

# **ANÁLISIS ESPECTRAL (3D) ELECTROENCEFALOGRÁFICO DE LOS EFECTOS DE LA INHALACIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES INDUSTRIALES SOBRE EL SUEÑO Y LA ATENCIÓN EN EL HUMANO**

Adrián Martínez\*, Gustavo Luna†, José María Calvo\*, Alejandro Valdés-Cruz\*, Víctor Magdaleno-Madrigal\*, Rodrigo Fernández-Mas\*, David Martínez\*, Agustín Fernández-Guardiola\*<sup>o</sup>

## **SUMMARY**

A series of clinical observations have confirmed the presence of drastic alterations on the wake-sleep cycle associated with industrial solvent inhalation. The psychotropic effects of these substances embrace a diversity of functions in humans, such as the capacity to attend to, and respond with readiness, to the environmental stimulus; besides it affects the capacity to estimate time. The nature of these dysfunctions is not known with precision, but by means of visual and computerized analysis of the cerebral electrical activity in humans, either spontaneous or provoked, it allows to obtain a better characterization of this modifications. It offers also an alternative approach that explains the mechanisms underlying the psychotropic nature of the volatile organic compounds. This combination of substances (which can be found in a large percentage of several industrial products), is consumed by inhalers. Recent evidence that could add some technological and scientific advances regarding quite well controlled studies, to assess the psychotropic effects of volatile solvents is lacking. Toluene induced electrographic and behavioral changes that were similar to the absence seizures, and benzene induced changes there were similar to partial seizure in humans, followed by generalized tonic-clonic seizures. Often, in humans the effects of inhalation last for several hours.

As a result of this problem, we have proposed to investigate the effects that the inhalation of industrial volatile organic compounds have upon the electroencephalogram (EEG) of the human being (evaluated polysomnographically and during the execution of a series of tasks in psychophysiological attention test) and associate them with the psychotropicity of these substances.

This study reports the results of sleep register studies during the night in a group of 24 young addicts, five women and 19 men, with an average age of 21.5 years. Nine of them were younger than 18 years. All of them were detected by the foundation "Ama la Vida" which is a center against addictions.

The group included 24 young controls (four women and twenty men), with an average age of 23.5 years. All subjects were submitted to two sleep individual register nights after an "habituation" night, in the same room and bed. The polysomnogram was normal in five subjects (20.8%). Insomnia alone was evident in six (25%). Myoclonus with motor activity insomnia was observed in eleven subjects (45.8%), and seizures in two subjects (8.3%). A 31 years old subject with an addiction record of 19 years, and another subject, a 19 years old woman, had been both inhaling solvents and consuming drugs for over year, including cocaine. Both presented repeated spike with a frequency of three per second, and wave shape discharges.

An increase in total time of wake and delta sleep was observed in addict subjects, as well as a significant decrease of slow wave II and rapid eye movement sleep.

All these polysomnographic sleep changes were also analyzed in the evolution time by the spectral 3D graphic which has the capacity to evaluate non stationary rhythms, like sleep spindles at 14-16 Hz.

The average reaction time (RT) in the addicts group was of  $419.9 \pm 114.7$  milliseconds, while in the control group was of  $277.6 \pm 94.2$  milliseconds.

The different features characteristic of the EEG and the behavior caused by the neurotoxic action of the organic solvent inhalation, are shown in this study. A slowness of the EEG and the presence of spikes in the temporal lobe were observed, insomnia, hipermotility and an increase in the latency of reaction time were noticed in the behavior.

The alterations on the EEG are due to arise in the inhibitory processes as a response to the excitation. The epileptiform activity is induced by the sensitization of the central nervous system by the frequent use of solvents. Insomnia is due to the deficiency in serotoninergic transmission of the preoptic area. And hipermotility and the increase in the response time are due to a deficiency in the neurotransmission (dopamine and serotonin) of the areas that control motor activity and attention.

\*Subdirección de Investigación en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

†Facultad de Psicología UNAM.

Correspondencia: Biólogo Adrián Martínez Cervantes. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F. Tel 5655-2811 ext 126. Fax: 5655-9980. E-mail: adrianmc@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 18 de julio de 2001. Segunda versión: 8 de abril del 2002. Aceptado: 18 de julio del 2002.

**Keywords:** EEG, sleep, solvents, spectral (3D) study, reaction time.

## RESUMEN

Una serie de observaciones clínicas ha confirmado la presencia de drásticas alteraciones en el ciclo sueño-vigilia asociadas con la inhalación de solventes industriales. Los efectos psicotrópicos de estas sustancias abarcan también una diversidad de funciones en el ser humano tales como la capacidad para atender y responder con prontitud a los estímulos ambientales, y, además, la capacidad para estimar el tiempo. No se conoce con exactitud la naturaleza de tales trastornos, pero ha llegado a reconocerse que su valoración mediante el análisis visual y computarizado de la actividad eléctrica cerebral en el ser humano, tanto espontánea como provocada, permite obtener una mejor caracterización de estas modificaciones y ofrece una aproximación alternativa para explicar los mecanismos subyacentes a la psicotropicidad de los compuestos orgánicos volátiles. Las mezclas de estas substancias (que se encuentran en gran proporción en diversos productos industriales) son objeto de abuso por parte de sujetos inhaladores. Se carece de evidencia reciente que incorpore algunos avances tecnológicos y científicos en estudios sistemáticos bien controlados para evaluar los efectos psicotrópicos de los solventes volátiles. El tolueno induce cambios electrográficos y conductuales similares a la crisis de ausencia y, el benceno, cambios similares a las crisis parciales en humanos, seguidas por crisis tónico clónicas. En humanos la duración de los efectos de la inhalación es a menudo de varias horas. Ante esta problemática, nos hemos propuesto investigar los efectos que la inhalación de los compuestos orgánicos volátiles industriales tiene sobre el electroencefalograma (EEG) del ser humano (evaluado tanto polisomnográficamente como durante la ejecución de una serie de tareas en una prueba psicofisiológica de atención), y asociarlos con la psicotropicidad que poseen dichas substancias.

En este estudio se informan los resultados de estudios en registros de sueño durante la noche, en un grupo de 24 jóvenes poliadictos, cinco mujeres y 19 hombres, con una edad promedio de 21.5 años; nueve de ellos menores de 18 años. Todos ellos fueron detectados por la Fundación "Ama la Vida", la cual es un centro contra las adicciones. El grupo control estuvo constituido por 24 jóvenes normales, cuatro mujeres y 20 hombres, con una edad promedio de 23.5 años. Todos los sujetos fueron sometidos a dos noches de registro de sueño, después de una noche de habituación en el mismo cuarto y cama. El polisomnograma fue normal en cinco sujetos (20.8%). El insomnio solamente se manifestó en seis sujetos (25%). La actividad motora con mioclonias e insomnio se observó en 11 sujetos (45.8%), y dos sujetos sufrieron crisis (8.3%). Un hombre de 31 años de edad con un historial de adicción de 19 años presentó actividad epileptiforme en forma de complejo punta onda. Otro sujeto, una mujer de 19 años de edad con un año de adicción a solventes y otras drogas, incluyendo cocaína, presentó actividad electroencefalográfica del patrón punta-onda, con una frecuencia de tres por segundo.

Se observó un aumento en el tiempo total de la fase de vigilia y de sueño delta en los sujetos adictos, así como una disminución significativa de la fase de sueño de ondas lentas II y sueño de movimientos oculares rápidos.

Todos estos cambios polisomnográficos también fueron analizados espectralmente en tres dimensiones para mostrar la evolución en el tiempo, con lo cual tenemos la capacidad de evaluar

los ritmos no estacionarios en una frecuencia entre 14-16 c/s como son los husos de sueño.

El promedio del tiempo de reacción (TR) en el grupo de adictos fue de  $419.9 \pm 114.7$  milisegundos. Mientras que en el grupo control fue de  $277.6 \pm 94.2$  milisegundos.

