

## FACILITATION DE L'ETAT DE VEILLE D'UN TRAITEMENT SEMI-CHRONIQUE PAR LA SULBUTIAMINE (ARCALION) CHEZ *MACACA MULATTA*

EMMANUEL BALZAMO et GHISLAINE VUILLON-CACCIUTTOLO

*Equipe d'Ecophysiologie des Etats de Vigilance chez les Primates, Service de Neurophysiologie Clinique, CHU Timone, Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille CEDEX 4 (France)*

### SUMMARY

#### Enhancement of the waking state by Sulbutiamine (Arcalion) during subchronic treatment in *Macaca mulatta*

Cortical electroencephalographic (EEG) activities and nycthemeral states of vigilance organization were studied in 6 adult rhesus monkeys during subchronic administration (10 days) of Sulbutiamine, a synthesized derivative of thiamine (300 mg/kg/day). Sulbutiamine induced the following modifications:

(1) In the EEG activities: increase in occurrence of fast rhythms (over 28 c/sec) during waking and also during slow sleep (SS) in which their amplitude doubled. SS spindles increased in number and amplitude.

(2) In vigilance organization: waking was enhanced all along the 24 h recording and SS was reorganized (particularly at night), mostly light sleep: large decrease in stage 2 duration, increase in stage 1. REM sleep duration remained stable. These changes, occurring at around day 5 of the treatment, were more pronounced on day 10 and disappeared 2-5 days after withdrawal. This study demonstrated the clear action of Sulbutiamine upon the mechanisms regulating waking and light sleep.

### RÉSUMÉ

Les activités électroencéphalographiques (EEG) corticales et l'organisation des états de vigilance au cours du nyctémère ont été étudiées chez 6 macaques rhésus adultes lors d'un traitement semi-chronique (10 jours) par la Sulbutiamine, dérivé synthétique de la thiamine (300 mg/kg/jour).

La Sulbutiamine modifie:

(1) Les activités EEG: les rythmes rapides bêta sont facilités pendant la veille de même que pendant le sommeil lent (SL) où leur amplitude est doublée; de plus, pendant le SL, les fuseaux augmentent en nombre et en amplitude.

(2) L'organisation: la veille est accrue tout au long des 24 h d'enregistrement, le SL présente une redistribution (la nuit en particulier), portant sur le sommeil léger: importante diminution de la durée totale du stade 2, augmentation de celle du stade 1. La PMO demeure stable. Les modifications interviennent vers le 5ème jour du traitement, sont augmentées au 10ème jour et disparaissent 2 à 5 jours après le sevrage. Cette étude met en évidence une action nette de la Sulbutiamine sur les mécanismes régulant l'état de veille et le sommeil léger.

### INTRODUCTION

La Sulbutiamine est une molécule à usage thérapeutique (asthénies fonctionnelles) résultant de modifications structurales apportées au noyau thiaminique et dont les propriétés diffèrent de celles de la thiamine. En effet, par sa structure moléculaire à forte lipophilie, cette substance est mieux absorbée au niveau intesti-

nal, traverse mieux la barrière hémoméningée et présente une plus grande affinité pour les cellules neurotropes (HUN, 1977). Cette substance, testée chez le rat et la souris CD, de par ses effets laisse supposer une influence sur le système sérotoninergique (POIGNANT, 1979). D'autre part, l'approche indirecte (déficience; antagonistes de la thiamine) montre chez le rat une diminution de la veille et une augmentation

Tirés à part: E. Balzamo, INP-CNRS, B.P. 71, F-13277 Marseille CEDEX 9, France.  
Texte remis le 22 avril 1982; définitivement accepté le 23 septembre 1982.

du sommeil (YOSHIMURA *et al.*, 1976; ONODERA *et al.*, 1980). Ces données nous ont conduit à rechercher les effets de la Sulbutiamine, substance agoniste de la thiamine, sur les états de vigilance et l'électroencéphalogramme (EEG) d'une espèce de primates infra-humains (*Macaca mulatta*).

## MATERIEL ET METHODES

Six *Macaca mulatta* ou rhésus adultes (3 mâles et 3 femelles) de 4 à 5 kg, implantés chroniquement, sont placés sur des chaises spécialement adaptées à leur morphologie et leur permettant une mobilité suffisante, dans une pièce de l'animalerie, thermostatée ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), ventilée et éclairée artificiellement de 5 à 17 h. L'alimentation est distribuée une fois par jour entre 10 h et 11 h du matin.

