

PLUTARCO NARANJO y E. BANDA DE NARANJO

Ensayos clínicos y farmacodinámicos con  
dietil-aminoetanol (deanol)

Separata de "Archivos de Criminología, Neuropsiquiatría  
y disciplinas conexas"

2ª Epoca.—Volumen VIII.—Nº 29 (Enero - Marzo de 1960)



EDITORIAL CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA

QUITO - 1960

**Drogas Psicoestimulantes: (\*)**

**ENSAYOS CLINICOS  
Y FARMACODINAMICOS CON  
DIETIL-AMINOETANOL (DEANOL) (\*\*)**

*Dr. Plutarco Naranjo  
y Dra. E. Banda de Naranjo  
Departamento de Farmacología, Universidad  
Central y Laboratorios "Life", Quito.*

**GENERALIDADES**

*Sistema reticular ascendente y mediadores químicos:* Al igual que el período 1945 - 1955 ha sido llamado el período de los antibióticos, el actual podría ser considerado como el período de la Psicofarmacología (1). Durante los 5 últimos años, por una parte, se han descubierto o sintetizado numerosas drogas *psicotrópicas*, es decir drogas que en una u otra forma pueden modificar el estado mental y afectivo de los individuos, y, por otra parte, se han realizado muy significativos progresos en el cono-

---

(\*) Comunicación presentada en las Terceras Jornadas Médicas del Capítulo de Guayaquil de la Asociación Médica Panamericana.

(\*\*) El nombre registrado por "Life", para este producto es "LUCIDOL".

cimiento bioquímico y anatomofuncional del sistema nervioso central.

En el campo anatomofuncional entre los más importantes descubrimientos realizados, hay que mencionar el de la existencia del llamado Sistema Reticular Ascendente (SRA) (2, 3) y de un circuito funcional denominado Sistema Límbico (4).

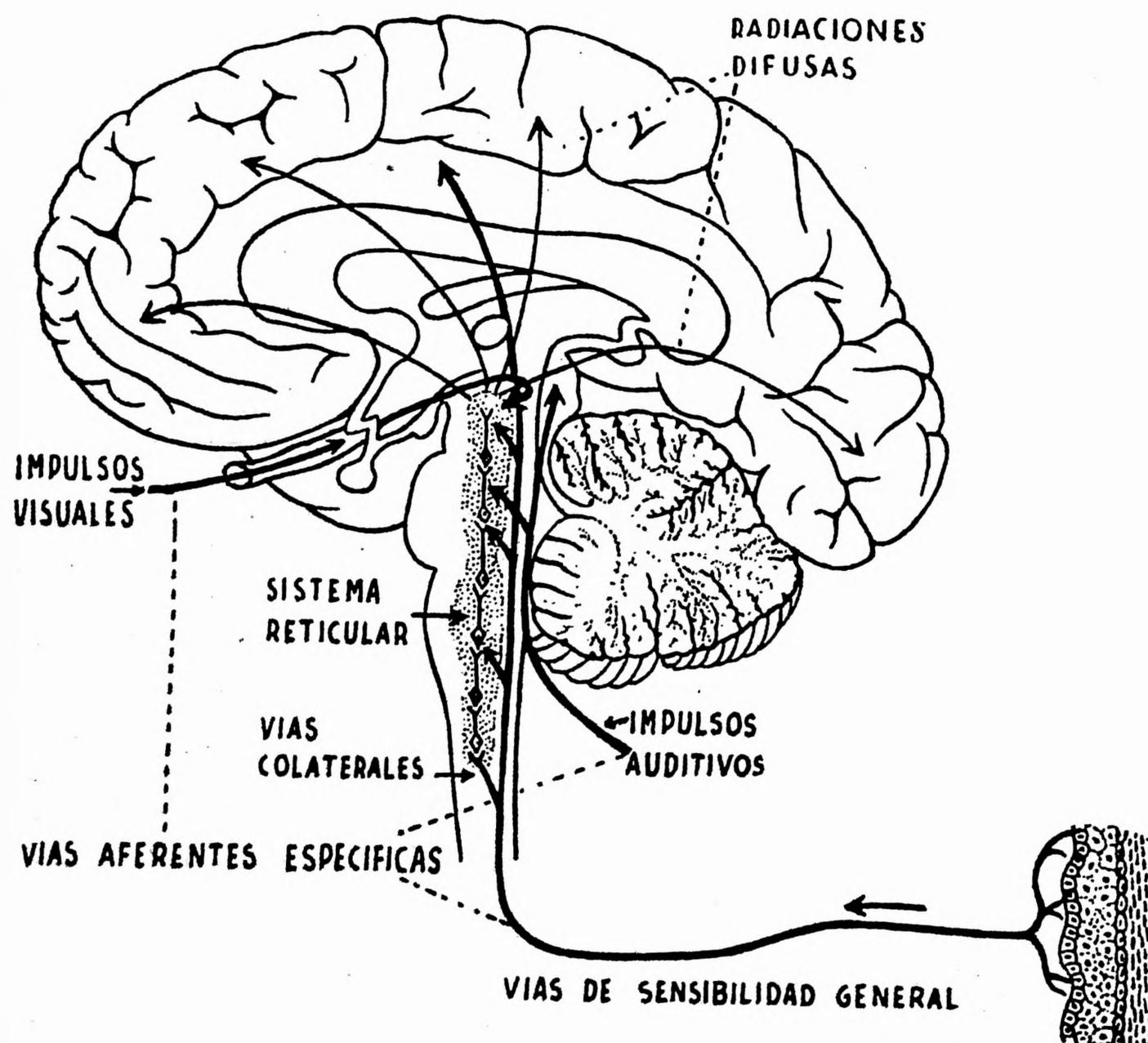


FIGURA 1.—REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL SISTEMA RETICULAR ASCENDENTE (SRA)

La zona punteada a lo largo del bulbo, protuberancia y mesencéfalo correspondería a la substancia reticular a la cual llegan, por ramas colaterales, impulsos aferentes, desde las distintas vías específicas de la sensibilidad. A su vez, desde la substancia reticular parten las radiaciones "difusas" que influyen sobre toda la corteza cerebral.

El SRA, cuyos núcleos principales se localizan en el mesencéfalo (figura 1), jugaría un papel decisivo en el desarrollo de la actividad mental de los individuos. Las vías sensoriales envían fibras colaterales hacia el SRA y gracias a ellas, ningún impulso aferente alcanza la corteza cerebral sin antes haber informado al SRA el cual, a su vez, haciendo de mecanismo integrador, actúa de modo "universal" sobre toda la corteza (figura 1) produciendo inhibición en unas áreas, y facilitación en otras, todo lo cual condiciona la percepción consciente de los fenómenos.