En este trabajo se muestran los diferentes rasgos característicos del EEG y la conducta, originados por la acción neurotóxica de la inhalación de solventes orgánicos; en el EEG se observó una lentificación de éste y la presencia de espigas en las áreas del lóbulo temporal, en la conducta se observó insomnio, hipermotilidad y un aumento en la latencia en el tiempo de reacción. Las alteraciones del EEG se deben a un aumento de los procesos inhibitorios como una respuesta a la excitación, la actividad epileptiforme es inducida por la sensibilización del SNC por el uso frecuente de solventes; el insomnio se presenta por la deficiencia en la transmisión serotoninérgica del área preóptica. La hipermotilidad y el aumento en el tiempo de respuesta a las alteraciones corticales en el control motor y la atención son causadas por la deficiencia en la neurotransmisión o por la reducción de los receptores en estas áreas corticales.

**Palabras clave:** EEG, sueño, solventes, análisis espectral (3D), tiempo de reacción.

## ANTECEDENTES

Los inhalantes volátiles son sustancias químicas, sobre todo disolventes orgánicos, entre los cuales se pueden contar como los más frecuentes el tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos halogenados, cetonas y ésteres (35). Estas sustancias provocan un estado de ebriedad y cierta euforia, que suele acompañarse de somnolencia, temblores y después cefaleas, vómito y aun convulsiones y muerte. En los efectos tóxicos de la inhalación se observan diversos síntomas neurológicos como son insomnio y depresión, y en nuevas inhalaciones, progresión hasta el coma (22). El uso de inhalantes volátiles se asocia con el uso de otras sustancias, tales como alcohol, tabaco, anfetaminas, sedantes, opiáceos, fenciclidina y alucinógenos (17).

A pesar de los pocos conocimientos existentes respecto a los efectos de los disolventes industriales sobre el sistema nervioso central (SNC) en el animal íntegro, existe especial interés en estudiar el daño al tejido cerebral producido por estos compuestos, sobre todo por los disolventes orgánicos liposolubles debido a los componentes lípidos del SNC. Se posee evidencia morfológica de que la intoxicación con benceno y tiner causa alteraciones celulares en casi todo el tejido nervioso (22, 5), que pueden provocar polineuropatías periféricas con progresión hasta la paraplejia y la muerte (54, 45, 50, 65, 33).

En el ámbito clínico, existe una serie de casos bien documentados de degeneración cerebelosa, encefalopatía y psicosis crónica secundarias a la inha-

lación de tolueno (43). Entre estos casos, se detectó la existencia de una lesión degenerativa de los lóbulos laterales del cerebelo, lo que se demostró 14 años después en el mismo sujeto; presencia del daño cerebral difuso con atrofia cerebral (34, 44) y polineuropatía en 79 personas; electrodiagnósticos anormales en otras 182, todos ellos empleados de una planta productora de plásticos que realiza procesamientos en color (51).

La actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma, EEG) sirve como un índice sensible para clasificar y predecir tanto la psicotropicidad como la potencia clínica de las drogas (25). La definición de los efectos de una diversidad de drogas sobre el EEG ha conducido al empleo de diferentes técnicas experimentales aplicadas en varias especies de sujetos de laboratorio (ratas, conejos, gatos, perros, monos, humanos), en diferentes condiciones.

La mayor parte de nuestros conocimientos acerca de los aspectos electrográficos de la intoxicación aguda y crónica con disolventes industriales se basa en el análisis visual de sus efectos sobre las variables bioeléctricas estudiadas. Al mismo tiempo, mientras que la experimentación básica se ha realizado en su mayoría con ratas y gatos, los estudios biomédicos de los efectos sobre el humano se han efectuado con sujetos expuestos a tales substancias, ya sea por procedimientos laborales (inhaladores accidentales) o voluntariamente (abusadores crónicos de inhalantes).

En la rata, se encontró que la intoxicación con tolueno y la secuencia de alteraciones que producen los anestésicos volátiles son semejantes a las polineuropatías encontradas en humanos expuestos a los disolventes (20).

En el gato, se han estudiado los efectos de los disolventes tanto en su forma individual como mezclados (1, 19, 28), lo cual permite analizar diferencialmente los efectos de cada compuesto, además de los producidos por la mezcla total. Se ha demostrado que la exposición aguda a una sola dosis de tiner provocó una compleja serie de cambios electrográficos, relacionando la hipermotilidad y posterior catatonía con actividad eléctrica de alta frecuencia y de bajo voltaje; durante un estado alucinatorio intermedio, los cambios eléctricos fueron diferentes para cada zona: actividad lenta y de mayor voltaje en la corteza frontal, y espigas aisladas en la formación reticular. Tanto la sintomatología conductual como electrográfica desaparecieron instantes después de suprimir la inhalación del tiner e iniciar la ventilación de los animales, y aparentemente no quedaron secuelas de ningún tipo. Por lo tanto, si la acción neurotóxica de los disolventes orgánicos en intoxicaciones aisladas y agudas fue la causa de estas modificaciones reversibles, los cuadros

clínicos graves implican su inhalación repetida durante períodos prolongados. También se observaron cambios en la actividad eléctrica en las zonas registradas (amígdala basolateral, cerebelo, formación reticular y corteza visual), dependientes de la condición experimental. Las modificaciones eléctricas abarcaron una actividad fusiforme entre 15-18 Hz en la amígdala durante las primeras intoxicaciones; actividad lenta y de alto voltaje en el cerebelo, ritmos rápidos y de bajo voltaje en la formación reticular y una disminución del voltaje y de la frecuencia en la corteza visual.

Por otra parte, los efectos de los disolventes industriales sobre el SNC han demostrado el potencial toxicológico de este tipo de compuestos sobre el EEG del ser humano (4, 64), aunque los hallazgos en este campo no están exentos de controversias. Los datos obtenidos en las evaluaciones electrodiagnósticas de dichos efectos pueden agruparse bajos dos grandes rubros: aquellos que indican la ausencia de efectos, y los que indican una variedad de alteraciones específicas e inespecíficas sobre el EEG.

En un grupo de pacientes con neuropatía periférica secundaria al abuso de inhalantes, así como en individuos sin éstas alteraciones expuestos a los disolventes, el EEG se encontró normal (23, 46, 54, 61). Tampoco se encontraron cambios significativos en el EEG de sujetos expuestos al butil acetato en concentraciones de hasta 5200 ppm (2), ni en un grupo de inhaladores habituales de cemento (50). Por otra parte, se han reportado cambios EEG considerados severos en 5 de 10 jóvenes inhaladores de cemento (11), así como EEG anormales en un inhalador de gasolina (13). Asimismo, en otro grupo de pacientes inhaladores, con preferencia por el cemento plástico y la tintura para zapatos, el estudio de la actividad EEG presentó alteraciones potencialmente epileptogénas en estado de reposo, con un moderado aumento de esta actividad durante la hiperventilación. También se detectaron ondas teta en la región frontal, en algunos casos en el hemisferio izquierdo y en otros en el derecho. Más aún, el estudio permitió caracterizar las modificaciones electroencefalográficas en función del tipo de inhalante. La inhalación de cemento plástico produjo un aplanamiento uniforme y difuso de todo el EEG, con una tendencia a mostrar ritmos teta bitemporales de bajo voltaje, mientras que la inhalación de tintura para zapatos produjo actividad beta de bajo voltaje, similar a la observada por la inyección endovenosa de diazepam, otra sustancia con propiedades psicotrópicas.

La recuperación EEG postinhalatoria de cemento plástico fue más tardía (hasta 10 min) que la recuperación postinhalatoria de tintura, la cual se presentó más rápidamente (60 seg) después de terminar la inhalación.

Por último, existió un grupo de trazos EEG en los cuales se observaron ambas alteraciones, sin posibilidad de distinguir el inhalante utilizado (24). En otro estudio, se encontraron potenciales evocados auditivos y visuales anormales en 8 de 15 niños inhaladores de solventes volátiles, aunque los potenciales somatosensoriales evocados fueron normales en todos los niños, lo que indica que estos índices pueden servir como un marcador objetivo del daño neurológico temprano por el abuso de inhalantes (70).

Los correlatos neuropsicológicos de los efectos de los inhalantes en abusadores crónicos han sido objeto de algunos estudios, y aunque existen algunos resultados opuestos, dichas observaciones no escapan a la conclusión de que los abusadores de inhalantes están dañados en más de uno de los parámetros evaluados (6).

