



# PUC RIO

SANDRA CAMPOS PERRICELLI

EFEITOS DA PRIVAÇÃO DE SONO PARADOXAL E DA  
ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE TRIPTOFANO SOBRE  
PARÂMETROS DE APRENDIZAGEM TESTADOS NO MODELO OPERANTE

Departamento de Psicologia

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro, 30 de junho de 1977.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA  
DO RIO DE JANEIRO

Rua Marquês de São Vicente, 225 - Gávea  
CEP 22453-900 Rio de Janeiro RJ Brasil  
<http://www.puc-rio.br>

B.C. — PUC

BOACAO

SANDRA CAMPOS PERRICELLI

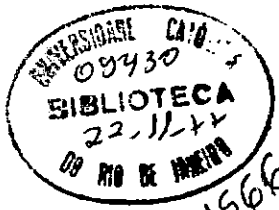
EFEITOS DA PRIVAÇÃO DE SONO PARADOXAL E DA  
ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE TRIPTOFANO SOBRE  
PARÂMETROS DE APRENDIZAGEM TESTADOS NO MODELO OPERANTE

Dissertação apresentada ao De-  
partamento de Psicologia da  
PUC/RJ como parte dos requisi-  
tos para obtenção do título de  
Mestre em Psicologia Teórico -  
Experimental.

Orientador: Charles A. Esberard

Departamento de Psicologia  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro, 30 de junho de 1977



BC

31566

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE FÍSICA  
LABORATÓRIO DE FÍSICA ATÔMICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE FÍSICA  
LABORATÓRIO DE FÍSICA ATÔMICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE FÍSICA  
LABORATÓRIO DE FÍSICA ATÔMICA

150  
P456  
TESE UC

max

Aos meus pais

Ao Francisco

A Thaïs

## Meus agradecimentos

- Ao Professor Charles Alfred Esberard que além de orientar, incentivou e apoiou este trabalho.
- Ao Professor Silvio Thales Torres que gentilmente cedeu os animais utilizados na pesquisa.
- Aos Professores Angela Biaggio, Aroldo Rodrigues e Rolf Preuss pela sua inestimável colaboração na análise estatística.
- À Ruth Isabelle G. Kurtz pela sua dedicação em transmitir seus conhecimentos de psicofisiologia.
- À Neyza Sarmiento que muito cooperou na execução da pesquisa.
- À Maria Angela Morello e Sonia Vasconcelos a quem agradeço o paciente trabalho de revisão.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico que forneceu os subsídios necessários à realização desta dissertação.
- Ao Departamento de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, que facultou a utilização do laboratório de pesquisa.

## RESUMO

Diversos pesquisadores têm enfatizado a participação do sono REM no processo de aprendizagem. É fato conhecido que a privação desta fase do sono modifica a taxa das monoaminas e indolaminas cerebrais. Com base nestas evidências realizou-se esta pesquisa utilizando quatro grupos de ratos numa situação de condicionamento operante.

O objetivo principal foi a verificação do efeito da privação de sono REM e da administração do DL-triptofano sobre a aprendizagem.

O grupo A foi o controle. O grupo B foi injetado com DL-TP (50 mg/kg) 3 horas antes da sessão de condicionamento. O grupo C permaneceu em privação de sono REM durante 72 horas, no pedestal no meio de uma piscina e o grupo D ficou em privação de sono REM durante o mesmo espaço de tempo e recebeu a injeção do precursor da serotonina.

Os resultados evidenciaram que:

- 1) o grupo B diferiu significativamente do grupo A quanto ao índice de respostas;
- 2) o grupo C diferiu significativamente dos grupos A e B quanto à latência para associar a barra à água; o índice de resposta e o índice de tempo. Em relação ao grupo B e D este grupo também diferiu quanto ao índice de reforço;

3) o grupo D diferiu significativamente do grupo A quanto aos parâmetros: latência para encontrar a água, latência para as sociar a barra à água, índice de reforço e índice de tempo.

Concluiu-se que a aprendizagem é realmente dificultada após um período de 72 horas de privação de sono REM. O aumento da serotonina cerebral em consequência de uma injeção de 50 mg/kg de DL-TP não é suficiente para reverter os efeitos desta privação. Os resultados obtidos com o grupo que apenas recebeu o triptofano sugerem que esta substância parece interferir com o processo de aprendizagem.

## ABSTRACT

Many researchers have emphasized the REM sleep participation in the learning process. It has been known that this sleep state deprivation modifies the rate of brain monoamines and indoleamines. Based on these evidences this research was carried out using four groups of rats in an operant conditioning situation.

The aim was the verification of REM sleep deprivation effect and administration of DL-tryptophan on learning.

The group A was the control. Group B was injected with DL-TP (50 mg/kg) three hours before the conditioning session. Group C remained in REM sleep deprivation during 72 hours, on the pedestal in the middle of a pool, and group D stayed in REM sleep deprivation during the same time and received a injection of serotonin precursor.

The results showed that:

- 1) Group B was significantly different of group A as to response index;
- 2) Group C was significantly different of groups A and B with regard to latency in associating bar pressing to water, response index and time index; with regard to groups B and D that group was different from the last two also in reinforcement index;
- 3) Group D was significantly different of group A as to the following parameters: latency to find water, latency to associate bar to water, reinforcement index and time index.