El SRA tiene así mismo una importancia básica en la produc-

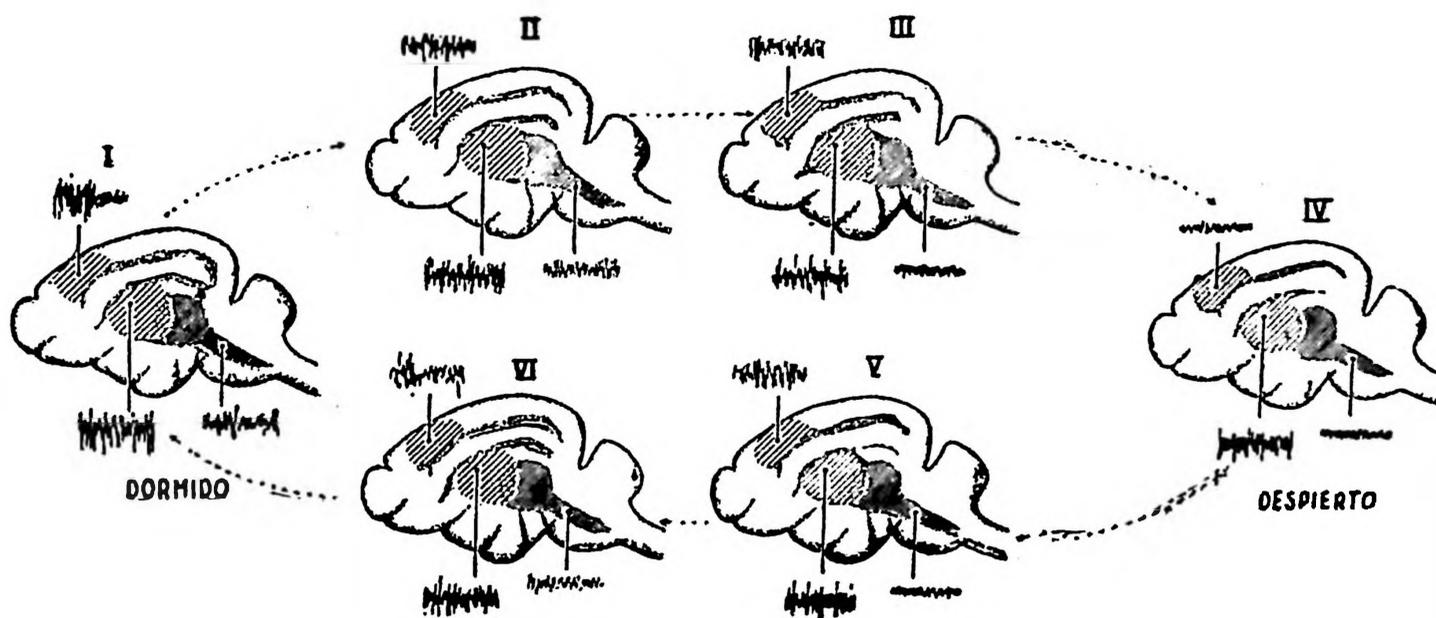


FIGURA 2.—EL CICLO SUEÑO - VIGILIA

Registros electro-encefalográficos con electrodos intracerebrales en: corteza (área asociativa), tálamo óptico y sustancia reticular. En I, el animal está profundamente dormido y los tres registros EEG corresponden al "tipo dormido", es decir con ondas amplias y lentas (beta). En II, el animal comienza a despertar; en la sustancia reticular aparece el registro EEG "tipo alerta" o "tipo despierto" (registro con predominio de ondas rápidas (alfa). Este tipo de registro a ondas alfa "invade" sucesivamente las siguientes estructuras hasta la corteza cerebral y el individuo en este momento, llega al estado "completamente despierto" (IV). Cuando el individuo comienza a dormitarse, el EEG "tipo dormido" aparece en la corteza cerebral y sucesivamente "invade" las estructuras inferiores, hasta la sustancia reticular y entra en la fase de sueño profundo. El ciclo sueño - vigilia dependería pues de una interacción entre sustancia reticular y corteza. (Tomado de: Rowland, V., Scientific Am., 201: 89, 1959).

ción de los reflejos condicionados, en el aprendizaje y lo que de modo general llamamos memoria (5) y finalmente, es el sistema que mantiene el ciclo de vigilia-sueño (figura 2). La inhibición del SRA, condiciona el apareamiento del sueño, su reactivación o excitación, por drogas o por estímulo eléctrico, el despertar y el mantenimiento del estado de alerta y de atención.

El SRA está conectado e íntimamente relacionado con el sistema límbico y actuando sobre éste, el SRA condiciona la tonalidad afectiva que acompaña a toda percepción, a todo acto mental. El sistema límbico, constituido especialmente por el rinencéfalo y varios núcleos hipotalámicos sería el "asiento" de las emociones (7). Su activación produce, por una parte, sensaciones placenteras, agradables, mientras por otra produce sensaciones desagradables. En este sistema se elaboran las respuestas psicomotrices de ira, de furia o de placidez y mansedumbre, de atracción afectiva.

Las drogas que inhiben más selectivamente el SRA producen sedación e hipnosis, aquellas que inhiben más selectivamente el sistema límbico disminuyen la tonalidad afectiva, producen tranquilización.

En el campo bioquímico uno de los hechos salientes ha sido el estudio, aún en marcha, de los "mediadores químicos" cerebrales (8, 10). La corteza cerebral, al igual que otras formaciones grises, es especialmente rica tanto en acetilcolina como en las enzimas que sintetizan y catabolizan estas sustancias (11). Las formaciones grises del SRA y del sistema límbico contienen, también, acetilcolina, pero son especialmente ricas en noradrenalina y otra sustancia, cuyo papel fisiológico aún está por establecerse: la 5-hidroxitriptamina (5HT) o serotonina. Dichas estructuras son también ricas en la enzima monoamino-oxidasa que destruye especialmente a la 5-HT y también a la noradrenalina (Tabla I).