Existe un daño de las actividades perceptuales, motoras y cognoscitivas asociadas con la intoxicación aguda con los disolventes (16, 68). La exposición aguda al óxido nitroso o al ciclopropano deterioró la habilidad para retener material aprendido recientemente y dañó el aprendizaje (37, 40, 14, 48). Se sabe que una variedad de anestésicos no hidrogenados tiene propiedades amnésicas, y que producen efectos de amnesia retrógrada (53). La capacidad para estimar el tiempo es otra de las funciones que se ha encontrado deteriorada por la intoxicación con óxido nitroso (56).

En otra serie de estudios, no se encontraron diferencias significativas en el funcionamiento cognoscitivo de sujetos inhaladores de cemento al compararlos con sujetos control (27). Se ha informado que hay evidentes signos de alteraciones de la conceptualización en este tipo de sujetos inhaladores (10).

Las deficiencias en las pruebas de memoria y de retención de dígitos encontradas en un periodo de 40 minutos inmediatamente después de 4 horas de exposición a sólo 15 ppm de halotano, se presentaron acompañadas de un incremento de 30% en el tiempo de reacción a una tarea audiovisual compleja (12). En otros estudios, los valores del tiempo de reacción simple mostraron un déficit debido a la exposición a 300 ppm de tolueno (32). De acuerdo con estos estudios, las mediciones del tiempo de reacción resultaron particularmente útiles, así como sensibles a los efectos de los disolventes, debido a que la disminución de la velocidad para responder podría producir un desempeño deficiente en las tareas perceptuales motoras en general.

Las anteriores observaciones acerca del deterioro del tiempo de reacción, se ajustan bien a la evidencia de que la velocidad de conducción nerviosa se encontró disminuida en los inhaladores de disolventes industriales, y tal deterioro se correlacionó con la gravedad clínica en cada caso (54). Al mismo tiempo, se

relacionan las descripciones conductuales de la suspensión de la inhalación del tiner en gatos, cuando los animales mostraron hiperactividad recurrente y no respondieron a los estímulos del ambiente al incorporarse después de la inhalación (1). En términos conductuales, la administración repetida del tiner causó una severa disminución del estado de alerta de los animales.

Desde el punto de vista del análisis bioeléctrico, diversas investigaciones previas muestran que las drogas psicotrópicas pueden clasificarse con base en la evaluación cualitativa y cuantitativa de la actividad cerebral espontánea durante la vigilia y el sueño, y sobre la actividad cerebral evocada (8, 31, 39, 58, 60). Llama la atención el hecho de que es particularmente escasa la evidencia de la psicotropia de las mezclas de disolventes en términos de sus efectos sobre la neurobiología del sueño y sobre los denominados potenciales evocados (potenciales cerebrales relacionados con eventos).

Aunque la polisomnografía del sueño y la técnica de los potenciales evocados se han empleado como una herramienta psicofarmacológica para determinar objetivamente el modo de acción de agentes psicotrópicos "típicos" (como los tranquilizantes menores y mayores), así como de los "no clásicos" (tales como la cafeína, la nicotina, el tabaco y el alcohol) (7, 36, 63, 43), la aplicación sistemática de tales técnicas para evaluar los efectos psicotrópicos de los inhalantes volátiles sobre el sueño y la atención en el ser humano ha sido virtualmente nula. No obstante, actualmente es posible estudiar la toxicidad de estos agentes con base en el análisis cuantitativo de sus efectos sobre tales funciones cerebrales, mediante métodos computarizados sensibles a modificaciones finas de la actividad eléctrica cerebral bajo una amplia diversidad de condiciones.

Por todo lo anterior, y considerando que tanto los disolventes actualmente en uso como los futuros cambios en su composición, pueden exponer al hombre a neurotoxinas que afecten su sistema nervioso, creamos pertinente el estudio experimental de los efectos psicotrópicos de los disolventes industriales sobre la función circadiana sueño-vigilia y la actividad eléctrica cerebral que se observa durante el sueño, así como también sobre diversos estados de vigilia del ser humano.

## MÉTODO

**Sujetos.** La muestra estudiada se obtuvo mediante el método de muestreo por accidente. Se determinó el intervalo de edad de los sujetos, sexo, nivel socioeco-

nómico, preferencias de inhalación, cronicidad, historia de la inhalodependencia y estado clínico actual. Asimismo, el conocimiento de variables como las anteriores nos permitió definir los criterios de inclusión y emparejamiento de los sujetos normales no inhaladores. El grupo control lo formaron 24 sujetos sanos, cuatro mujeres y 20 hombres, con una edad promedio de 23.5 años. El grupo de inhaladores constó de 24 jóvenes poliadictos, cinco mujeres y 19 hombres, con una edad promedio de 21.5 años; nueve eran menores de 18 años.

**Diseño.** Se aprovecharon las ventajas que ofrecen los diseños intergrupales para este tipo de estudios. Los sujetos inhaladores conformaron el grupo uno, mientras que los sujetos normales no inhaladores, emparejados con los anteriores, constituyeron el grupo dos.

**Aparatos.** Para el registro poligráfico, se empleó un polígrafo Grass, modelo 78B, de 16 canales. Para el análisis cuantitativo de la señal EEG, se usó un equipo de cómputo, que consistió en una *Sun station*, un emulador de PC y un convertidor A/D PCLabCard. Para obtener el registro antes mencionado, los sujetos durmieron en una cámara de Faraday sonoamortiguada, la cual cuenta con un sistema de video infrarrojo para hacer posible la observación de los sujetos durante todo el tiempo de registro.

**Procedimiento.** Los registros polisomnográficos fueron de toda la noche, desde las 23:00 hasta las 07:00 horas del día siguiente, y la prueba de atención tuvo lugar inmediatamente después, de 07:00 a 07:30 horas aproximadamente. Para ambas condiciones, se realizó un montaje electródico de acuerdo con el Sistema 10-20 Internacional (41). Los registros polisomnográficos se realizaron de acuerdo con los estándares internacionales (55), mientras que las pruebas de atención se efectuaron de acuerdo con algunas variantes a la metodología propuesta para la valoración psicofisiológica de los estados de vigilancia en el ser humano (29). El EEG espontáneo y evocado obtenido en todas las condiciones del estudio fue almacenado para su procesamiento digital posterior mediante programas diseñados especialmente para tal propósito (FFT3D) (30).

Se tomaron tres registros de sueño por cada sujeto en cada uno de los grupos. El primero se realizó para controlar el denominado "efecto de la primera noche"; el segundo (el cual se consideró como el registro de control de cada sujeto), complementó la habituación. Al despertar inmediato del día siguiente, se aplicó la prueba de atención con la finalidad de entrenar a los sujetos en su adecuada ejecución; el ter-

cer registro se consideró libre de los efectos de novedad, y también fue seguido por la prueba de atención. Se obtuvieron los registros EEG de todas las condiciones, pero los datos que se compararon entre los grupos uno y dos fueron los del tercer registro.

## RESULTADOS

Se estudió a 24 sujetos que provienen del CENCA, Centro Contra las Adicciones (Fundación Ama la Vida, I.A.P.). La historia clínica mostró que los sujetos eran de bajo nivel socioeconómico y con algún antecedente delictivo, ya que éstos son los principales factores de riesgo asociados con el abuso de inhalantes en México (69); los sujetos y acompañantes no informaron de otras alteraciones clínicas ni físicas relacionadas con la adicción.

En la organización del sueño y la conducta, los trastornos observados durante el registro se describirán de acuerdo con la normalidad observada en el grupo control; en los sujetos (S1, S4, S5, S21, S23) se observó un perfil hipnográfico semejante a la norma.

Los trastornos del sueño con problemas de insomnio al inicio de la noche, sobre todo en lo que se refiere a su ritmicidad circadiana (sincronización del sueño con el ciclo natural de luz-oscuridad) y ultradiana (organización temporal interna de las fases del sueño), fueron observados en los sujetos (S2, S6, S8, S9, S20), así como una inestabilidad de sueño (un mayor incremento en los cambios de fase) y despertar temprano. Los casos siguientes mostraron insomnio causado por la alteración ultradiana, los sujetos (S11, S12, S15, S19, S24, S25) mostraron una inestabilidad del sueño (un incremento moderado en los cambios de fase) y una intensa inquietud motora. Los sujetos (S13, S14, S17, S18, S20) mostraron una inestabilidad del sueño (un incremento moderado de los cambios de fase) y una inquietud motora moderada.

