

ANUARIO DE PSICOLOGIA
Núm. 29 - 1983 (2)

EFECTOS DEL CLOBAZAM SOBRE LA MEMORIA;
ATENCIÓN Y TIEMPO DE REACCIÓN

ARTURO BADOS LOPEZ
M^a ANGELES GONZALEZ IBAÑEZ
MIGUEL SANCHEZ TURET

Departamento de Psicología Fisiológica
Universidad de Barcelona

Trabajo presentado el 5 de junio de 1981 en el simposium "Avances en terapéutica psiquiátrica"
organizado por la Sociedad Catalana de Psiquiatria.

A. Bados
M^a A. González
M. Sánchez Turet
Departamento de Psicología Fisiológica
Facultad de Psicología
Avda. de Chile, s/n
Barcelona-28

INTRODUCCIÓN

El perfil de acción de las 1.4-benzodiazepinas es bien conocido y se caracteriza por las propiedades siguientes (Hanks, 1979, p. 151):

- Anti-ansiedad y desinhibición conductual.
- Anticonvulsión.
- Sedación: Reducción de las reacciones emocionales y psicomotoras excesivas o normales.
 - Facilitación del sueño.
 - Anti-agresión.
 - Potenciación de los depresores centrales.
 - Amnesia anterógrada.
- Relajación muscular.
- Carencia de efectos periféricos directos.
- Muy baja toxicidad.

Así, por ejemplo, hay constancia de los efectos hipnóticos de las 1.4-benzodiazepinas en Nicholson (1979). Igualmente, Wittenborn (1979) ha realizado una excelente revisión en la que se muestran los efectos perjudiciales de las 1.4-benzodiazepinas sobre el rendimiento psicomotor y la atención, mientras que los estudios de Clarke et al. (1970) y Ghoneim y Meuraldt (1975, 1977) apoyan la idea de que el diazepam empeora la función mnémica.

En 1969 Rossi et al. (1969) sintetizaron una nueva benzodiazepina, el clobazam, el cual ya no pertenece al grupo original de las 1.4-benzodiazepinas (como p. ej. el diazepam y el clordiazepóxido), sino que difiere estructuralmente de éste pasando a ser una 1.5-benzodiazepina. Este cambio estructural se refleja en propiedades farmacológicas diferentes. En efecto, el clobazam sigue siendo un eficaz ansiolítico, pero sin apreciables efectos secundarios sedativos y depresivos (Barzaghi et al. 1973; Wieck, 1979) a diferencia de las otras benzodiazepinas conocidas hasta la fecha. La ventaja del clobazam sobre éstas es que sólo influencia la actividad motora a dosis mucho más altas de lo necesario para conseguir efectos tranquilizantes y antiagresivos (Fielding y Hoffman, 1979). Así pues, el clobazam reduce la ansiedad sin empeorar el rendimiento psicomotor (Hindmarch, 1979; Nicholson, 1979; Salkind et al., 1979) al menos a dosis moderadas de 10-20 mg. tres veces al día. En cambio, dosis agudas de 30 mg. afectan negativamente al rendimiento sensoriomotor 2-3 horas después de la administración (Hanks, 1979). Igualmente, mientras que dosis de 20 mg. no alteran la claridad de conciencia (medida mediante la frecuencia crítica de centelleo: FCC), sí lo hacen dosis de 40 mg. (Birkmayer, 1979).

Si bien los mínimos efectos adversos del clobazam sobre el rendimiento psicomotor pueden ser debidos a su relativa falta de relajación muscular en comparación con el diazepam (Gerhards, 1979) y el clordiazepóxido (Fielding y Hoffman, 1979), Hindmarch (1979) ha propuesto otra explicación en función de los supuestos efectos incrementadores del clobazam sobre el arousal cortical (medido en base a la FCC) con respecto a las dos 1,4-benzodiazepinas que se acaban de citar.