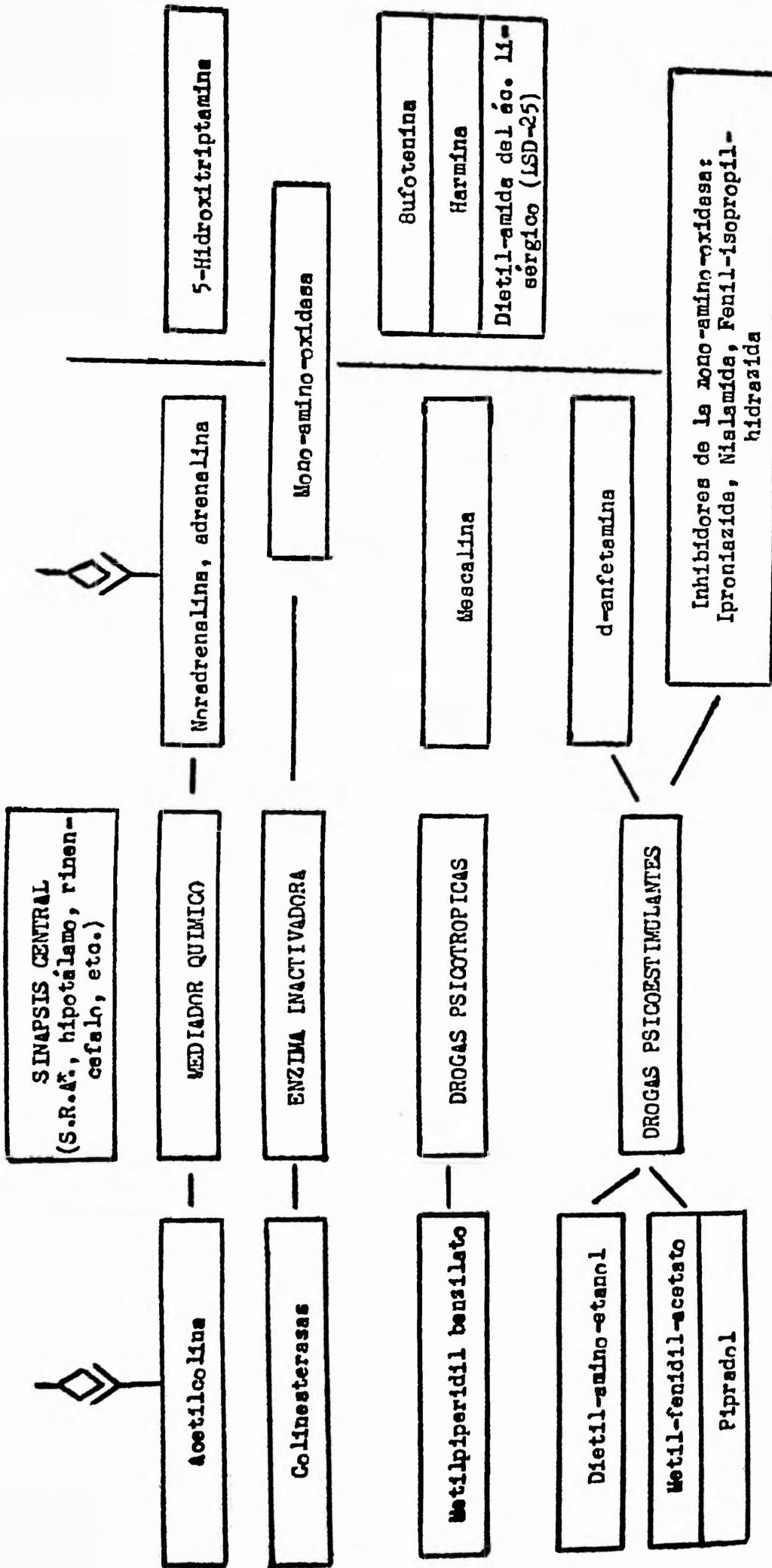
TABLA I

DISTRIBUCION EN EL ENCEFALO DE: 5-HIDROXITRIPTAMINA (5-HT),  
DESCARBOXILASA DEL 5-HIDROXITRIPTOFAN (5-HTF-Asa), MONO-AMINO-OXIDASA  
Y "SIMPATINA"<sup>1</sup>

| ESTRUCTURA ANATOMICA | 5-HIDROXITRIPTAMINA <sup>2</sup> |        | 5-HTF-Asa <sup>3</sup> MONOAMINO-OXIDASA <sup>2</sup> |  | SIMPATINA <sup>4</sup>                    |
|----------------------|----------------------------------|--------|---|--|---|
|                      | ug/gm de tej. fresco             | Perrro | ug de 5-HT formada/gm de tej. fresco/hora (perrro)    | ug de 5-HT destruida/gm de tej. fresco/hora (perrro) |   |
| Bulbo                | 0.55                             |        | 32  | 1.250  | Piso IV Ventr. 0.3<br>Subst. Retic. 0.3   |
| Protuberancia        | 0.41                             |        | 28  | 882  | Junto Acueducto 0.5<br>En el resto <0.1 * |
| Cerebelo             | 0.07                             |        | 9   | 970  | <0.1 *                                    |
| Mesencéfalo          | 0.97                             |        | 98  | 903  | <0.1 *                                    |
| Hipotálamo           | 1.75                             |        | 117   | 3.154  | 1.0                                       |
| Tálamo               | 0.65                             |        | 38  | 886  | Núcleo medio 0.23<br>En el resto <0.1 *   |
| Corteza cerebral     | 0.17                             |        | 7   | 884  | <0.1 *                                    |

- 1 Mezcla de noradrenalina y adrenalina aproximadamente en la proporción de 9:1. Euler, V. Pharmacol. Rev. 6: 15, 1954.
  - 2 Udenfriend, S. y colab. Ann N.Y. Acad. Sc., 66: 602, 1957.
  - 3 Brodie, B. B. en: Neuropharmacology. Editor: H. A. Abranson, Josiah Macy Found., New York, 1957.
  - 4 Vogt, M., Pharmacol. Rev. 6: 31, 1954.
- \* Vestigios.—ug = microgramo.

TABLA II



Sistema Reticular Ascendente.

Con mucho fundamento se supone que noradrenalina y acetilcolina que son los "mediadores" periféricos, lo son también a nivel de la neurona central (1). La gran mayoría de las drogas psicotrópicas, como puede verse en la tabla II, están relacionadas químicamente con la acetilcolina, la noradrenalina o la 5-HT o con las enzimas que intervienen en el metabolismo de estas neurohormonas.

*Las drogas psicoestimulantes.*—Entre las ya numerosas drogas psicotrópicas, el grupo más reciente está constituido por las drogas *psicoestimulantes*, llamadas también: "energetizantes" psíquicas, "movilizadoras" mentales, agentes "psicoactivos", drogas antidepresivas, etc., y son aquellas que ejercen efectos estimulantes de las facultades mentales, al propio tiempo que cierto efecto antidepresivo y eufórico.

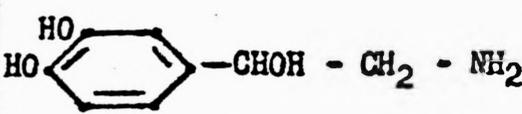
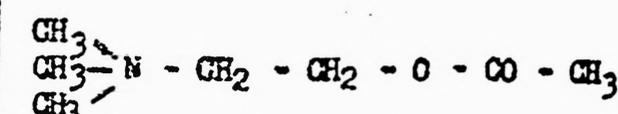
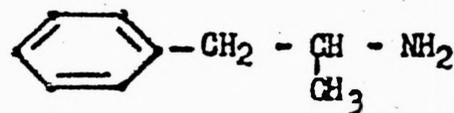
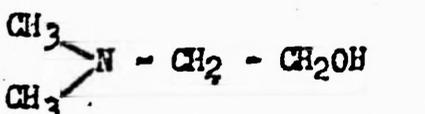
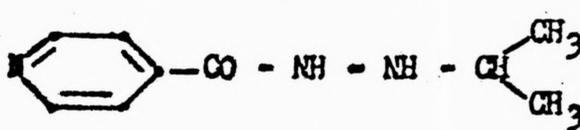
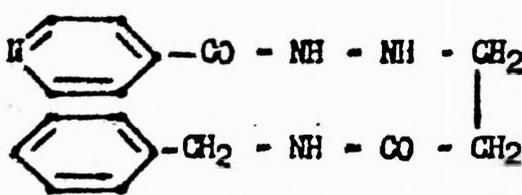
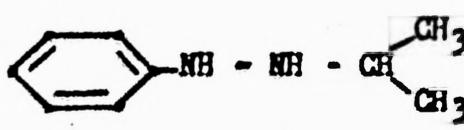
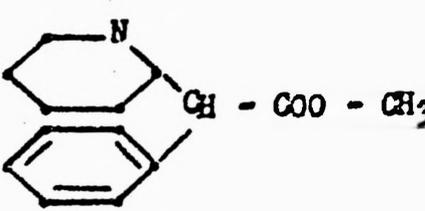
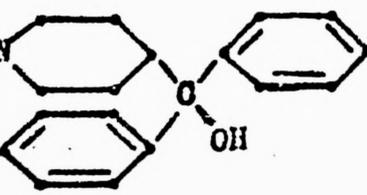
Sin tomar en cuenta a la cafeína, por no estar estructuralmente relacionada con los mediadores químicos, hay que citar a la anfetamina (Benzedrina), estrechamente relacionada con la noradrenalina, como la droga psicoestimulante más antiguamente conocida (estudiada en 1930). Pero esta droga produce fuertes efectos psicotomiméticos: trastornos emocionales, excitación y a mayores dosis, ansiedad y alucinaciones.