El caso S3 muestra graves problemas de insomnio al inicio de la noche y un ciclo ultradiano trastornado (sólo presenta 2 períodos de sueño de movimientos oculares rápidos y demasiado alejados uno del otro).

Los sujetos S10 y S16 mostraron trastornos de sueño, es decir, insomnio y actividad epileptiforme en forma de complejos punta onda con una frecuencia de 3 c/s. En el cuadro 1 se muestran las alteraciones del EEG y su conducta dentro del ciclo sueño-vigilia durante 8 horas registro, datos obtenidos de los polisomnogramas en cada uno de los sujetos. En el cuadro 2 se muestra la frecuencia en orden descendente del uso de drogas en una muestra de 24 poliadictos. Se incluyen las sustancias volátiles industriales y otras agregadas.

**Cuadro 1**

Muestra las alteraciones del EEG y su conducta durante el ciclo sueño-vigilia durante 8 horas registro datos obtenidos de los polisomnogramas, en cada uno de los sujetos.

Nombre	Diagnóstico del EEG
S1	Normal
S2	Insomnio
S3	Insomnio
S4	Normal
S5	Normal
S6	Insomnio
S8	Insomnio
S9	Insomnio
S10	Anormal Complejos punta onda
S11	Insomnio Inquietud motriz intensa
S12	Insomnio Inquietud motriz intensa
S13	Insomnio Inquietud motriz moderada
S14	Insomnio Inquietud motriz moderada
S15	Insomnio Inquietud motriz intensa
S16	Anormal Complejos punta onda
S17	Insomnio Inquietud motriz moderada
S18	Insomnio Inquietud motriz intensa
S19	Insomnio Inquietud motriz intensa
S20	Insomnio
S21	Normal
S22	Insomnio Inquietud motriz moderada
S23	Normal
S24	Insomnio Inquietud motriz intensa
S25	Insomnio Inquietud motriz intensa

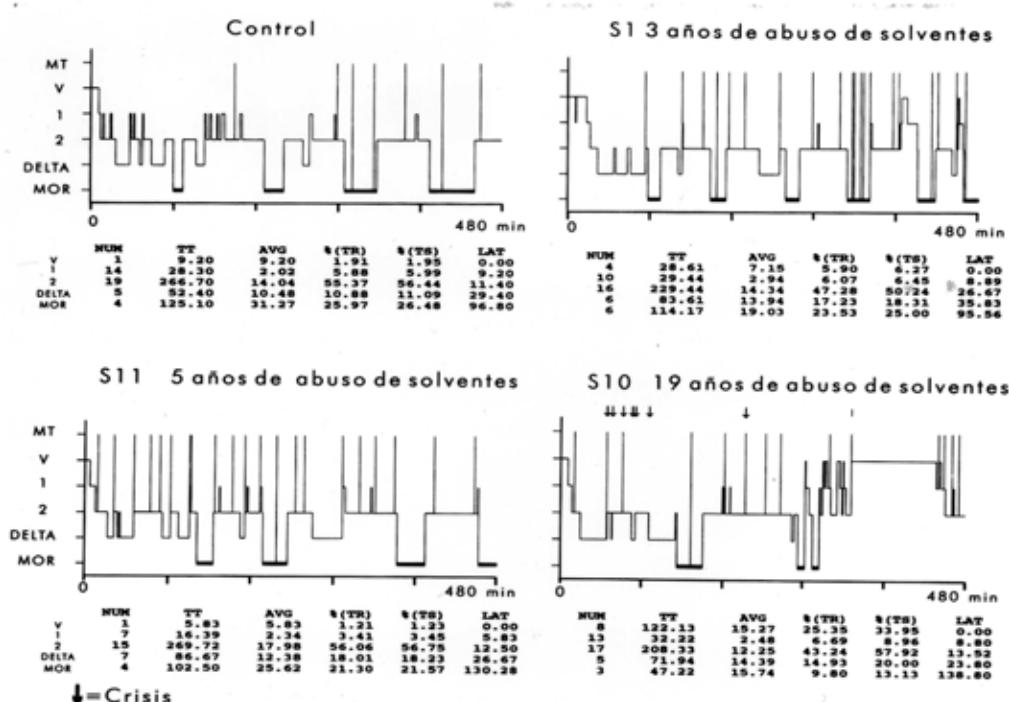
**Resultados de los registros de 8 horas.** En la figura 1 se muestra en los polisomnogramas la ocurrencia de las fases de sueño en registros de ocho horas, obser-

**Cuadro 2**

Frecuencia en orden descendente del uso de drogas en una muestra de 24 poliadictos. Se incluyen las sustancias volátiles industriales (en negritas) y otras agregadas.

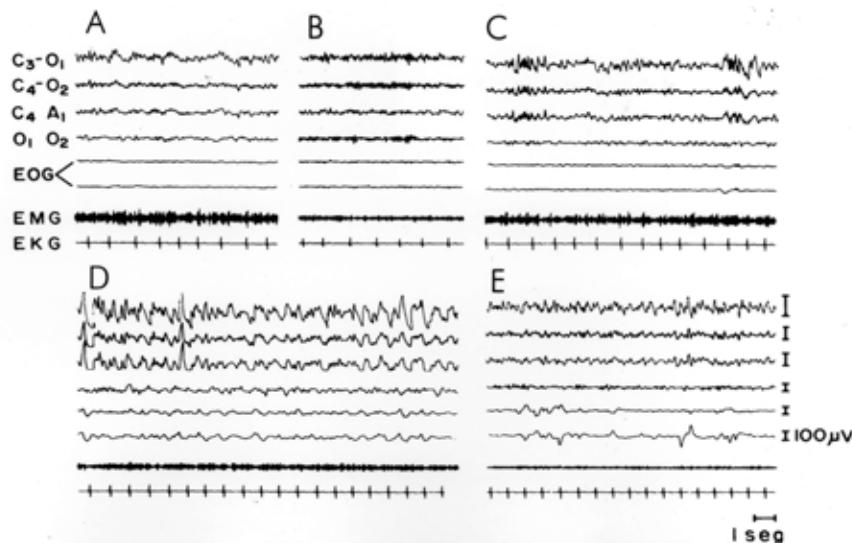
Sustancia	Frecuencia	Porcentaje
Activo	21	87.50
Cannabis	20	83.33
Cocaina	15	62.50
Tíner	11	<b>45.83</b>
Alcohol	8	33.33
Pegamento de contacto	8	<b>33.33</b>
Flunitrazepam	7	29.16
PVC	5	<b>20.83</b>
Cemento	4	<b>16.66</b>
Rohynol	2	8.33
Diazepam	2	8.33
Tintas	1	<b>4.16</b>
Pinturas	1	<b>4.16</b>
Gasolina	1	<b>4.16</b>
Ácidos	1	4.16
Hongos	1	4.16
Pasidrín	1	4.16
Roche-II	1	4.16
Refractil Ofteno	1	4.16

vándose la disminución del sueño MOR por la presencia de las crisis en el sujeto S10 con 19 años de abuso de solventes. Las figuras 2 y 3 nos muestran un registro poligráfico en diferentes fases de sueño; en la figura 2 se muestra a un sujeto (S1) con abuso de 3 años, con insomnio al inicio de la noche. La figura 3 es de un sujeto con 19 años de abuso de solventes, el



**Figura 1.** Los polisomnogramas muestran la ocurrencia de las fases de sueño en registros de ocho horas, en un sujeto control y tres sujetos inhaladores. En las ordenadas, las letras del polisomnograma nos indican movimiento transitorio (MT), la vigilia (V), el sueño de ondas lentas I (1), el sueño de ondas lentas II (2), sueño de ondas lentas III y IV (DELTA), y el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). En las abscisas, los números indican los minutos del tiempo registrado. Nótese la disminución del MOR por la presencia de las crisis en E10, el aumento de los MT y el aumento de la latencia del primer sueño MOR en S11 y S10. Las fechas representan las ocurrencias de crisis.