En el estudio mencionado, Hindmarch encontró que:

a) Una dosis aguda de clobazam 20 mg., tomada la noche anterior al día de la prueba, dio lugar, en relación al placebo, a un acortamiento del tiempo de reacción complejo (de elección), a la no modificación de la FCC y a un incremento del tiempo de equilibrio sobre un travesaño pivotante.

b) Repetidas dosis de 10 mg. de clobazam tres veces al día, durante cinco días, produjeron, con respecto al diazepam y al clordiazepóxido, un acortamiento del tiempo de reacción complejo, una elevación de los umbrales FCC, sentimientos de relajación y una reducción de la ansiedad percibida.

En una línea cercana a la explicación de Hindmarch, Wittenborn et al. (1979) se preguntan si el hecho de que el clobazam 10 mg. tres veces al día durante un día no empeore el rendimiento psicomotor, e incluso pueda mejorarlo, se debe a una vigilancia aumentada o a un nivel motivacional elevado.

Si bien todos los trabajos realizados sobre la problemática que nos ocupa han utilizado pruebas sensoriomotoras de tipo laboratorio, Biehl (1979) ha investigado, en un estudio muy bien controlado, los efectos del clobazam y el diazepam sobre la conducción de automóviles en una situación de tráfico normal. Los resultados fueron que los sujetos los cuales habían sido seleccionados con un alto neuroticismo en el Cuestionario de Cattell, mostraron después de tomar 20 mg. de clobazam una mayor disposición a frenar en comparación con los que habían ingerido placebo o diazepam, a la vez que se sintieron subjetivamente más activos y menos deprimidos que los que habían tomado 10 mg. de diazepam. El estudio de Hindmarch et al. (1977) tampoco puso de manifiesto efectos detrimentales del clobazam sobre un conjunto de tareas relativas a la conducción de automóviles.

Es necesario indicar aquí que puesto que un porcentaje relativamente alto (de 25 a 38% en el trabajo de Wallis et al., 1979) de los sujetos que toman clobazam manifiestan verbalmente el haber padecido somnolencia, esto parece entrar en contradicción con la falta de acción sedativa de dicho fármaco. Ahora bien, es plausible pensar que la somnolencia expresada por los pacientes - la cual es el efecto secundario más frecuente del clobazam (Koeppen, 1979) - no refleja un estado de sedación. En efecto, la somnolencia en estos casos sería un sentimiento subjetivo del sujeto, mientras que la sedación requeriría además una actividad motora disminuida (Ban y Amin, 1979). Así pues, sería muy interesante tomar medidas objetivas tanto de sedación como de somnolencia.

Si la falta de acción sedativa se confirma, el clobazam, dadas sus propiedades ansiolíticas y su buena tolerancia general (Schütz, 1979; Wieck et al., 1979), sería de una gran utilidad en los casos en que hasta la fecha se ha aplicado: neurosis de ansiedad, trastornos psicósomáticos, estados de ansiedad en trastornos psicóticos y en la abstinencia del alcohol, agresividad y trastornos del sueño.

La presente investigación compara clobazam con placebo en relación a sus efectos sobre el tiempo de reacción, atención y memoria medidos a través de una prueba de tiempo de reacción de elección ante estímulos auditivos, una prueba de sustitución de

dígitos por símbolos, una prueba de cancelación de figuras y una prueba de fijación de listas de 15 palabras. Las tres primeras de estas pruebas tipo han sido ya utilizadas en experiencias anteriores con clobazam. En cuanto a la cuarta, no ha sido todavía empleada; más aún, que se sepa, no se ha realizado ningún trabajo para constatar los posibles efectos del clobazam sobre la memoria. Así pues, mientras que en los anteriores aspectos este estudio constituye una replicación, en el de la memoria aporta una novedad que permitirá comprobar si el clobazam empeora (como hace el diacepam) o no la función mnémica.

