. KIRKPATRICK, W. L. and SANDERS, F.: Clinical evaluation of reserpine in a state hospital. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:123, 1955.
24. KIRSNER, J. B., PALMER, W. L., LEVIN, E. and KLOTZ, A. P.: Gastric antacid and anti-secretory drugs: a survey based primarily on their effects upon gastric secretion in man. *Ann. Int. Med.* **34**:785, 1951.
25. KIRSNER, J. B., LEVIN, E. and PALMER, W. L.: The effect of newer anticholinergic drugs upon gastric secretion in man. *Gastroenterology* **23**:199, 1953.

26. KIRSNER, J. B., BOCK, D., PALMER, W. L., LEVIN, E. and FORD, H.: Variations in basal gastric secretion in man and evaluation of gastric secretory stimulants. *Gastroenterology* **30**:779, 1956.
27. KLINE, N. S.: Use of rauwolfia serpentina Benth. In neuropsychiatric conditions. *Ann. New York Acad. Sc.* **59**:107, 1954.
28. KROGSGAARD, A. K.: The effect of intravenously injected reserpine on blood pressure, renal function and sodium excretion. *Acta Med. Scandinav.* **154**:41, 1956.
29. LEVIN, E., KIRSNER, J. B. and PALMER, W. L.: A simple measure of gastric secretion in man. *Gastroenterology* **19**:88, 1951.
30. LEVIN, E., KIRSNER, J. B. and PALMER, W. L.: The effect of banthine on gastric secretion in man. *Gastroenterology* **21**:339, 1952.
31. LICHTMAN, S. S.: Diseases of the liver, gall-bladder and bile ducts. Vol. I. Lea & Febiger, Philadelphia. 1953.
32. LUETH, H. C., ORNDORFF, B. H. and IVY, A. C.: Effect of histamine on gall-bladder evacuation. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **26**:311, 1929.
33. MANN, J. D., WAKIM, K. G. and BAGGENSTOSS, A. H.: Alterations in the vasculature of the diseased liver. *Gastroenterology* **25**:540, 1953.
34. MANN, J. D., BOLLMAN, J. L., HUIZENGA, K. A. FARRAR, T. and GRINDLAY, J. H.: Blood ammonia, experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation. *Gastroenterology* **27**:399, 1954.
35. MONROE, R. R., HEATH, R. G., MICKLE, W. A. and MILLER, W.: A comparison of cortical and subcortical brain waves in normal, barbiturate, reserpine and chlorpromazine sleep. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:56, 1955.
36. MOYER, J. H.: Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (Serpasil), and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension. *Ann. New York Acad. Sc.* **59**:82, 1954.
37. MYERS, J. D.: The hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption of man. Their estimation from urea production or bromsulphalein excretion during catheterization of the hepatic veins. *J. Clin. Invest.* **26**:1130, 1947.
38. NOCE, R. N., WILLIAMS, D. B. and RAPAPPORT, W.: Reserpine (Serpasil) in the management of the mentally ill. *J. A. M. A.* **158**:11, 1955.
39. PLUMMER, A. J., EARL, A., SCHNEIDER, J. A., TRAPOLD, J. and BARRER, W.: Pharmacology of Rauwolfia alkaloids, including reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **59**:8, 1954.
40. POPPER, H. and ELIAS, H.: Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by the three-dimensional approach. *Am. J. Path.* **31**:405, 1955.
41. REIN, C. R. and GOODMAN, J. J.: The tranquilizing efficacy of reserpine in dermatological therapy. *Ann. New York Acad. Sc.* **61**:230, 1955.
42. RINALDI, F. and HIMWICH, H. E.: A comparison of effects of reserpine and some barbiturates on the electrical activity of cortical and sub-

- cortical structures of the brain of rabbits. *Ann. New York Acad. Sc.* **61:27**, 1955.
43. SAINZ, A.: The use of reserpine in ambulatory and hospitalized geriatric psychotics. *Ann. New York Acad. Sc.* **61:72**, 1955.
 44. SCHNEIDER, J. A., PLUMMER, A. J., ERAL, A. E. and GAUNT, R.: Neuropharmacological aspects of reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **61:16**, 1955.
 45. SCHNEIDER, E. M. and CLARK, M. L.: Hyperchlorhydria induced by intravenous reserpine. *Am. J. Digest. Dis.* **1:22**, 1956.
 46. SELKURT, E. E.: Validity of the bromsulphalein (BSP) method for estimating hepatic blood flow. *Am. J. Physiol.* **175:461**, 1953.
 47. SNYDER, C. D. citado por Lichtman (31).
 48. TALBOT, M. W. Jr.: The use of reserpine in irritable and hypertonic infants. *Ann. New York Acad. Sc.* **61:188**, 1955.
 49. TANTURI, C. A. and IVY, A. C.: A study of the effects of vascular changes in the liver and the excitation of its nerve supply on the formation of bile. *Am. J. Physiol.* **121:61**, 1938.
 50. VETTER, H. GRABNER, G., HOFER, R., NEUMAYR, A. and PARZER, O.: Comparison of liver blood flow values estimated by the bromsulphalein and by the radiogold method. *J. Clin. Invest.* **35:825**, 1956.
 51. WAKIM, K. G.: Physiology of the liver. *Am. J. Med.* **16:256**, 1954.
 52. WILKINS, R. W.: Clinical usage of Rauwolfia alkaloids, including reserpine (Serpasil). *Ann. New York Acad. Sc.* **59:37**, 1954.
 53. WINSOR, T.: Human pharmacology of reserpine. *Ann. New York Acad. Sc.* **59:61**, 1954.