Le recueil des données EEG a comporté: (a) des enregistrements de contrôle (C), après 15 jours d'habituatation aux conditions expérimentales, portant sur une période de 84 h (4 jours et 3 nuits consécutifs) à l'exception d'un arrêt, de 8 à 11 h du matin, nécessaire au nettoyage et à l'alimentation des singes; (b) des enregistrements à divers temps du protocole expérimental: un tracé complet du nyctémère les 1er, 5ème et 10ème jour (J1, J5, J10) du traitement et aux 1er et 5ème jour (R1, R5) de récupération ou sevrage. D'autre part, des enregistrements complémentaires de 11,00 à 22,00 h ont été réalisés les 4ème, 8ème et 9ème jour (J4, J8, J9) du traitement et les 2ème, 9ème et 14ème jour (R2, R9, R14) de récupération. La durée de ces tracés complémentaires a été volontairement limitée à 11 h. Cette démarche permet de mieux cerner l'évolution des effets de la Sulbutiamine pendant la journée et d'apprécier plus justement les variations quantitatives (latences) et qualitatives (EEG) des 5 premières heures du sommeil nocturne, la 2ème partie de la nuit n'apportant pas de données EEG supplémentaires.

La Sulbutiamine\* (300 mg/kg), diluée dans 3 à 4 ml d'eau et donnée à boire au moyen d'un cathéter rigide, a été administrée, pendant 10 jours consécutifs le matin (selon les modalités d'administration chez l'homme) entre 10 h 30 et 11 h, moment de la distribution de la nourriture. La dose de 300 mg/kg/jour a été choisie en fonction d'une étude préliminaire réalisée en administration aiguë (doses variant entre 10 et

300 mg/kg) chez 4 autres rhésus (3 mâles et 1 femelle) adultes de 5 à 6 kg.

Les tracés ont été analysés visuellement du point de vue qualitatif (activités corticales de veille et de sommeil) et quantitatif (organisation des cycles veille-sommeil au cours du nyctémère). Les données sont traitées statistiquement (écart-type; test *t* de Student sur des paires de variables:  $P < 0,025$ ). Il faut préciser que les valeurs parfois élevées de l'écart-type (accompagnant la moyenne) résultent des caractéristiques individuelles, chaque singe ayant une organisation propre; par exemple pour le stade 4 dans le Tableau II, le 1er jour d'administration, l'écart-type de 32 correspond aux valeurs: J1 = 99, 46, 75, 53, 132, 97. D'autre part, certaines valeurs avec un écart-type important sont significatives; par exemple pour ce même stade 4 en J1,  $P < 0,0125$  dépend de l'évolution des modifications allant dans le même sens pour la plupart des singes: contrôle = 80, 51, 68, 34, 114, 86.

## RESULTATS

### (1) Au cours de la journée (11 h–17 h)

(a) Lors des enregistrements de contrôle (C), le sommeil de jour est essentiellement composé de stades 1 et 2, la PMO ne survenant que très rarement en épisodes de quelques dizaines de secondes, le plus souvent en fin d'après-midi: la valeur moyenne de la durée de sommeil total (DST) diurne atteint 23 min 40 sec  $\pm$  15, celle du stade 1: 11 min  $\pm$  8 et celle du stade 2: 12 min 35 sec  $\pm$  11 (Tableau I).

Les valeurs moyennes des latences d'apparition du stade 1 (L1) et du stade 2 (L2) à partir de 11 h du matin présentent une tendance à l'augmentation et ce, de façon significative pour certains jours (J1 et J9) (Tableau I).

(b) Des modifications des activités EEG de la veille et de la somnolence (en particulier le stade 1) sont notées dès le 5ème ou le 8ème jour (J5–J8) selon les animaux; elles se traduisent par une plus grande survenue des rythmes rapides (bande de fréquence bêta) prédominant dans les territoires rolandiques et une accélération de fréquence des rythmes préexistants: alpha et mu de veille; thêta lent du sommeil. Elles s'atténuent le 5ème jour après le sevrage et les activités EEG se normalisent au 9ème jour de récupération.