MÉTODO

Sujetos

Se utilizó una muestra de 9 sujetos voluntarios, dos varones y siete mujeres, universitarios de último curso de carrera con una edad comprendida entre 21 y 39 años, siendo la media de 26,33 años.

No fueron admitidos en este estudio aquellos sujetos que presentaban nefropatías, hepatopatías, alcoholismo o cualquier patología orgánica que pudiera interferir con los procesos de absorción y metabolismo del fármaco. También fueron excluidos los casos de embarazo y aquéllos que tomaban fármacos psicótrópos. Para detectar a todos estos sujetos se utilizó un cuestionario médico de construcción propia.

Asimismo, fueron eliminados aquellos sujetos que obtenían puntuaciones divergentes en ± 1 desviación típica de la media en los factores neuroticismo y extroversión del text E.P.I., forma B, o bien los que presentaban un índice SAS superior a 44 en la Escala de Autoevaluación de Ansiedad de Zung. Quedaban así normalizados los parámetros de personalidad y el nivel de ansiedad. Los sujetos normales son preferibles, ya que así cualquier empeoramiento en el rendimiento debido a la medicación no es oscurecido por los efectos terapéuticos positivos esperados en los pacientes.

Equipo

El material utilizado fue el siguiente:

- Un cronoscopio para la medida de los tiempos de reacción.
- Una prueba de sustitución dígitos-símbolos basada en el subtest "Clave de números" del W.A.I.S.
- La prueba perceptiva y de atención de Tolouse-Pieron (1978) con tiempo de aplicación de ocho minutos.
- Una prueba de memorización de una serie de 15 palabras en tres repeticiones. Esta prueba es una abreviación de la prueba homónima de Rey (1962).

Procedimiento

Se utilizó un diseño intrasujeto contrabalanceado administrando sustancia activa y placebo, sobre una base de doble ciego, a cada uno de los sujetos. Ambas sustancias se presentaron en comprimidos organolépticamente idénticos. Se administró una dosis única de 20 mg. para así evitar la influencia de las adaptaciones fisiológicas y conductuales al fármaco.

El intervalo entre toma y toma fue de una semana, siendo probado cada sujeto el mismo día de la semana y a las mismas horas en cada una de las dos ocasiones. En ambas ocasiones las cuatro pruebas ya citadas en el apartado "equipo" fueron pasadas inmediatamente antes de la administración de la sustancia correspondiente (nivel basal o pre-toma) y dos horas después de la ingesta (nivel post-toma), tiempo en que los niveles plasmáticos son óptimos caso de tratarse del fármaco. Así pues, cada prueba fue aplicada cuatro veces por sujeto (recuérdese que se trata de un diseño intrasujeto), pero con las siguientes modificaciones:

... En la prueba de sustitución dígitos-símbolos el orden de los dígitos cambió en cada ocasión del nivel basal o pre-toma al nivel post-toma. Igualmente, los símbolos cambiaron de ocasión a ocasión (de toma a toma). Se midió el número de sustituciones correctas.

— En la prueba de Tolouse-Pieron se cambió, de forma similar, el orden de las figuras en cada ocasión del nivel pre-toma al nivel post-toma. Las figuras a tachar cambiaron de ocasión a ocasión. Se puntuó el número de cancelaciones correctas menos la suma de errores y omisiones.

... En la prueba de memorización hubo cuatro listas diferentes de 15 palabras. Se determinó el número total de palabras recordadas correctamente tras la primera repetición (memoria inmediata) y después de las tres repeticiones (aprendizaje total).

... En cuanto al cronoscopio el sujeto tenía que oprimir el mando derecho cuando oía un tono agudo (2.500 Hz, 80 db, 1 sg de duración) y el mando izquierdo si el tono era medio (600 Hz, 80 db, 1 sg). Ambos sonidos eran escuchados a través de auriculares y el intervalo temporal entre dos tonos consecutivos fue variable. Se presentaron en total 36 estímulos sonoros cada una de las cuatro veces, seleccionándose las 30 primeras respuestas correctas inferiores a un segundo (El aparato no podía registrar tiempos superiores a 999 milésimas de segundo). Se midió para cada sujeto la latencia media en milisegundos calculada en base a estas 30 respuestas.