En años recientes se han descubierto las propiedades psicoestimulantes de por lo menos tres grupos de drogas: (Tabla III).

- a) Las *inhibidoras de la mono-amino-oxidosa*, como la iproniazida y la nialamida, sustancias que originariamente pertenecen a la familia de las hidrazidas del ácido nicotínico y que han sido empleadas como quimioterápicos tuberculostáticos;
- b) Las drogas que por su estructura química podrían quizá ser consideradas como anticolinérgicas, tales como el metil-fenidil-acetato y el pipradol; y
- c) Las sustancias colinogénicas o acetilcolina-precursoras que constituyen el grupo más reciente, siendo el dimetil-amino-etanol (Lucidol) su principal representante.

# TABLA III

## CLASIFICACION FARMACODINAMICA DE LAS DROGAS PSICOESTIMULANTES

|                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| <p>MEDIADORES QUIMICOS</p>      | <p> <br/>           Noradrenalina         </p>   | <p> <br/>           Acetilcolina         </p>  |
| <p>DROGAS PSICOESTIMULANTES</p> | <p>1. <u>Simpaticomiméticas:</u></p> <p> <br/>           d-amfetamina         </p>   |   |
|                                 |   | <p>2. <u>Colinogénicas (?)</u>:</p> <p> <br/>           Dimetil-aminoetanol (Lucidol)         </p>   |
|                                 | <p>3. <u>Inhibidoras de la mono-amino-oxidasa:</u></p> <p> <br/>           Iproniazida (Marsilid)         </p> <p> <br/>           Miansida (Nisaid)         </p> <p> <br/>           Fenil-isopropil-hidrazida (Catrón)         </p> | <p>4. <u>Otras (anticolinérgicas ?)</u></p> <p> <br/>           Metil-fenidil-acetato (Ritalin)         </p> <p> <br/>           Pipradol (Meratran)         </p> |

Todas estas sustancias producen efectos antidepresivos, pero se aprecia un cierto grado de *selectividad*. Las *inhibidoras de la monoamino-oxidasa*, son especialmente útiles en los estados depresivos de los maníaco-depresivos, con predominio de ansiedad y en los neurótico-depresivos (12, 13). El efecto estimulante se manifiesta sobre todo por: a) euforia que aparece después de varios días de tratamiento, y b) aumento de la volición y de la actividad social. Las drogas *anticolinérgicas*, son especialmente útiles para neutralizar los efectos depresivos de la clorpromazina, la reserpina y otras drogas antipsicóticas (14). Pueden provocar síntomas de ansiedad. Finalmente las drogas *colinogénicas* y concretamente el dimetilamino-etanol (Lucidol) es útil en los estados depresivos leves, pero sus efectos más salientes corresponden a la esfera mental con: aumento de la concentración y del trabajo mental, disminución de la fatiga mental y disminución del número de horas de sueño que son necesarias para un completo descanso mental, sin producir insomnio (15, 16).

El dietilamino-etanol, *in-vitro* sirve de sustrato a la acetilasa que es la enzima productora de acetilcolina. *In-vivo*, según las investigaciones de Groth y colab. (17), quienes trabajaron con una molécula marcada (con carbono radioactivo), esta sustancia tiende a acumularse en el cerebro, en donde actuaría como una pro-neurohormona, transformándose lentamente en acetilcolina, proceso que requeriría de la presencia, en cantidades apropiadas, de tiamina, piridoxina y trifosfato de adenosina.

## PARTE EXPERIMENTAL

En los ensayos clínicos y de laboratorio que hemos realizado, empleamos el bibartrato de dimetalamino-etanol, pero todas las dosis que se mencionan en este artículo corresponden sólo a la base. Esta sustancia se asoció para los ensayos clínicos, a tiami-

na y piridoxina, en la proporción de 12,5: 5: 2, respectivamente.

*Toxicidad.*—Nuestros resultados confirman los de Bourzis y Tockes (18) y Jenney (19) de que el dimetilamino-etanol es de baja toxicidad. En ratones, con dosis de 500 mg/kg, i-p, no se observa ningún efecto tóxico inmediato ni tardío y los efectos letales aparecen sólo con dosis superiores a 1.5 gm/kg. La  $DL_{50}$ , por vía oral, para ratones fue de  $3,62 \pm 0.19$  gm/kg y para ratas  $2,93 \pm 0.16$  gm/kg.

En administración crónica, en el agua bebida, son dosis diarias superiores a 400 mg/kg, después de 20 a 30 días de administración se producen convulsiones del tipo epileptoide, que desaparecen al disminuir la dosis.

*Algunos efectos farmacodinámicos:* El dietilamino-etanol tiene acción psicoestimulante bastante selectiva, pero requiere un período de latencia bastante largo, durante el cual seguramente se transforma en acetilcolina. Sobre los órganos vegetativos esta droga es poco activa y produce efectos parecidos a los de la acetilcolina.

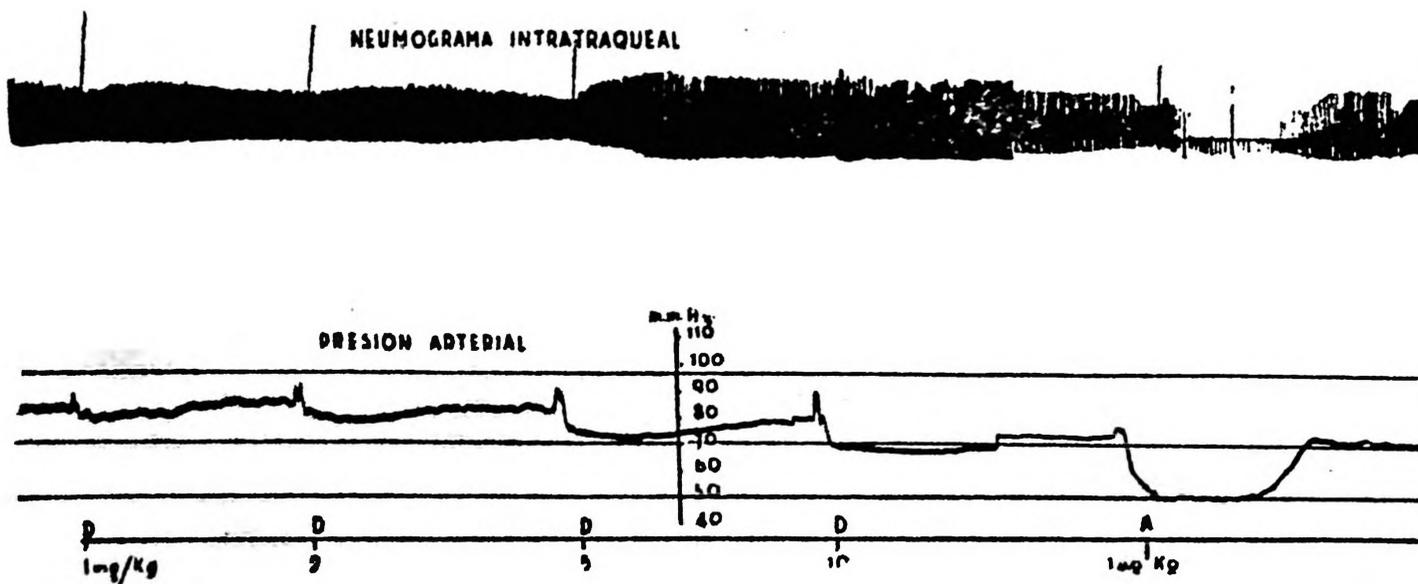


FIGURA 3.—MODIFICACIONES DE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL PRODUCIDAS POR DEANOL.(LUCIDOL)