### (2) Au cours du sommeil nocturne (17 h–5 h)

(a) Des modifications des états de vigilance sont observées jusqu'en R1, mais tendent pour la plupart à régresser ou à disparaître en R5 (données exposées

\* Sulbutiamine ou Arcalion ou 5007 SE (Laboratoires Servier, Paris, France): disulfure de bis-(isobutyryloxy 2-éthyl)-1(N-(amino-4 améthyl-2-pyrimidimyl-5) méthyl-formamido)-2 propène-1 yle).

TABLEAU I. — Administration semi-chronique de Sulbutiamine (300 mg/kg per os le matin). Enregistrements effectués de 11 h à 17 h: lors du contrôle, pendant le traitement (1er, 4ème, 5ème, 8ème, 9ème et 10ème jour d'administration: J1, J4, J5, J8, J9, J10) et lors de la récupération (1er, 2ème, 5ème et 9ème jour: R1, R2, R5, R9). Valeurs moyennes (sur 6 animaux:  $n = 6$ ) des durées (exprimées en minutes) des 2 stades (st. 1, st. 2) de sommeil lent, du sommeil total (ST), des latences d'apparition du stade 1 (L1) et du stade 2 (L2) à partir de 11 h du matin. \*  $P < 0,025$ ; \*\*  $P < 0,0125$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ .  
*Subchronic administration of Sulbutiamine (300 mg/kg per os, in the morning). Diurnal recordings (11.00–17.00 h), during control, treatment (1st, 4th, 5th, 8th, 9th, 10th day of administration: J1, J4, J5, J8, J9, J10) and recovery (1st, 2nd, 5th, 9th day after withdrawal: R1, R2, R5, R9). Mean values (from 6 monkeys:  $n = 6$ ) duration (in min) of the 2 sleep stages (1, 2), total sleep (ST), stage 1 and stage 2 latencies (L1; L2) from 11.00 h.*

$n = 6$											
11–17 h	Contrôle	J1	J4	J5	J8	J9	J10	R1	R2	R5	R9
St.1	11 ± 8	15'30" ± 11	11 ± 6	10'40" ± 7	16'30" ± 13	7'20" ± 6	15'30" ± 9	7'30" ± 5	12'15" ± 10	7'38" ± 5	8'20" ± 4
St.2	12'50" ± 11	16'40" ± 13	20'40" ± 11*	16 ± 13	11'30" ± 8	7'40" ± 9	10'20" ± 13	6'15" ± 9***	8'15" ± 7*	6 ± 8*	13'40" ± 9
ST	23'40" ± 15	32'10" ± 18	31'30" ± 15	26'30" ± 17	28 ± 16	15 ± 12	25'50" ± 17	14 ± 12*	20'38" ± 13	13'30" ± 12	22 ± 11
L1	108 ± 35	163 ± 55**	118 ± 25	166 ± 70	114 ± 14	209 ± 77**	133 ± 25*	139 ± 101	132 ± 78	223 ± 109*	153 ± 41*
L2	130 ± 80	187 ± 72*	136 ± 40	199 ± 105	130 ± 46	239 ± 109**	146 ± 46	158 ± 104	135 ± 79	227 ± 108	155 ± 42

dans le Tableau II). Elles concernent essentiellement le sommeil léger: réduction de la durée du stade 2 jusqu'en R1 se faisant d'une part toujours au profit du stade 1 et à degré moindre du stade 4 et d'autre part en J10 et R1, également au profit de la veille. On note aussi un allongement de latence d'endormissement (Tableau II). Aucun effet n'est observé pour la durée totale de la PMO, le nombre et la durée moyenne des épisodes par nuit, la latence d'apparition du premier épisode de PMO, les valeurs restant proches de celles obtenues lors du contrôle.

(b) La répartition des cycles veille-sommeil (de J1 à J5) s'apparente à celle du schéma classique noté lors du contrôle: prédominance du sommeil profond (stades 3 et 4) dans la première partie de la nuit et du sommeil léger (stades 1 et 2) dans la deuxième partie. Par la suite, on assiste principalement à une fragmentation accentuée du sommeil nocturne jusqu'en R1.