Las pruebas se aplicaron siempre en un orden fijo: sustitución dígitos-símbolos, memorización, atención de Tolouse-Pieron y tiempo de reacción. Todos los sujetos pasaron por un periodo de práctica en cada una de las dos tomas u ocasiones.

El experimento tuvo lugar los miércoles, jueves y viernes, de seis a diez de la tarde, durante las dos primeras semanas del mes de mayo. A los sujetos se les pidió que durmieran lo habitual la noche anterior al día de la prueba y que no tomaran en ese día más comidas y bebidas estimulantes o tranquilizantes (café, té, coca-cola, alcohol, etc.) de las acostumbradas. En cambio, no se les permitió tomar nada de lo anterior en las dos horas siguientes a la toma de la sustancia activa o el placebo.

RESULTADOS

La tabla 1 resume las puntuaciones medias obtenidas en cada prueba antes y después de la administración tanto del clobazam como del placebo:

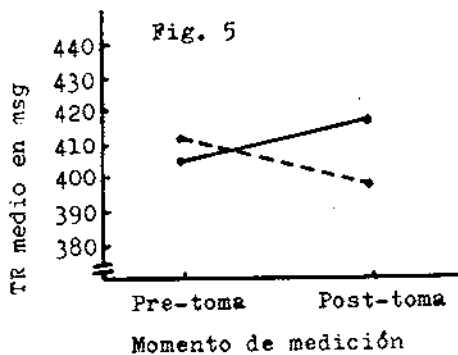
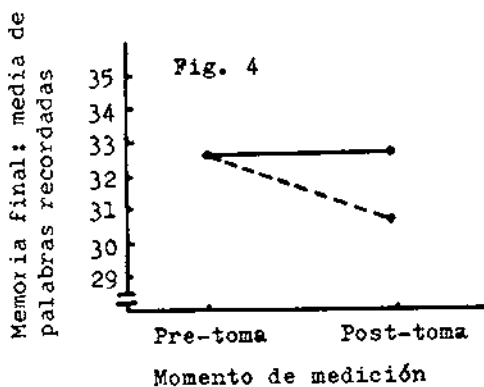
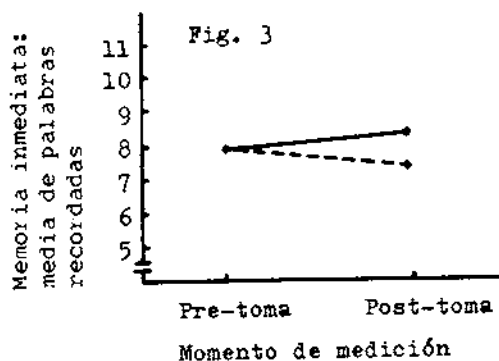
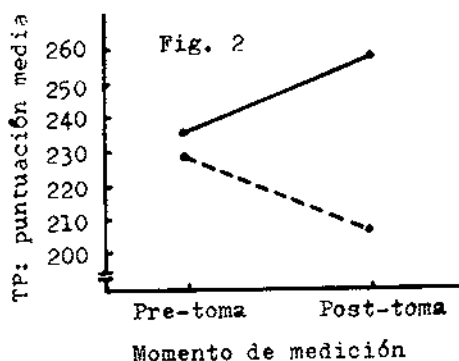
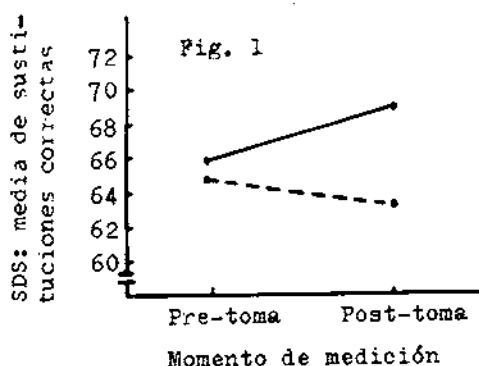
TABLA 1