### S1 3 años de abuso de solventes



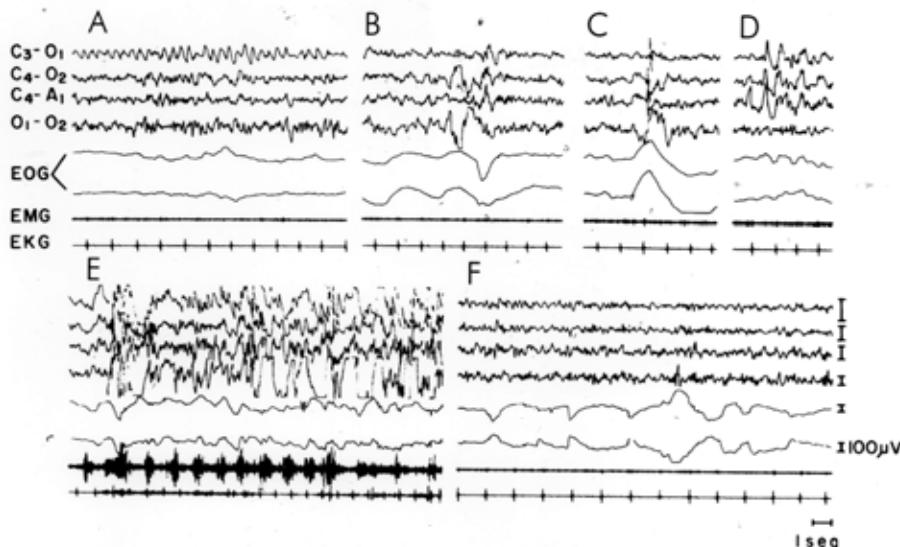
**Figura 2.** Registro poligráfico en diferentes fases de sueño de un sujeto inhalador con 3 años de experiencia de abuso de solventes. Registro parecido a la norma pero con insomnio al inicio de la noche. Vigilia (V), sueño de ondas lentas III y IV (DELTA), sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). C3, C4, O1, O2 y A1 derivaciones siguiendo el sistema internacional de registro (10-20). Electrooculograma (EOG), Electromiograma (EMG) y Electrocardiograma (EKG).

cual presentó espigas en fase 2 con crisis y paroxismos en fase delta.

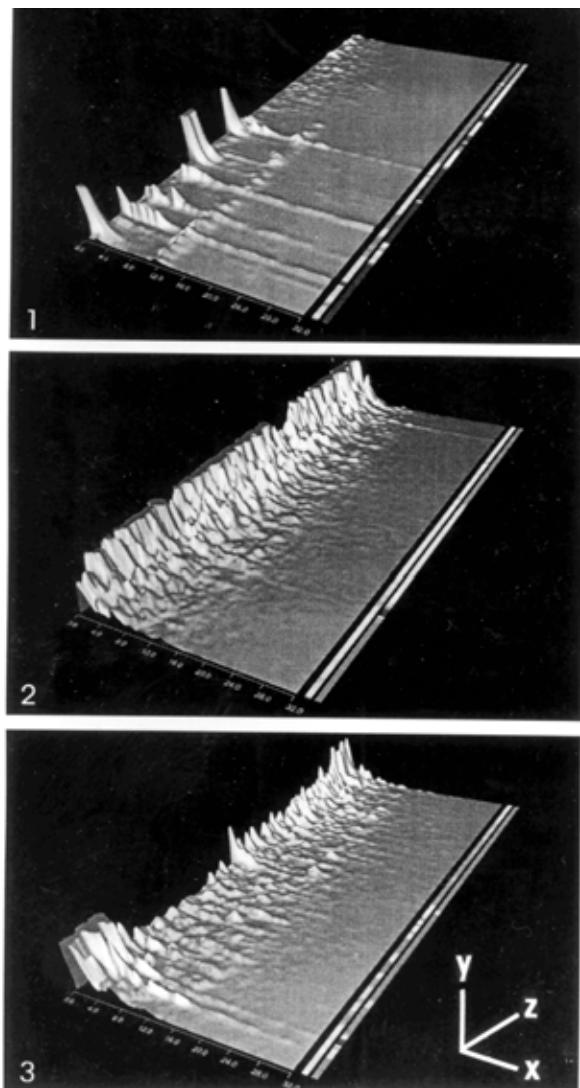
En las figuras 4 y 5 se observan espectros de potencia tridimensionales en una derivación parieto-occipital de dos sujetos inhaladores. En la figura 6 se representa el análisis hora por hora (acumulación) de

cada una de las fases del ciclo sueño-vigilia en los registros de ocho horas, observándose aumento del tiempo total (TT) de vigilia, disminución del TT de la fase 2, aumento del TT de la fase delta hora por hora y disminución en la acumulación en la octava hora del sueño MOR.

### S10 19 años de abuso de solventes

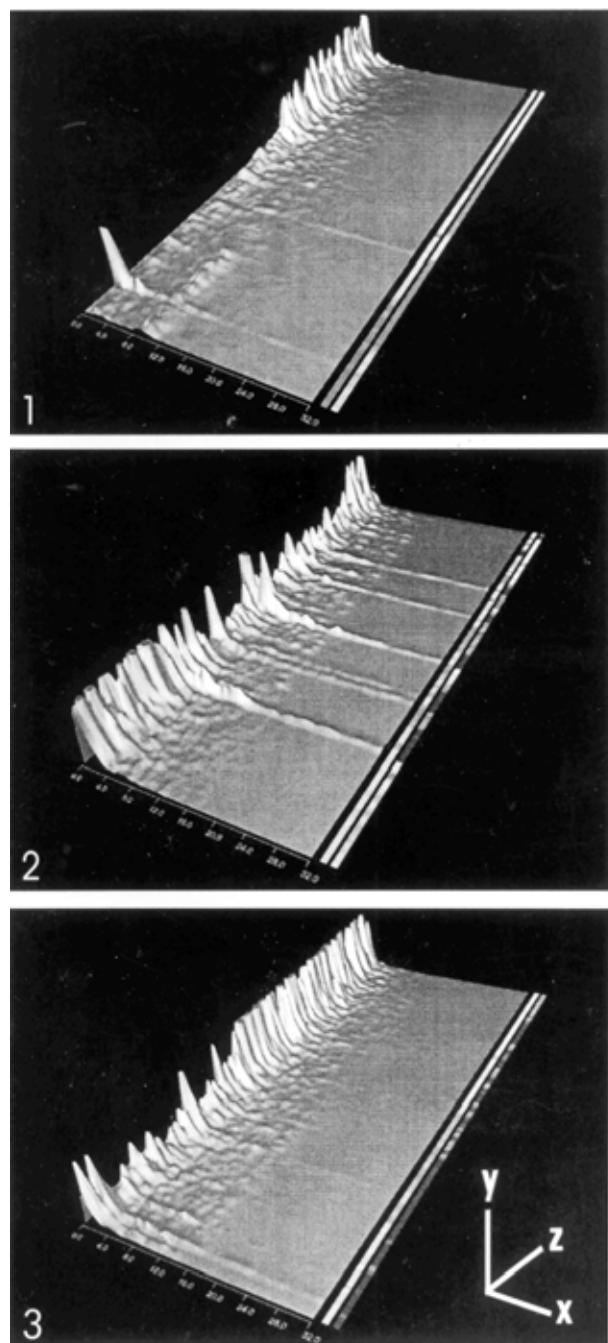


**Figura 3.** Registros poligráficos en diferentes fases de sueño de un sujeto inhalador con 19 años de experiencia de abuso de solventes. Presentó espigas en fase II, crisis y paroxismos en fase DELTA. Nótese la presencia de las crisis en fase DELTA. Abreviaturas como en la figura 2.