Conejo, 1.800 gm. Anestesia: mezcla de uretano y pentobarbital, 600 y 30 mg/kg., intraperitoneal. Presión arterial medida mediante manómetro de mercurio, por intubación de la carótida primitiva.

D = Deanol, dosis en mg/kg., intravenoso.

A = Acetilcolina, dosis en mcrgm/kg.

*Circulación y presión arterial:* El dimetilamino-etanol, administrado por vía endovenosa, en conejos y perros, produce moderada vasodilatación periférica, que se observa con dosis superiores a 5 mg/kg.

En inyección rápida y con dosis superiores a 1 mg/kg se produce inmediata caída de la presión arterial, efecto que es po-

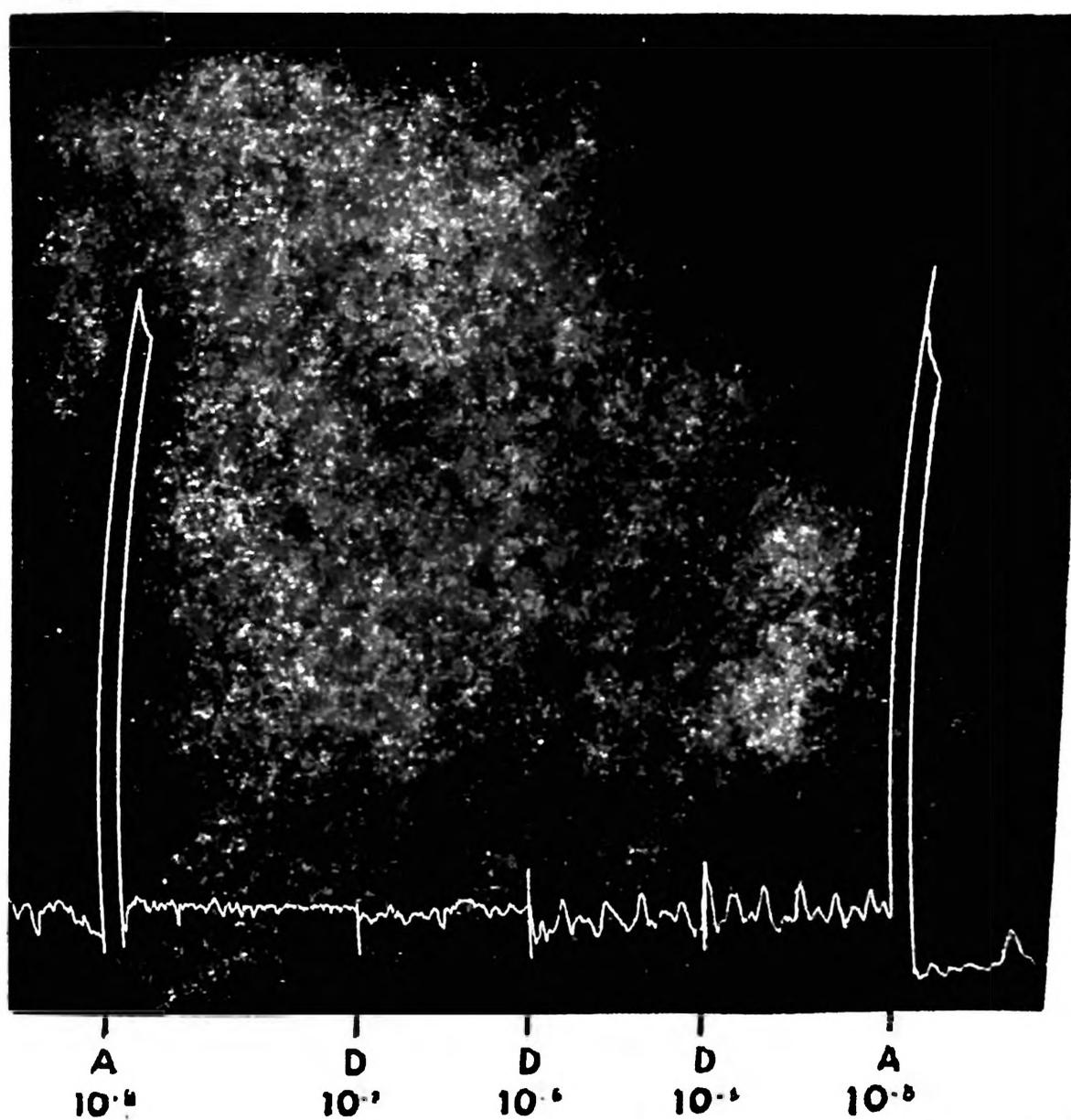


FIGURA 4.—EFECTO DE DEANOL (LUCIDOL) SOBRE INTESTINO AISLADO Y FRENTE A ACETILCOLINA

*Intestino aislado de cobayo, en baño de solución Tyrode para mamíferos, a 37°. La cifra debajo de cada letra indica la concentración de la droga en el baño.*

*A = Acetilcolina.*

*D = Deanol.*

co intenso y fugaz, pero con aumento de dosis, aumenta en intensidad y duración (Figura 3). Con dosis superiores a 30 mg/kg, en el perro y 50 mg/kg en el conejo, aparece una segunda fase de aumento transitorio de la presión arterial, más apreciable en el perro que en el conejo. Esta fase no aparece después de la adrenalectomía. La atropinización, especialmente en el perro, suprime el efecto vasodepresor de las dosis pequeñas de dimetil-amino-etanol, apareciendo en forma más evidente y casi como única respuesta, la de subida de la presión arterial, en forma secundaria a la estimulación de la médula suprarrenal y la consiguiente descarga adrenalínica.

*Respiración:* A dosis inferiores a 100 mg/kg, e-v el dimetil-amino-etanol no parece tener influencia directa sobre la respiración, pero la frecuencia y amplitud respiratorias aumentan en forma secundaria y compensadora a la caída de la presión arterial y consiguiente disminución del volumen minuto circulatorio.