	Pre-toma		Post-toma	
	Placebo	Clobazam	Placebo	Clobazam
Sustitución dígitos-símbolos	65,88	64,66	68,69	63,56
Memoria tras 1ª repetición	7,89	7,89	8,33	7,66
Memoria tras 3ª repetición	32,77	32,77	32,77	30,67
Toulouse-Pieron	235,11	228,89	259,44	206,33
Tiempo de reacción en msg.	404,12	411,28	415,47	398,62

Para cada momento de medida (pre-toma y post-toma) se ha comparado la puntuación media en cada prueba bajo la condición de placebo con la puntuación bajo la condición clobazam. Igualmente, para cada tipo de sustancia (placebo y clobazam) se ha comparado la puntuación media en cada prueba antes de la toma con la de después de la toma. Para una representación gráfica de tales comparaciones, ver las figuras 1 a 10.

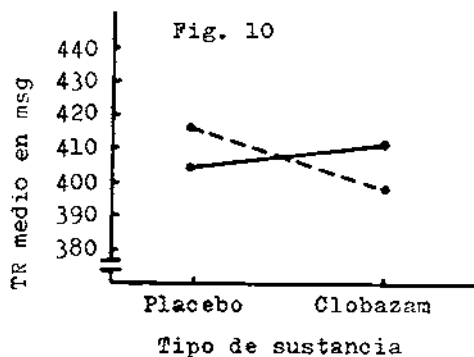
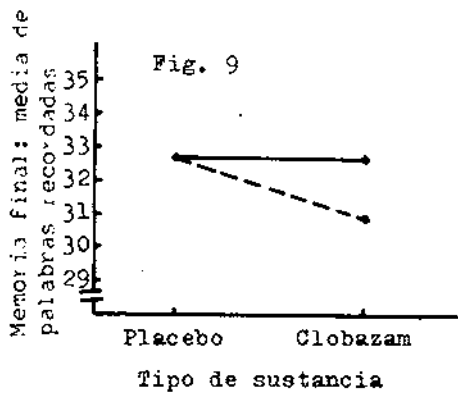
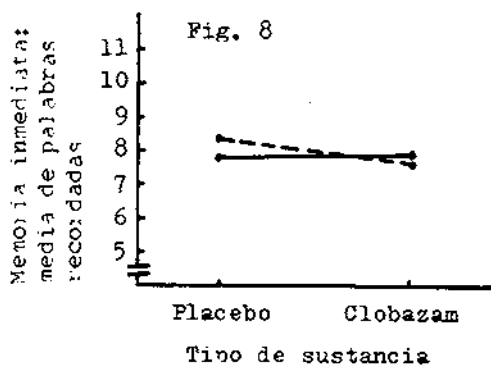
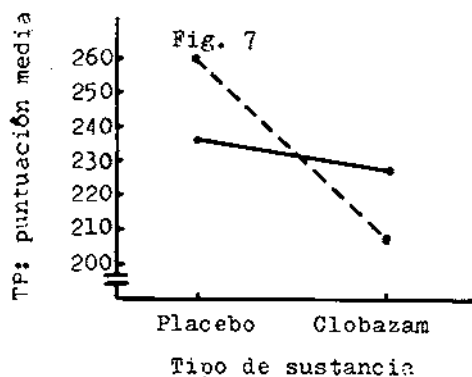
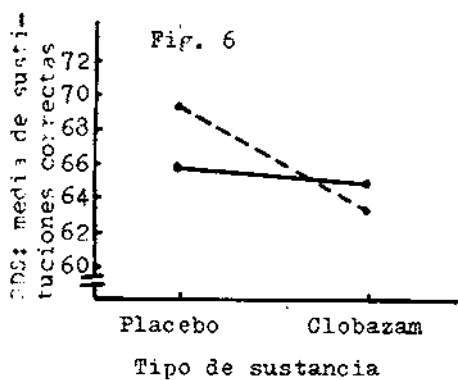
La prueba estadística aplicada ha sido la "t" de Student para datos relacionados. Todas las comparaciones han resultado estadísticamente no significativas, salvo una. En efecto, la puntuación media en la prueba de Toulouse-Pieron después de ingerir el clobazam es significativamente menor ($t = 4,22$; $gl = 8$; $P < 0,005$) que después de haber tomado el placebo (Fig. 2). Si bien en los demás casos no se alcanza significación, en las figuras 1, 3, 4 y 5 puede apreciarse cómo las medias después de la administración del clobazam son siempre menores que después de la ingesta del placebo, lo cual en el caso del tiempo de reacción implica una mayor rapidez de respuesta.