**Figura 4.** En esta figura y la siguiente se observan los espectros de potencia tridimensionales (eje X frecuencia 0-32 Hz, eje Y Potencia Volts y eje Z Tiempo, 300 barridos, cada barrido dura cuatro segundos y entre cada uno hay un intervalo de 20 segundos) en una derivación parietooccipital de los registros polisomnográficos de sujetos inhaladores. A la derecha de estas gráficas se muestran dos bandas que corren paralelas al eje Z, cuya intensidad es proporcional a la actividad del EOG en la primera banda, y al EMG en la segunda. Cada gráfica representa dos horas de registro continuo. Esta figura muestra el registro continuo de un sujeto inhalador de 3 años. Nótese la disminución de ondas lentas (montañas) en el inicio del dormir en la gráfica 1; en la gráfica 3 ocurre el sueño de movimientos oculares rápidos MOR caracterizado por actividad EOG y una depresión EMG.

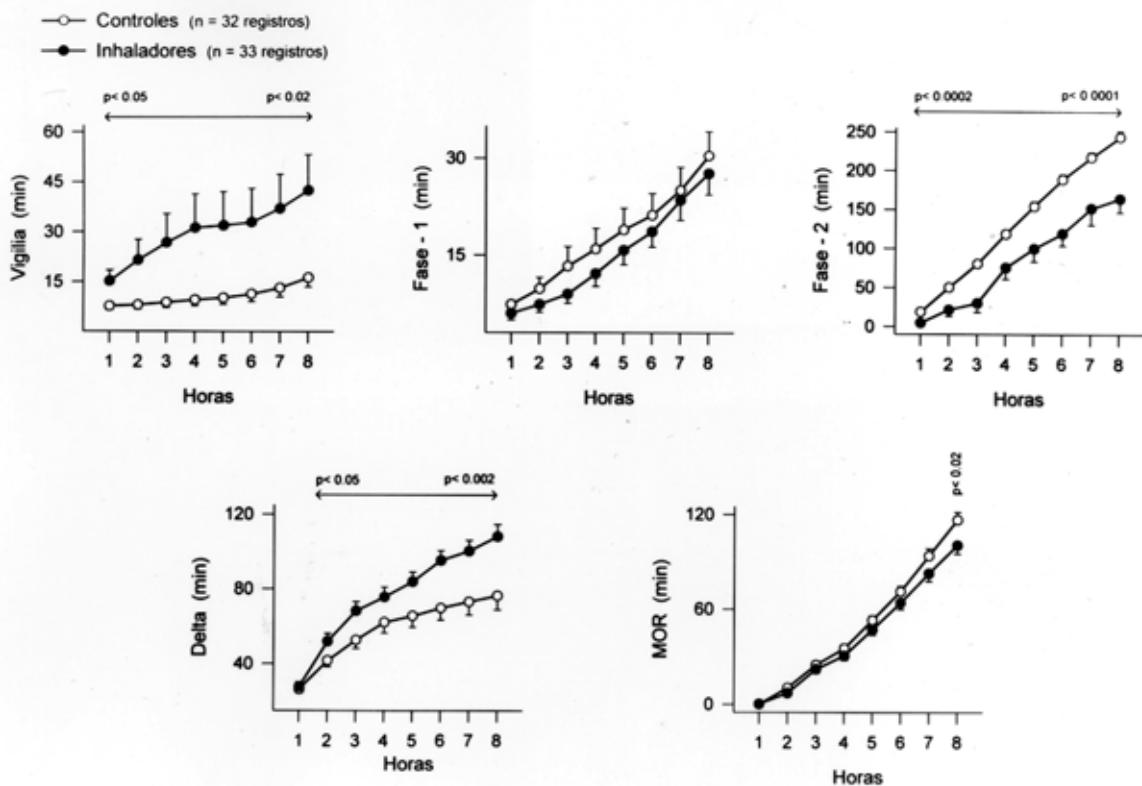
En el análisis espectral, el eje X corresponde a la frecuencia de 0-32 Hz, el eje Y (la altura de las “montañas”) indica la cantidad de energía en cada frecuencia, y el eje Z representa el tiempo continuo del experimento. Esta imagen muestra de manera clara y continua la transición vigilia-sueño y los pequeños despertares que aparecen durante el registro. Cuando aparece una “montaña” cortada por la marca



**Fig.5.** Esta figura muestra un sujeto experimental (con 19 años de abuso de solventes), que presentó espigas en fase 11, y crisis y paroxismos en fase delta gráfica 2. Nótese la disminución de ondas lentas en la gráfica 1.

transparente, representa el momento de un breve despertar.

Se comparó el tiempo de reacción (TR) en el grupo de adictos cuyo promedio fue de  $419.9 \pm 114.7$  milisegundos, mientras que el control para el mismo número de sujetos fue de  $277.6 \pm 94.2$  milisegundos, obteniéndose un aumento en la latencia del tiempo de reacción en los sujetos inhaladores.



**Figura 6.** Muestra la acumulación hora por hora de cada una de las fases del ciclo sueño-vigilia, en los registros de ocho horas. Las figuras muestran en las ordenadas la duración de la fase en minutos y en las abscisas las horas de registro, observándose un aumento del tiempo total (TT) de vigilia (V) hora por hora, empezando en  $P<0.05$  y terminando en  $P<0.02$ . También se aprecia una disminución en el TT de la fase 2 hora por hora  $P<0.0002$ , que termina en  $P<0.0001$ . Hay además un aumento del TT de la fase DELTA hora por hora que empieza en  $P<0.05$  y termina en  $P<0.002$ . Una disminución en la acumulación en la hora ocho del sueño MOR.

El polisomnograma fue normal en cinco sujetos (20.8%). Seis sujetos (25%) presentaron insomnio, al inicio del registro. En 11 sujetos (45.8%) el insomnio se presentó con actividad motora y en ambos casos hubo una alteración ultradiana. En dos sujetos (8.3%) se observó actividad electroencefalográfica epileptiforme, del patrón punta-onda (tres ondas y espigas por segundo). Uno de los sujetos fue un hombre de 31 años de edad con un historial de adicción de 19 años, y el otro, una mujer de 19 años, con un historial de adicción de un año, a solventes orgánicos y otras drogas, incluyendo la cocaína.

Durante la vigilia y el sueño delta, se observó un aumento en el tiempo total en los sujetos adictos, así como una disminución significativa del sueño de ondas lentas II y sueño MOR. Las alteraciones conductuales observadas por la inhalación de los solventes orgánicos fueron: insomnio e hipermotilidad, alteraciones potencialmente epileptogénas en dos sujetos, ondas teta en la región frontal, aumento en la latencia del tiempo de reacción y número de respuestas falsas.

## DISCUSIÓN

Empezaremos por señalar la falta de coordinación motora, reportada en sujetos voluntarios, que corrobora este estudio. Existe dificultad en aislar la función que se ve alterada en las conductas observadas, ya que en la conducta normal hay una contribución de diversos factores derivados de las funciones sensoriales, motoras, de despertar y cognoscitivas. Pero hay evidencia que apoya el hecho de que el control de las funciones sensoriales se lleva a cabo por medio del sistema dopaminérgico y el metabolismo catecolaminérgico; por lo tanto, las alteraciones encontradas en los sujetos expuestos a la exposición de solventes se debería al mal funcionamiento de estos sistemas (4). También se ha descrito el control cortical de las funciones motoras y la atención, la participación de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico en el circuito que conecta funcionalmente distintas áreas. Estos sistemas ejercen distintas acciones modulatorias sobre la transferencia de información (57), lo que sugiere que el aumento de la latencia en el tiempo

de reacción se debe a que la neurotransmisión está disminuida o a que se encuentra reducido el número de receptores.

En las alteraciones del sueño, el significado de la disminución del SOL-II y el aumento de la fase delta, se debe a que los mecanismos generadores de cada una son distintos (18, 67, 71). El SOL-II se caracteriza por una frecuencia de 14-16 c/s y una amplitud de 50  $\mu$ V, acompañada de husos; esta disminución sugiere una inhibición de la actividad del núcleo reticular del tálamo, área generadora de los husos de sueño (18), función que se realiza por medio de la noradrenalina, serotonina y glutamato (26). El aumento de la fase delta en este estudio nos muestra un incremento de los procesos inhibitorios a la excitación inducida por el uso frecuente de los solventes, resultados apoyados en estudios que sugieren que la sincronización EEG (1-4 Hz) proviene de una inhibición activa en las neuronas tálamo-corticales (66).