(c) Du point de vue EEG, les modifications du rythme de fond de veille et du stade 1, observées au cours de la journée, persistent pendant la nuit. De

plus, dans le stade 2 et se prolongeant dans le stade 3 et parfois le stade 4, les fuseaux augmentent en nombre et en amplitude. Enfin et surtout, la Sulbutiamine provoque une intensification (variable selon les singes) de la survenue des rythmes rapides (bande de fréquence bêta: 23 à 33 c/sec). Ces rythmes dont l'amplitude est doublée (pouvant atteindre 280  $\mu$ V) soit se greffent sur le rythme de fond, soit peuvent en constituer l'élément EEG principal. Ils prédominent essentiellement dans les territoires rolandiques pouvant masquer les ondes delta. Ces modifications EEG corticales apparaissent à partir de J5, sont maximales en J10 et R1, régressent en R5 et ont totalement disparu en R14.

(3) *En fin de nuit de 5 h à 8 h du matin*

Au cours des enregistrements de contrôle, réalisés lorsque la lumière est rétablie, les singes dorment encore (DST: C = 43 min  $\pm$  24 dont stade 1: C = 13 min 30 sec  $\pm$  8 et stade 2: C = 28 min 36 sec  $\pm$  19). Ce sommeil «matinal» peut comporter des épisodes

TABLEAU II. — Administration semi-chronique de Sulbutiamine (300 mg/kg per os le matin). Enregistrements effectués de 17 h à 5 h: lors du contrôle, pendant le traitement (1er, 5ème et 10ème jour d'administration: J1, J5, J10) et lors de la récupération (1er et 5ème jour: R1, R5). Valeurs moyennes (sur 6 animaux: n = 6) des durées (exprimées en minute) des 4 stades (st. 1, 2, 3 et 4) de sommeil lent (SL), de la PMO, du sommeil total (SL + PMO) ou ST, de la latence d'endormissement (L.end.) à partir de 17 h, et de la latence d'apparition du premier épisode de PMO (L. PMO) à partir du premier stade 2. \*  $P < 0,025$ ; \*\*  $P < 0,0125$ ; \*\*\*  $P < 0,005$ ; \*\*\*\*  $P < 0,0025$ .

*Subchronic administration of Sulbutiamine (300 mg/kg per os, in the morning). Nocturnal recordings (17.00–05.00 h), during control, treatment (1st, 5th, 10th day of administration: J1, J5, J10) and recovery (1st, 5th day after withdrawal: R1, R5). Mean values (from 6 monkeys: n = 6) duration (in min) of the 4 sleep stages (1, 2, 3, 4), REM sleep, total sleep (ST), sleep stage 2 latency (L.end.) and REM latency (L. PMO) from the first stage 2.*

n = 6 17–5 h	Contrôle	J1	J5	J10	R1	R5
St.1	69 $\pm$ 15	76 $\pm$ 7	82 $\pm$ 11	81 $\pm$ 9	86 $\pm$ 11****	76 $\pm$ 9
St.2	228 $\pm$ 28	215 $\pm$ 45	199 $\pm$ 25	183 $\pm$ 35****	190 $\pm$ 37**	213 $\pm$ 22*
St.3	119 $\pm$ 19	120 $\pm$ 22	122 $\pm$ 15	114 $\pm$ 22	111 $\pm$ 21	111 $\pm$ 14
St.4	75 $\pm$ 28	84 $\pm$ 32**	81 $\pm$ 29	71 $\pm$ 25	74 $\pm$ 24	77 $\pm$ 24
PMO	94 $\pm$ 17	92 $\pm$ 8	101 $\pm$ 20	93 $\pm$ 16	97 $\pm$ 17	93 $\pm$ 14
ST	583 $\pm$ 33	582 $\pm$ 36	584 $\pm$ 38	541 $\pm$ 48***	557 $\pm$ 53	570 $\pm$ 31
L.end.	21 $\pm$ 6	27 $\pm$ 4*	23 $\pm$ 6	28 $\pm$ 8*	29 $\pm$ 4*	30 $\pm$ 9*
L. PMO	19 $\pm$ 25	30 $\pm$ 30	16 $\pm$ 5	29 $\pm$ 23	21 $\pm$ 23	22 $\pm$ 32

de stade 3 et de PMO et être considéré comme la continuation du sommeil nocturne. Sous Sulbutiamine, ce sommeil matinal présente des modifications allant dans le même sens que celles observées dans le sommeil de nuit: augmentation de 3 à 6 min du stade 1 de J1 à R1, réduction importante de 12 à 18 min du stade 2 à partir de J5 et jusqu'en R5. La DST est peu ou pas modifiée jusqu'en J5, mais diminuée en J10 (22 min 15 sec  $\pm$  14;  $P < 0,005$ , correspondant à une réduction du stade 2: 10 min 36 sec  $\pm$  12;  $P < 0,00125$ ).