Existe además otra tendencia, aunque no significativa, en el sentido de que las medias después de haber tomado placebo son mayores que las medias conseguidas antes de la toma, mientras que todo lo contrario ocurre en el caso del clobazam (Fig. 6, 7, 8, 9 y 10).



Figuras 1 a 5. Media de sustituciones correctas en la sustitución dígitos-símbolos: SDS (Fig. 1), puntuación media en el Toïouse-Pieron: TP (Fig. 2), media de palabras recordadas correctamente tras la primera repetición (Fig. 3) y después de tres repeticiones (Fig. 4) y tiempo de reacción (TR) medio en ms (Fig. 5) para el placebo y el clobazam en función del momento de medición.

—•—•—, placebo; • - - - •, clobazam.



Figuras 6 a 10. Media de sustituciones correctas en la sustitución dígitos-símbolos: SDS (Fig. 6), puntuación media en el Tolouse-Pieron: TP (Fig. 7), media de palabras recordadas tras la primera repetición (Fig. 8) y después de tres repeticiones (Fig. 9) y tiempo de reacción (TR) medio en msg (Fig. 10) durante la pre-toma y la post-toma en función del tipo de sustancia.

—●—●—●—, pre-toma; - - -● - - -● - - -● - - -●, post-toma.

DISCUSIÓN

A primera vista, y según los resultados de la prueba "t" de Student, parece que una dosis única de 20 mg. de clobazam no tiene efectos adversos sobre el tiempo de reacción, memoria de fijación y capacidad de atención, esta última tal como viene medida por la prueba de sustitución dígitos-símbolos. En cambio, sí produce un decremento de la atención medida a través de la prueba de Toulouse-Pieron. Esto podría explicarse por el hecho de que la primera de estas pruebas exige una atención menos sostenida en comparación con la gran concentración requerida por la segunda. Además, la prueba de Toulouse-Pieron exige en añadidura una gran resistencia a la monotonía y una buena rapidez-persistencia perceptiva, por lo cual el menor rendimiento en dicha prueba podría deberse también al efecto del clobazam sobre uno de dichos factores o ambos.

Ahora bien, una visión un poco más detallada revela hechos interesantes. El clobazam, según puede apreciarse en las figuras 1 a 5, tiende a disminuir, comparado con el placebo, el rendimiento mnémico y de atención (siempre considerado tal como viene medido por las pruebas aplicadas en esta experiencia) mientras que incrementa la rapidez de respuesta (acorta el tiempo de reacción). Por otra parte, (Fig. 6 a 10) después de la toma del placebo, y en relación a antes de la toma, las medias en memoria y atención crecen reflejando un efecto de práctica o aprendizaje - y la media de rapidez de respuesta decrece inexplicablemente. Todo lo contrario ocurre con el clobazam, lo cual quiere decir que éste inhibe el efecto de aprendizaje en el caso de la memoria y la concentración, mientras que favorece la rapidez de respuesta con respecto a antes de la toma. Sería muy interesante comprobar si ambos efectos están relacionados, es decir, si el menor rendimiento en memoria y atención puede ser debido a la mayor velocidad de respuesta del sujeto.