En la participación de neurotransmisores en los mecanismos del sueño lento se ha propuesto a la serotonina, liberada durante la vigilia y participante del inicio y mantenimiento del sueño de ondas lentas (SOL); esto conduce a una regulación homeostásica del SOL por medio de la activación de algunas neuronas hipnogénicas localizadas en el área preóptica (62). Nuestros resultados coinciden con los estudios realizados, ya que el tolueno induce un insomnio parcial e hipermotilidad asociado, con bajas concentraciones de serotonina en la corteza frontal, hipocampo y mesencéfalo (3).

Se ha informado que en la estimulación repetida con solventes, una de las primeras áreas del SNC que responde a éstos (tolueno o benceno), es la circunvolución del cíngulo (el cual contiene fibras de longitud variable que conectan porciones de los lóbulos frontal y parietal con las regiones corticales parahipocámicas y temporales adyacentes); posteriormente se activan el núcleo anterior del tálamo, el cuerpo mamilar lateral y la amigdala (21). La sensibilización del SNC se induce por estimulación eléctrica y farmacológica; en este estudio se sugiere que se induce una sensibilización del SNC causada por el uso frecuente de los solventes, y que existe un fenómeno de transferencia hacia el complejo amigdalino. Esta alteración en el sistema límbico produciría la aparición tardía del fenómeno onda-espiga, acompañado en algunos casos, de crisis durante el sueño delta.

En este trabajo se muestran los diferentes rasgos característicos del EEG por la acción neurotóxica de varios solventes orgánicos, que concuerdan con los enunciados por otros autores (2, 11, 20, 52, 61) quienes señalan que los sujetos intoxicados por solventes industriales, muestran una lentificación del EEG y pre-

sencia de espigas en las áreas del lóbulo temporal.

Nuestros resultados se encuentran relacionados con los numerosos estudios realizados en trabajadores industriales expuestos a solventes, en inhaladores crónicos de solventes que contienen tolueno (9, 15, 38, 45, 59, 72), en los cuales se ha demostrado un adelgazamiento de la vaina de mielina, atrofia muscular y diversos grados de hipoestesias y debilidad.

Finalmente, se insistirá en la eficacia de los métodos de análisis automático propuestos, así como en la necesidad de complementar con ellos las valoraciones conductuales y electrográficas dentro de un modelo de laboratorio para valorar los efectos de la exposición a los compuestos orgánicos volátiles.

#### Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado parcialmente por CONADIC-ANAFAPIT, DGAPA IN-231999 y PUIS 4841-707, UNAM, CONACYT 31771-N. Los autores agradecen a Alejandro Rubio, Isidoro Camacho, Fernando Jiménez, Germán Vega y Edith López por su asistencia técnica; a Adriana Arias-Caballero de Miguel por la revisión en inglés; también a Raúl Cardoso y José Luis Calderón por las ilustraciones.

#### REFERENCIAS

1. ALCARAZ M, GARCIA-CASTELLS E, GUZMAN-FLORES C: Efectos conductuales y electrográficos provocados por la inhalación aguda y crónica de tiner en el gato. En: Contreras CM (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Ed. Trillas, 88-103, México, 1977.
2. ANDERSEN P, KAADA BR: The electroencephalogram in poisoning by lacquer thinner (butyl acetate and toluene). *Acta Pharmac et Toxicol*, 9:125-130, 1953.
3. ARITO H, TSURUTA H, NAKAGAKI K, TANAKA S: Partial insomnia, hyperactivity and hyperdipsia induced by repeated administration of toluene in rats: their relation to brain monoamine metabolism. *Toxicology*, 37:99-110, 1985.
4. BAKER AB, TICHY FY: The effects of the organic solvents and industrial poisonings on the central nervous system. *A Res Nerv Ment Dis Proc*, 32:475-505, 1953.
5. BARROSO-MOGUEL R, AZNAR DE LABASTIDA T, VAZQUEZ E: Lesiones microscópicas cerebelosas en humanos, gatos y ratas, producidos por tiner y tolueno. *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 12:137-171, 1980.
6. BERRY GJ, HEATON RK, KIRBY MW: Aspectos neuropsicológicos de los abusadores crónicos de inhalantes: un reporte preliminar. En: Contreras CM (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Ed. Trillas, 262-294, México, 1977.
7. BORENSTEIN P, CUJO P: Influence of barbiturates and benzodiazepines on the sleep EEG. En: Itil T M, (ed.). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 8. *Psychotropic Drugs and the Human EEG*. S Karger, 182-192, Nueva York, 1974.
8. BORENSTEIN P, CUJO P, CHIVA M: A propos de la classification des substances psychotropes selon leurs effets sur l'électroencéphalogramme. *Ann Med-Psychol*, 2:429-452, 1965.

9. BROADWELL DK, DARCEY DJ, HUDNELL HK, OTTO DA, BOYES WK: Work-site clinical and neurobehavioral assessment of solvent-exposed microelectronics workers. *Am J Ind Med*, 27:677-698, 1995.
10. BROWN NW: Gasoline inhalation. *J Med Assoc Georgia*, 57:217-221, 1968.
11. BROZOWSKY M, WINKLER EG: Glue sniffing in children and adolescents. *N Y J Med*, 65:1984-1989, 1965.
12. BRUCE DL, BACH MJ, ARBIT J: Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive, and motor skills. *Anesthesiology*, 40:453-458, 1974.
13. CARROL HG, ABEL GG: Chronic gasoline inhalation. *South Med J*, 66:1429-1430, 1973.
14. CHOY T, PARKHOUSE J: Laboratory studies of inhalation anaesthetics. *Br J Anesthesiol*, 41:827-833, 1969.
15. CIANCHETTI C, ABBRITTI G, PERTICONI G, SIRACUSA A, CURRADI F: Toxic polyneuropathy of shoe industry workers. A study of 122 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 39:1151-1161, 1976.
16. COHEN S: Glue sniffing. *J Am Med Assoc*, 231:653-654, 1975.
17. COMPTON WM III, COTTLER LB, DINWIDDIE SH, SPITZNAGEL EL, MAGER DE, ASMUS G: Inhalant use. Characteristics and predictors. *Am J Addict*, 3:263-272, 1994.
18. CONTRERAS D, DESTEXHE A, SEJNOWSKI TJ, STERIADE M: Spatiotemporal patterns of spindle Oscillations in cortex and thalamus. *J Neurosci*, 17:1179-1196, 1997.
19. CONTRERAS CM, GONZALEZ-ESTRADA MT, PAZ C, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Aspectos electrográ-ficos y conductuales de la intoxicación crónica con disolventes industriales en gatos. En: Contreras C M (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Ed. Trillas, 104-124, México, 1977.
20. CONTRERAS CM, GONZALEZ-ESTRADA MT, ZARABOZO D, FERNANDEZ GUARDIOLA A: Alteraciones electrocorticográficas, electromiográficas y conductuales producidas por la inhalación experimental de tolueno en la rata. *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 9:27-40, 1978.
21. CONTRERAS CM, GONZALEZ ESTRADA T, ZARABOZO D, FERNANDEZ GUARDIOLA A: Petit Mal and Gran Mal seizures produced by toluene or benzene intoxication in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 46:290-301, 1979.
22. COSTERO I, BARROSO-MOGUEL R: Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalaciones de disolventes industriales. En: Contreras C M (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Ed. Trillas, 163-185, México, 1977.
23. COURTIN RF: Electroencephalographic and clinical observations with trichloroethylene and nitrous oxide anaesthesia. *J Dallas Med*, 41:613-618, 1955.
24. DE LA GARZA F, MENDIOLA I, GARCIA-FLORES E, RABAGO S: Estudio biomédico de treinta pacientes inhaladores. En: Contreras CM (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Trillas, 235-247, México, 1977.
25. DEPOORTERE H, DECOBERT M, HONORE L: Drug effects on the EEG of various species of laboratory animals. *Neuropsychobiology*, 9:244-249, 1983.
26. DESTEXHE A, CONTRERAS D, SEJNOWSKI TJ, STERIADE M: Modeling the control of reticular thalamic oscillations by neuromodulators. *Neuroreport*, 5:2217-2220, 1994.
27. DODDS J, SANTOSTEFANO S: A comparison of the cognitive functioning of glue-sniffers and nonsniffers. *J Pediatr*, 64:565-570, 1964.
28. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CONTRERAS CM, GONZALEZ-ESTRADA MT, ZARABOZO D: Desarrollo de un modelo para el estudio de la intoxicación con disolventes. *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 8:163-180, 1978.
29. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, AGUILAR-JIMENEZ E: Evaluation of the attention and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man: effects of psychotropic drugs. *Curr Ther Res*, 35:1000-1009, 1984.
30. FERNANDEZ-MAS R, VALDES A, MARTINEZ A, MAGDALENO V, ALMAZAN S, MARTINEZ D, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Visualización gráfica de las transiciones de las fases del sueño en el hombre: métodos de representación tridimensional. *Salud Mental*, 21:27-32, 1998.
31. FINK M: Quantitative electroencephalography and human psychopharmacology. I. Frequency spectra and drug action. *Med Exp*, 5:364-369, 1961.
32. GAMBERALE F, HÜTENGREN M: Toluene exposure. II. Psychophysiological functions. *Work-Environm-Hlth*, 9:131-139, 1972.
33. GARRIOT JC: Death among inhalant abusers. *NIDA Res. Monogr Ser*, 129:181-191, 1992.
34. GRABSKI DA: Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. *Am J Psychiat*, 118:461-462, 1961.
35. HARMS E: *Drug Addiction in Youth*. Pergamon Press, Nueva York, 1965.
36. HARTMANN E: Effect of psychotropic drugs on desynchronized sleep. En: Itil TM (ed.). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 8. *Psychotropic Drugs and the Human EEG*. S Karger, 216-227, Nueva York, 1974.
37. HENRIE JR: Alteration og human consciousness by nitrous oxide as assessed by electroencephalography and psychological test. *Anesthesiology*, 22:247-259, 1961.
38. INDULSKIJA, SINCZUK-WALCZAK H, SZYMCZAK M, WESOLOWSKI W: Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production. *Int J Occup Med Environ Health*, 9:235-244, 1996.
39. ITIL TM: Quantitative pharmaco-electroencephalography in the discovery of a new group of psychotropic drugs. *Dis Nerv Syst*, 33:557-559, 1972.
40. JAMES FM: The effects of cyclopropane anesthesia without surgical operation on mental functions of normal man. *Anesthesiology*, 30:264-272, 1969.
41. JASPER HH: The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10:371-375, 1958.
42. JOVANOVIC UJ: Rating scale for drug effects on sleep electroencephalograms. Ten categories of psychopharmacological agents. En: Itil TM (ed.). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 8. *Psychotropic Drugs and the Human EEG*. S Karger, 158-181, Nueva York, 1974.
43. KELLY TW: Prolonged cerebellar dysfunction associated with paint sniffing. *Pediatric*, 56:605-606, 1975.
44. KNOX JW, NELSON JR: Permanent encephalopathy from toluene inhalation. *New Engl J Med*, 275:1494-1496, 1966.
45. KOROBKIN R, ASBURY AK, SUMMER AJ, NIELSEN DM: Glue sniffing neuropathy. *Arch Neurol*, 32:158-162, 1975.
46. LAWTON JJ, MALMQUIST CP: Gasoline addiction in