(4) Le comportement des singes, vis-à-vis de l'expérimentateur et de l'animalier, ainsi que la motricité demeurent inchangés tout au long de l'étude. Aucun effet secondaire n'a été relevé à l'exception d'une hypersalivation chez deux singes: au début du traitement pour l'un, mais disparaissant; en fin de traitement pour le second. Ce dernier est l'un des singes qui a présenté les modifications les plus marquées et qui ont régressé le plus tardivement.

#### DISCUSSION

Il ressort de cette étude que la Sulbutiamine se révèle capable d'induire des modifications tant diurnes que nocturnes: facilitation de l'état de veille, réorganisation du sommeil lent (SL), en particulier du sommeil léger. De plus, elle provoque la survenue de rythmes rapides de fréquence bêta, dont certains supérieurs à 28 c/sec, et une augmentation importante de l'amplitude des fuseaux et des rythmes rapides dans le SL. Bien que ces effets soient mineurs (malgré des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine), ils méritent d'être pris en considération, la Sulbutiamine n'étant ni un neuromédiateur du SNC, ni leur agoniste ou antagoniste connu. Le délai d'apparition de ces effets (4-5 jours) et leur persistance après sevrage (2-5 jours) peuvent s'expliquer par le fait que, chez ces singes sains et non carencés, les systèmes régulant les grandes fonctions sont en équilibre; l'administration de cette molécule provoque des réajustements de ces systèmes dans les processus de régulation de la veille et du comportement par une action sur le SN central et/ou autonome.

Nos résultats sont difficilement comparables avec ceux relevés dans la littérature: en effet, ni chez le singe, ni chez le rat, aucune expérience de ce type n'a été réalisée. Les seules données, obtenues lors d'une déficience en thiamine chez le rat, mentionnent une réduction de la durée de la veille au profit du sommeil (YOSHIMURA *et al.*, 1976; ONODERA *et al.*, 1980).

Les modifications de l'organisation du SL léger

(plus particulièrement réduction de la durée du stade 2) observées chez le rhesus nous paraissent devoir n'être que la conséquence d'une réorganisation du SL par suite de la facilitation de l'état de veille. En effet, chez l'homme, la déprivation expérimentale modérée de sommeil par augmentation de la durée de veille (sommeil nocturne réduit à 4 ou 6 h) entraîne une diminution du SL léger (WEITZMAN *et al.*, 1975); chez le rhesus, cette situation est donc reproduite partiellement et les modifications observées s'expliqueraient par le fait qu'il a été bien montré que le SL profond constitue le noyau principal du SL, le SL léger étant plus labile (BALZAMO et VUILLON-CACCIUTOLO, 1977). D'autre part, les modifications du SL induites par la Sulbutiamine chez *M. mulatta* ne semblent point directement dépendre du système sérotoninergique bien que cette substance aurait chez le rat et la souris un impact sur la 5-HT: augmentation de la synthèse et/ou inhibition de la recapture (POIGNANT, 1979). En effet: (i) chez le rhesus (SANTUCCI *et al.*, 1978), l'administration des deux isomères du 5-HTP provoque une réduction du SL profond en particulier, favorisant la survenue de la veille et de la PMO; (ii) il est montré que chez le chat le système 5-HT du raphé est hétérogène (JOUVET, 1980) et que chez le rat et le chat la 5-HT ne serait pas le seul neurotransmetteur responsable du SL (initiation, déroulement) (KRNEVIĆ, 1974; MCGINTY et HARPER, 1976; JOUVET, 1980; MOURET et COINDET, 1980). Ce système est par ailleurs considéré comme impliqué dans la régulation de la veille et du comportement (TRULSON et JACOBS, 1979; MOURET et COINDET, 1980).