Las tendencias que acaban de citarse en el párrafo precedente son estadísticamente no significativas, por lo que podrían ser simplemente una consecuencia del azar. Ahora bien, también podría pensarse en que si no han alcanzado significación, ello ha podido ser debido a una falta de potencia de la prueba estadística, dado el escaso número de sujetos utilizado.

Hay que tener en cuenta además que el experimento se ha realizado en laboratorio y con sujetos voluntarios, por lo que un posible decremento inducido por el clobazam podría haber sido compensado en parte por un alto nivel de motivación.

Por todo ello, los posibles efectos adversos del clobazam sobre la memoria y concentración, y sus efectos favorecedores de la rapidez de respuesta deben ser estudiados en un nuevo experimento con un diseño más complejo (p. ej., tomar varias mediciones a intervalos después de la toma de cada sustancia), con un mayor número de sujetos y, a ser posible, con una administración "disfrazada" de las sustancias.

RESUMEN

A través de un diseño intrasujeto contrabalanceado, y sobre una base de doble ciego, se han estudiado, en relación al placebo, los efectos de una dosis única de 20 mg. de clo-

bazam sobre la memoria, atención y tiempo de reacción medidos a través de pruebas de laboratorio.

Se ha utilizado una muestra de 9 sujetos, universitarios voluntarios, sin patología orgánica conocida y con puntuaciones medias en los factores neuroticismo y extroversión del E.P.I.

No se han encontrado diferencias significativas entre el clobazam y el placebo, salvo en la prueba de Toulouse-Pieron, la cual pone de manifiesto un efecto detrimental del clobazam. Por otra parte, aunque no estadísticamente significativas, se han apreciado dos tendencias. En primer lugar, el clobazam tiende a disminuir el rendimiento mnémico y de atención y a incrementar la rapidez de respuesta en comparación con el placebo; en segundo lugar, el clobazam inhibe el efecto de práctica en las aplicaciones sucesivas de las pruebas de atención y memoria y lo potencia en el caso del tiempo de reacción. Por todo ello se requiere una investigación adicional con más sujetos y un diseño experimental más complejo.

SUMMARY

The effects of a single dose of clobazam 20 mg. on memory, attention and reaction time were investigated in relation to a placebo. Nine voluntary subjects participated in the experiment, in which a counterbalanced intrasubject design and a double blind technique were used.

Clobazam and placebo were not significantly different, except for the Toulouse-Pieron attention test, in which the effect of clobazam was detrimental. Moreover, two tendencies appeared, although they did not reach statistical significance. First, clobazam tended to reduce the performance of memory and attention, and the reaction time in comparison with placebo; second, clobazam tended to inhibit the practice effect in the repeated application of memory and attention tests, and to increase it in the reaction time test. All this shows that additional research with more subjects and one more complex experimental design is required.

RÉSUMÉ

Les effets d'une dose unique de 20 mg. de clobazam sur la mémoire, attention et temps de réaction furent étudiés en relation avec un placebo. Neuf sujets volontaires participèrent dans l'expérience, dans laquelle furent employés un dessin intrasujet contrabalançé et une technique de double aveugle.

Clobazam et placebo ne furent pas significativement différents, sauf dans le test d'attention de Toulouse-Pieron, où l'effet du clobazam fut nuisible. D'ailleurs, deux tendances apparurent, encore qu'elles ne furent pas statistiquement significatives. En premier lieu, le clobazam tendit à réduire le rendement d'attention et mémoire, et le temps de réaction en comparaison avec le placebo; en deuxième lieu, le clobazam tendit à inhiber l'effet de pratique dans l'application répétée des tests d'attention et mémoire, et à l'aug-