*Intestino aislado:* Sobre el intestino aislado de cobayo, a la concentración  $10^{-7}$  produce un leve aumento del peristaltismo intestinal, en tanto que la acetilcolina a esa misma dosis produce una fuerte contracción espasmódica (figura 4). A concentraciones mayores, hasta  $10^{-5}$  produce mayor aumento del peristaltismo y a dosis superiores a  $10^{-4}$ , puede producir una moderada contracción espasmódica. No antagoniza ni potencializa el efecto de la acetilcolina, pero antagoniza ligeramente con la histamina (figura 5).

*Lucidol vs. placebo en ensayos clínicos:* Como ciertos estados mentales y psicopatológicos pueden modificarse por factores subjetivos, en la evaluación crítica del efecto de una droga psicotrópica es indispensable el uso del placebo.

En dos grupos de pacientes adultos, se valoró el efecto terapéutico del Lucidol frente al de un placebo (una tableta de lactosa de igual aspecto de la de Lucidol) que el paciente recibió sin ningún aviso.

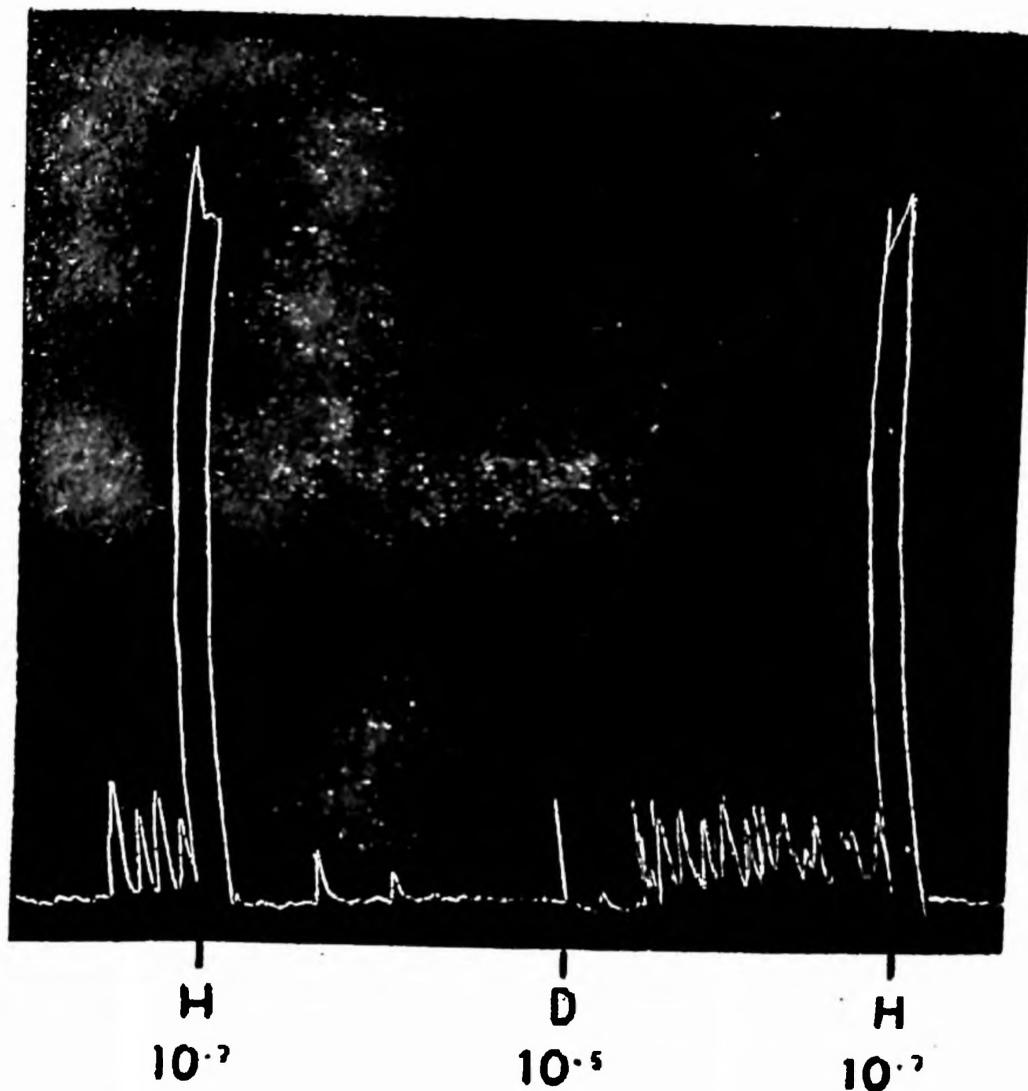


FIGURA 5.—EFECTO DE DEANOL (LUCIDOL) sobre intestino AISLADO Y FRENTE A HISTAMINA

*Intestino aislado de cobayo, en baño de solución Tyrode para mamíferos, a 37°. La cifra debajo de cada letra indica la concentración de la droga en el baño.*

*H = Histamina, en forma de difosfato.*

*D = Deanol.*

El Lucidol se administró en dos períodos de 10 días, cada uno, con un período intermedio de 5 días durante el cual se administró el Placebo.

Durante los 5 primeros días se administró matinalmente una dosis de 25 mg. de Lucidol (1 tableta) y 50 mg. (2 tabletas) durante todo el resto del tratamiento.

Un grupo de 13 personas correspondió a pacientes que presentaban síntomas depresivos de moderada intensidad (depresión neurótica). Estos pacientes tenían antecedentes de inestabilidad

emocional y su crisis depresiva actual se había desencadenado, en la mayoría de los casos, por fuerte "stress" psíquico o emocional, o secundariamente a otra enfermedad intercurrente. Los síntomas dominantes fueron: sensación de depresión psíquica, pérdida de interés, retardo psicomotor, anorexia y en unos pocos, sentimiento de culpabilidad.

El efecto terapéutico se valoró por la disminución de los síntomas, particularmente por la disminución de la depresión mental, el aumento de interés y de actividad en el orden social y el aumento del apetito. Esta respuesta terapéutica, se consideró como "mejoría".

El otro grupo de 14 personas correspondió a pacientes que normalmente desarrollaban trabajos de carácter intelectual y que habían llegado al estado de "fatiga mental" caracterizado por una notoria disminución en la capacidad de escribir (artículos, etc.) y producir intelectualmente; sensación de cansancio, irritabilidad, sueño intranquilo y despertar con la sensación de no haber descansado lo suficiente.

En ambos grupos, en la mayoría de pacientes, la disminución de los síntomas comenzó a apreciarse entre el 5º y 8º día de tratamiento, en los depresivos un poco más tardíamente que en los que adolecían de fatiga mental. En pocos pacientes (del 10 al 20%), sobre todo de deprimidos la mejoría fue inmediata. En ambos grupos, al final del primer período de tratamiento, como puede verse en la figura 6, hubo algo más del 70% de mejorías; pero desde el punto de vista de intensidad de la respuesta terapéutica, se observó una mejoría más marcada en el grupo de fatigados mentales, que en el otro.