L'action de la thiamine sur le système cholinergique est bien décrite: vitamine B1 et synthèse de l'ACh par la voie pyruvate ACCoA (KRNEVIĆ, 1974; JOPE, 1979); d'autre part l'implication des mécanismes cholinergiques, en dehors des mécanismes catécholaminergiques, dans la réaction d'éveil et de désynchronisation corticale est largement acceptée (in KRNEVIĆ, 1974; in KARCZMAR, 1978). La Sulbutiamine n'est pas connue comme agoniste cholinergique, comment cependant interpréter son action (hypersalivation chez deux singes, facilitation de la veille diurne et nocturne, ainsi que des réveils, endormissement plus tardif), chez le singe sain et non carencé? Il est tentant de spéculer que la Sulbutiamine, par sa structure moléculaire, favorise l'expression muscarinique excitatrice de l'ACh nouvellement synthétisée en modifiant, a minima, sa conformation atomique (CHOTHIA, 1970).

En conclusion, la Sulbutiamine est susceptible d'agir dans des compartiments neurochimiques (ACh,

5-HT) sans aboutir à des situations de « dominance », ni interférer drastiquement dans l'équilibre des systèmes régulateurs des états de vigilance et du comportement.

### BIBLIOGRAPHIE

- BALZAMO (E.) et VUILLON-CACCIUTOLO (G.) Etude chez le singe rhésus des modifications du sommeil induites par le S. 1694 en administration prolongée. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1977, 55: 225-231.
- CHOTHIA (C.) Interaction of acetylcholine with different cholinergic nerve receptors. *Nature (Lond.)*, 1970, 225: 36-38.
- HUN (M.) Utilisation de la microscopie en fluorescence pour l'étude différentielle de la localisation encéphalique de deux substances: la thiamine et le 5007 SE. Thèse de doctorat en médecine, Paris VI, 1977: 25 pp.
- JOPE (R.S.) High affinity choline transport and acetyl-CoA production in brain and their roles in the regulation of acetylcholine synthesis. *Brain Res. Rev.*, 1979, 1: 313-344.
- JOUVET (M.) La théorie sérotoninergique du sommeil révisée. Dans: *La Transmission Neuromusculaire. Les Médiateurs et le Milieu Intérieur*. Masson, Paris, 1980: 195-206.
- KARCZMAR (A.G.) Exploitable aspects of central cholinergic functions, particularly with respect to the EEG, motor, analgesic and mental functions. In: D.J. JENDEN (Ed.), *Advances in Behavioral Biology*, Vol. 24. Plenum Press, New York, 1978: 679-708.
- KRNJEVIĆ (K.) Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.*, 1974, 54: 418-540.
- MCGINTY (D.J.) and HARPER (R.M.) Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.*, 1976, 101: 569-575.
- MOURET (J.) and COINDET (J.) Polygraphic evidence against a critical role of the raphe nuclei in sleep in the rat. *Brain Res.*, 1980, 186: 273-287.
- ONODERA (K.), SAKURADA (S.), ANDO (R.) TAKAHASHI (N.), KISARA (K.), OGURA (Y.) and TADANO (T.) The effect of thiamine deficiency on the actions of drugs affecting the central nervous system in rats. *Folia pharmacol. jap. (Nykza)*, 1980, 76: 109-116.
- POIGNANT (J.C.) Possibilité d'intervention d'Arcalion 200 sur la biosynthèse de la sérotonine. *Méd. prat.*, 1979, 3 (Suppl.): 1-3.
- SANTUCCI (V.), BALZAMO (E.) and BERT (J.) 5-HT induced changes in sleep of *Macaca mulatta*: chronic administration of D- and L-isomers. In: M. CHASE, W.C. STERN and P.L. WALTER (Eds.), *Sleep Research*, Vol. 7. BIS, Los Angeles, Calif., 1978: 83.
- TRULSON (M.E.) and JACOBS (B.L.) Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res.*, 1979, 163: 135-150.
- WEITZMAN (E.D.), POLLAK (C.P.) and MCGREGOR (P.A.) The effects of progressive partial sleep deprivation on sleep stages. In: M. CHASE, W.C. STERN and P.L. WALTER (Eds.), *Sleep Research*, Vol. 4. BIS, Los Angeles, Calif., 1975: 246.
- YOSHIMURA (K.), NISHIBE (Y.), INONE (Y.), HIRONO (S.), TOYOSHIMA (K.) and MINESITA (T.) Animal experiments on thiamine avitaminosis and cerebral function. *J. nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 1976, 22: 429-437.