menter dans le test de temps de réaction. C'est pour cela qu'il faut une investigation additionnelle avec un plus grand nombre de sujets et un dessin expérimental plus complexe.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAN, T.A. y AMIN, M. M. Clobazam: uncontrolled and standard controlled clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 135S-138S.
- BARZAGHI, F., FOURNEX, R. y MANTEGAZZA, P. Pharmacological and toxicological properties of clobazam (1-phenyl-5-methyl-7-chloro-1, 3, 4, 5 tetrahydro-2, 4-diketo-3H-1, 5-benzodiazepine): A new psychotherapeutic agent. *Arzneimittel-Forschung*, 1973, 23, 683-686.
- BIEHL, B. Studies of clobazam and car-driving. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 85S-90S.
- BIRKMAYER, W. Clinical experiences with clobazam (Abstract). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 121S-122S.
- CLARKE, P.R.F., ECCERSLEY, P.S., FRISBY, J. P. y THORNTON, J.A. The amnesic effect of diazepam (Valium). *British Journal of Anaesthesia*, 1970, 42, 690-697.
- FIELDING, S. y HOFFMAN, I. Pharmacology of anti-anxiety drugs with special reference to clobazam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 7S-16S.
- GERHARDS, H. J. Neuropharmacological profile of clobazam, a new 1', 5'-benzodiazepine (Abstract). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 23S-24S.
- GHONEIM, M. M. y MEWALDT, S. P. Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory. *Psychopharmacologia, Berlin*, 1975, 44, 257-262.
- GHONEIM, M. M. y MEWALDT, S. P. Studies on human memory: the interactions of diazepam, scopolamine and physostigmine. *Psychopharmacologia, Berlin*, 1977, 52, 1-6.
- HANKS, G. W. Clobazam: pharmacological and therapeutic profile. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 151S-155S.
- HINDMARCH, I. Some aspects of the effects of clobazam on human psychomotor performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 77S-82S.
- HINDMARCH, I., HANKS, G. W. y HEWETT, A. T. Clobazam, a 1,5-benzodiazepine, and car-driving ability. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1977, 4, 573-578.
- KOEPFEN, D. Review of clinical studies on clobazam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 139S-160S.
- NICHOLSON, A. N. Differential effects of the 1,4 and 1,5 benzodiazepines on performance in healthy man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 83S-84S.
- REY, A. *El examen clínico en psicología*. Buenos Aires: Kapelusz, 1962.
- ROSSI, S., PIROLA, O. y MAGGI, R. Sintesi di 1, 2, 4, 5-tetraidro-2, 4-dicheto-3H-1, 5 benzodiazepine. *La Chimica e l'Industria*, 1969, 51, 479-483.
- SALKIND, M. R., HANKS, G. W. y SILVERSTONE, J. T. Evaluation of the effects of clobazam, a 1,5 benzodiazepine, on mood and psychomotor performance in clinically anxious patients in general practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 113S-118S.
- SCHÜTZ, E. Toxicology of clobazam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 33S-36S.
- TOLOUSE, E. y PIERON, H. *Toulouse-Pieron: prueba perceptiva y de atención*. Madrid: TEA, 1978.
- WALLIS, T.D., VALLE-JONES, J. C., CRAVEN, J. R., HANKS, G. W. y STONIER, P. D. Single daily dose treatment of anxiety with clobazam or dipotassium clorazepate. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 113S-118S.
- WIECK, H.H. Mode of action of moderns tranquilizers from the benzodiazepine group: a clinical view (abstract). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 107S-108S.
- WIECK, H. H., BLAHA, L. y HEERKLOTZ, B. A. A clinical view of clobazam. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 109S-112S.
- WITTENBORN, J. R. Effects of benzodiazepines on psychomotor performance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 61S-68S.
- WITTENBORN, J. R., FLAHERTY, C. F. JR., MCGOUGH, W. E. y NASH, R. J. Psychomotor changes during initial day of benzodiazepine medication. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 7, 69S-76S.