En el siguiente período, correspondiente al placebo, el 30% de deprimidos y el 14% de fatigados continuaron experimentando igual mejoría que antes y en su mayoría corresponden a los pacientes que sintieron mejoría desde el primer día de tratamiento. Los demás pacientes fueron desmejorando progresiva-

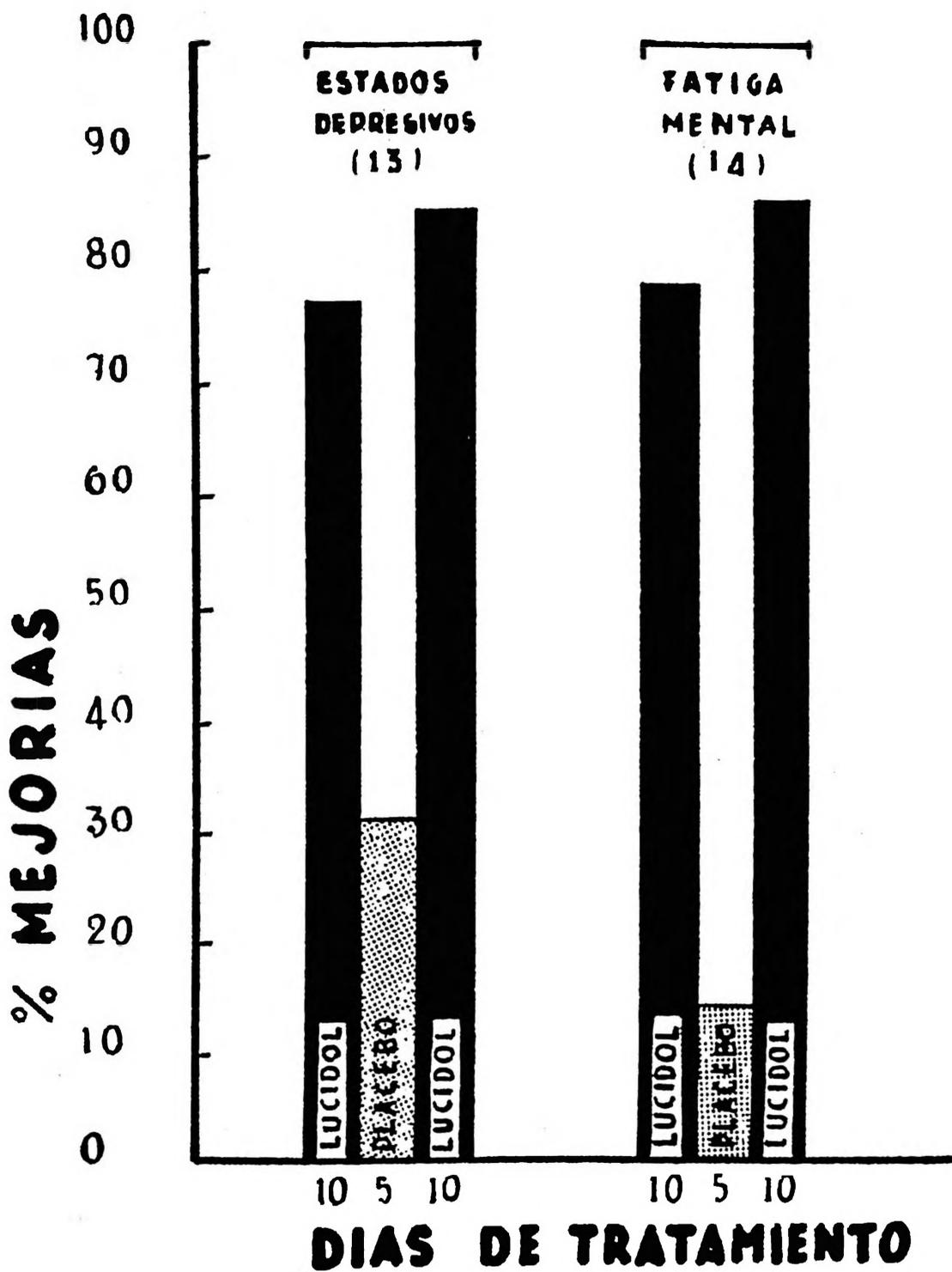


FIGURA 6.—EFECTO COMPARATIVO DEL LUCIDOL FRENTE A PLACEBO

*Proporción de pacientes que experimentaron mejoría, tratados con Lucidol y con placebo, en períodos sucesivos.*

mente y al 5º día de tratamiento con placebo habían regresado casi al estado inicial. Durante el nuevo período de tratamiento con el Lucidol, la mejoría abarcó a un 80% de pacientes y de nuevo, en los fatigados mentales el resultado fue más dramático.