- children. *Psychiat Quart*, 35:555-561, 1961.
47. LUCCHINI R: Mechanism of neurobehavioral alteration. *Toxicology Letters*, 112:35-39, 2000.
  48. LYNN EF: Non-medical use of nitrous oxide: A preliminary report. *Michigan Med*, 13:203-204, 1971.
  49. MASENGALE ON: Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Eng J Med*, 269:1340-1344, 1963.
  50. MEANS ED, PROCKOP LD, HOOPER GS: Pathology of lacquer thinner induced neuropathy. *Ann Clin Lab Sci*, 6:240-250, 1976.
  51. MENDELL JR, SAILA K, GANANSIA M F, JACKSON D B y cols.: Toxic polyneuropathy produced by methyl-n-butyl ketone. *Science*, 185:787-789, 1974.
  52. MÜTTRAY A, KURTEM R, JUNG D, SCHICKETANZ KH, MAYER-POPKEN O, KONIETZKO J: Acute effects of 200 ppm 1,1,1-trichloroethane on the human EEG. *Eur J Med Res*, 5:375-384, 2000.
  53. PORTER AL: An analytical review of the effects of non-hydrogen-bonding anesthetics on memory processing. *Behav Biol*, 7:291-309, 1972.
  54. PROCKOP LD: Daño al sistema nervioso, secundario a la inhalación de disolventes industriales. En: Contreras C M (ed.). *Inhalación Voluntaria de Disolventes Industriales*. Ed. Trillas, 186-202, México, 1977.
  55. RECHTSCHAFFEN A, KALES A: Standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. En: Berger RJ, Dement WC, Jacobson A, Johnson LC, Jouvet ML, Monroe J, Oswald I, Roffwarg HP, Roth B, Walter RD (eds.). *A Manual of Public Health Service*. U.S. Government Printing Office, Washington, 1968.
  56. ROBSON JG: The effect of inhaling dilute nitrous oxide upon recent memory and time estimation. *Can Anaesthet Soc J*, 7:399-410, 1960.
  57. RUSSELL VA: Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res*, 130: 191-196, 2002.
  58. SALETU B, SALETU M, ITIL TM: Effect of minor and major tranquilizers on somatosensory evoked potentials. *Psychopharmacologia* (Berl), 24:347-358, 1972.
  59. SALETU B, SALETU M, ITIL TM: Somatosensory evoked potential: An objective indicator of the therapy efficacy of a new psychotropic drug, chlorazepate dipotassium (Tranxene). *Curr Ther Res*, 14:428-441, 1972.
  60. SALETU B, SALETU M, ITIL TM, COFFIN C: Effects of stimulatory drugs on the somatosensorial evoked potential in man. *Pharmakopsychiat*, 5:129-316, 1972.
  61. SATRAN R, DODSON VN: Toluene habituation: Report of case. *New Eng J Med*, 268:719-721, 1963.
  62. SCHMIDT MH, VALATX J-L, SAKAI K, FORT P, JOUVET M: Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *J Neurosci*, 20:6640-6647, 2000.
  63. SHAGASS C: Effects of psychotropic drugs on human evoked potential. En: Itil TM (ed.). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 8. *Psychotropic Drugs and the Human EEG*. S Karger, 238-257, Nueva York, 1974.
  64. SHAPIRO DM, GLASSER M: Measurement and comparison of EEG-drug effects. En: Itil TM (ed.). *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 8. *Psychotropic Drugs and the Human EEG*. S Karger, 327-349, Nueva York, 1974.
  65. SHIRABE T, TSUDA T, TERAO A, ARAKI S: Toxic polyneuropathy due to glue-sniffing. *J Neurol Sci*, 21:158-162, 1975.
  66. STERIADE M, CONTRERAS D: Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci*, 15:604-622, 1995.
  67. STERIADE M, GLOOR P, LLINAS RR, LOPES DA, SILVA FH, MESULAM MM: Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76:481-508, 1990.
  68. STOPPS GJ, MC LAUGHLIN M: Psychophysiological testing of human subjects exposed to solvent vapors. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1:43-50, 1967.
  69. TAPIA-CONYER T, CRAVIOTO P, DE LA ROSA B, VELEZ C: Risk factors for inhalant abuse in juvenile offenders: The case of Mexico. *Addiction*, 90:43-49, 1995.
  70. TENENBEIN M, PILLAY N: Sensory evoked potentials in inhalant (volatile solvent) abuse. *J Paediatr Child Health*, 29:206-208, 1993.
  71. VILLABLANCA J: Role of the thalamus in sleep control: sleep wakefulness studies in chronic diencephalic and athalamic cats. En: Petre-Quadens O, Schlag JD (eds.). *Basic Sleep Mechanisms*. Academic Press, 51-78, Nueva York, 1974.
  72. VRCA A, KARACIC V, BOZICEVIC D, BOZIKOV V, MALINAR M: Brainstem auditory evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Am J Ind Med*, 30:62-66, 1996.