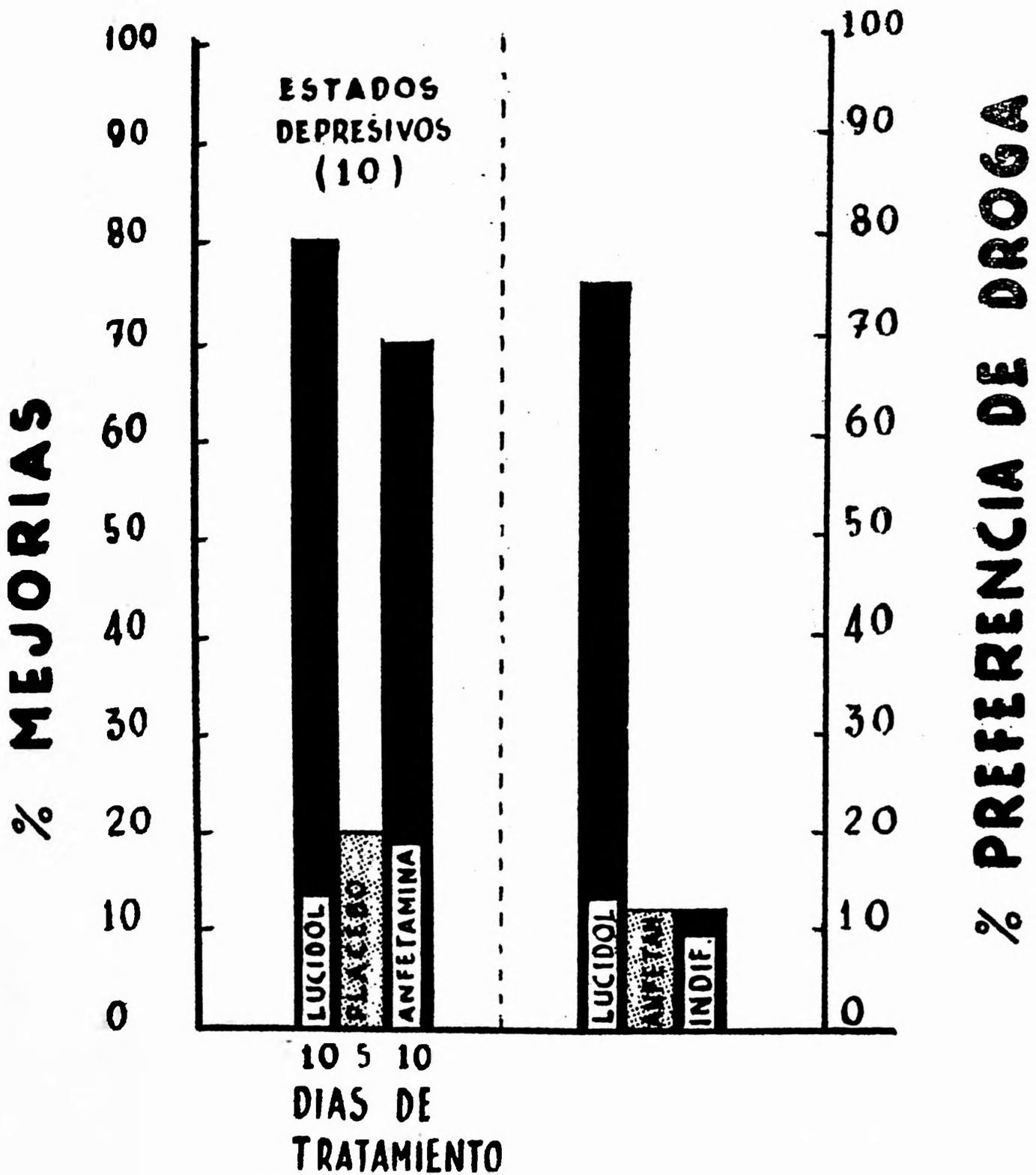


FIGURA 7.—PREFERENCIA DE DROGA

El diagrama de la izquierda demuestra la proporción de pacientes que experimentaron mejoría, al ser tratados con Lucidol, placebo y anfetamina, en períodos sucesivos. El diagrama de la derecha indica la preferencia de los pacientes por cada una de las 3 substancias empleadas en el ensayo.

En éstos a más de un aumento objetivo de concentración mental y de rendimiento en el trabajo intelectual, se observó un sueño

reparador y profundo de 5 a 7 horas de duración, con un despertar con sensación de mente despejada y clara.

*Preferencia de droga:* En otra serie de 10 pacientes deprimidos se investigó el grado de preferencia para las drogas ensayadas. El Lucidol se administró en la misma dosis y forma que en las series anteriores: para el segundo período de 5 días, se utilizó en calidad de placebo, una tableta de color y tamaño distinto del Lucidol y para el tercer período se utilizó anfetamina (Benzedrina) a la dosis de 10 mg. a la mañana y 10 mg. al medio día. Al final del tratamiento se averiguó a cada paciente cuál de las tres drogas le habían beneficiado más y deseaba para continuar su tratamiento.

En esta serie, como puede verse en la figura 7, el 80% mejoró con Lucidol, un 20% con placebo y el 70% con anfetamina.

Entre los 8 que sintieron mejoría, el 75% prefirió Lucidol para continuar el tratamiento. La mayoría de estos pacientes se quejaron de ineffectividad del placebo y de cierta ansiedad, disminución de apetito y algo de insomnio, durante el tratamiento con anfetamina. Un paciente (12,5%) prefirió la anfetamina y para otro paciente le fue indiferente tomar cualquiera de las 3 drogas.

## RESUMEN

Se revisan muy brevemente los recientes descubrimientos sobre aspectos bioquímicos y anatomofuncionales de los centros nerviosos superiores, particularmente de la influencia del sistema reticular ascendente en los procesos mentales, la producción de reflejos condicionados y el aprendizaje, el mantenimiento de la atención, el sueño y la vigilia; el papel fisiológico del sistema límbico en el mecanismo de las emociones y la intervención de mediadores químicos a nivel de las sinápsis centrales.

Se revisa, también muy someramente, el capítulo de las dro-

gas psico-estimulantes y se propone una clasificación farmacodinámica de éstas.

En la parte experimental se presentan los resultados obtenidos con el dimetilamino-etanol (Lucidol), droga que actuaría como precursor de la acetilcolina a nivel de los centros cerebrales.

El Lucidol, en animales de laboratorio, presenta muy baja toxicidad y en cuanto a sus efectos farmacodinámicos generales, actúa como una droga débilmente colinérgica.

En ensayos clínicos, produjo mejoría en más del 70% de pacientes con moderada depresión neurótica, frente a un 30% de mejorías con placebo. Produjo así mismo mejoría y más notoria sobre más del 70% de pacientes con fatiga mental, frente a un 10% de mejoría con placebo.

En una serie comparativa con anfetamina, sobre pacientes deprimidos, el 75% de pacientes prefirió el tratamiento con Lucidol.

Dentro de la gama de efectos psicoestimulantes, el Lucidol parece más selectivo como estimulante de los procesos mentales, como droga "anti-fatiga".

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—WIKLER, A. (Editor): The relation of Psychiatry to Pharmacology. The Williams and Wilkins Company, Baltimore. 1957.
- 2.—MORUZZI, G. and MAGOUN, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the E. E. G. EEG Clin. Neurophysiol. 1: 455, 1949.
- 3.—FRENCH, J. D.: The reticular formation. Scientif. American. 196: 54, 1957.
- 4.—HIMWICH, H. E.: Psychopharmacologic drugs. Science. 127: 59-72, 1958.
- 5.—ROWLAND, V.: Conditioning and brain waves. Scientif. American. 201: 89, 1959.
- 6.—MAGOUN, H. W.: Ascending reticular system and ansthesia. En: Neuropharmacology, Vol. I., edit. por H. A. Abramson, Josiah Macy, Jr. Found, Neww York, 1955.

- 7.—MILLER, N. E.: Experiments on Motivation. Studies Combining Physiological, Physiological, and Pharmacological Techniques. *Science* 126: 1271, 1957.
- 8.—GRUNDFEST, H.: The nature of the electrochemical potential of bioelectric tissue. En: *Electrochemistry in biology and Medicine*. Ed. por T. Shedlovsky. John Willey & Sons. New York, N. Y. 1955.
- 9.—MARRAZZI, A.S.: The effects of certain drugs on cerebral synapses. *Idem*.
- 10.—BRADLEY, P. B. and KEY, B. J.: The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *EEG Clin. Neurophysiol.* 10: 97, 1958.
- 11.—ELKES, J.: Effects of psychosomimetic drugs in animals and man. En: *Neuropharmacology*, Vol. III, Ed. por H. A. Abramson, Josiah Macy, Jr., Fround. New York, 1957.
- 12.—BLOOM, B. M. y colab.: Metabolism Studies with Nialamide. *Dis. Nerv. System.* 20: 10, 1959.
- 13.—PROCTOR, R. C.: Clinical experiences with Nialamide in depression. *Dis. Ner. System.* 20: 53, 1959.
- 14.—GREBE, M. R. (Editor): *Handbook of Toxicology: Tranquilizers*. W. S. Saunders Company, Philadelphia, 1959.
- 15.—PFEIFFER, C. C. y colab.: Stimulant effect of 2-dimethylaminoethanol-possible precursor of brain acetylcholine. *Science* 126: 610, 1957.
- 16.—LEMERE, F. and LASATER, J. H.: Deanol (Deaner) in the treatment of neurasthenia and mild depression; preliminary report. *Am. J. Psychiat.* 114: 655, 1958.
- 17.—GROTH, D. P.; BAIN, J. A. and PFEIFFER, C. C.: The comparative distribution of C14- labeled 2-dimetilaminoetanol and choline in the mouse. *J. Pharmacol. & Expert. Therap.* 122: 28 (Abstract) 1958.
- 18.—BOURZIS, J. T., and TOEKES, I. M.: Acute and chronic toxicity of 2-dimethylaminoethanol tartrate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 122: 27 (Abstract), 1958.
- 19.—JENNEY, E. H.: Spontaneous seizures and seizure thresholds after chronic administration of 2-dimethylaminoethanol and choline. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 122: 34 (Abstract), 1958.