It was concluded that learning is really difficult after a period of 72 hours of REM sleep deprivation. The increase of brain serotonin in consequence of a injection of 50 mg/kg of tryptophan is not sufficient to make the animal go back to the state prior to the sleep deprivation. The results of tryptophan group suggest that this drug seems to impair the learning process.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - Revisão Histórica do Fenômeno Sono.....	1
1.2 - O Sono de Ondas Lentas.....	6
1.2.1 Evidências Comportamentais.....	6
1.2.2 Evidências Neurofisiológicas.....	7
1.2.3 Evidências Bioquímicas.....	12
1.3 - O Sono de Ondas Rápidas.....	18
1.3.1 Evidências Comportamentais.....	18
1.3.2 Evidências Neurofisiológicas.....	20
1.3.3 Evidências Bioquímicas.....	28
1.4 - A Privação do Sono Paradoxal.....	35
2. A RELAÇÃO ENTRE SONO E APRENDIZAGEM.....	41
2.1 - Aprendizagem e Memória.....	41
2.2 - A Influência do Sono Paradoxal Sobre a Aprendizagem.....	43
3. MÉTODO.....	50
3.1 - Sujeitos.....	50
3.2 - Material.....	50
3.3 - Procedimento.....	51
3.4 - Hipóteses.....	55
4. RESULTADOS.....	57
5. DISCUSSÃO.....	64
6. CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

## LISTA DE SIGLAS

Ach	- acetilcolina
c.p.s.	- ciclos por segundo
C.R.D.	- <u>completely randomized design</u>
DFP	- di-isopropil fluorofosfato
DL-TP	- DL-triptofano
DOPA	- 3,4-dihidroxifenilalanina
E.E.G.	- eletroencefalograma
EMG	- eletromiograma
FR	- formação reticular
GABA	- ácido gama aminobutírico
5-6-HT	- 5,6-hidroxitriptamina
5-HT	- 5-hidroxitriptamina
5-HTP	- 5-hidroxitriptofano
IMAO	- inibidor de monoamina oxidase
NOR	- noradrenalina
PCPA	- paraclorofenilalanina
PGO	- ondas ponto-gênico-occipitais
REM	- <u>rapid eye movements</u>
SNC	- sistema nervoso central
SRAA	- sistema reticular ativador ascendente
SRAD	- sistema reticular ativador descendente

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Revisão Histórica do Fenômeno Sono

As tentativas de compreender e explicar o fenômeno cíclico do sono, fenômeno este comum a todos os metazoários superiores, remontam à literatura do século XIX.

Este período de tempo reversível, no qual praticamente cessa a vida de relação do organismo, sempre exerceu a tração sobre os pesquisadores porque integra a função psíquica com a somática, logo, envolve mistérios tais como a consciência, o sonho e a morte.

Para os animistas que consideravam a alma como a parte consciente do organismo humano, o sono era o momento em que esta saía para vagar fora do corpo, sendo os sonhos as experiências pelas quais passava o espírito. Porém, teorias mecanicistas baniram a alma das explicações sobre o sono e propuseram novas teorias.

Uma delas, muito aceita durante alguns anos, era a de que o organismo ficava cansado depois de um certo período de atividade, durante o qual eram acumuladas toxinas produzidas pelo funcionamento nervoso e muscular. Lègendre e Pieron (1912) utilizaram cães em experiência de privação de sono e concluíram que "hipnotoxinas" se acumularam nas células destes animais.

Outra teoria proposta foi a de que o estado natural do organismo seria adormecido e que o indivíduo só se mantém acordado graças à ação dos impulsos sensoriais.

Uma terceira teoria combinava as duas já citadas e postulava que, durante a vigília, o organismo ia se tornando cada vez mais cansado, resultando daí um limiar de ativação cada vez mais alto até atingir a um ponto em que o indivíduo adormecia. Durante o sono haveria então uma recuperação gradual das células cerebrais e um rebaixamento do limiar de ativação.

Este tipo de teoria tem sido chamado de "teoria passiva do sono" porque o cérebro não tem um papel ativo e sim depende de estímulos externos, entretanto, um ponto da maior importância não foi explicado satisfatoriamente por esta teoria, o adormecer, isto é, a transição entre os estados de vigília e de sono.

Várias evidências do papel do sistema nervoso no sono vieram se acumulando com o correr dos anos. Os trabalhos de Mauthner (1890) e de von Economo (1928) mostraram a possibilidade da existência de centros reguladores do sono e da vigília na região mesodiencefálica. Durante a encefalite epidêmica, que ocorreu de 1919 a 1920, o estado de hipersonia causado pela doença foi relacionado com a lesão do tronco cerebral e estruturas subtalâmicas encontradas na autópsia.

A partir de 1924 a técnica de registro de potenciais elétricos neo-corticais foi sendo cada vez mais aperfeiçoada, de forma que, Berger (1929) conseguiu registrar as ondas cerebrais de um indivíduo em estado de vigília e depois, durante o sono.

No primeiro caso, as ondas eram rápidas e de pequena amplitude e no segundo, isto é, durante o sono, tornavam-se lentas e de grande amplitude.

Dois anos mais tarde, Hess (1931), usando uma corrente elétrica de fraca intensidade, estimulou a região diencefálica de um gato e induziu um estado de sono, aparentemente fisiológico, pois apresentava todas as características do sono normal. Este fato serviu como apoio à hipótese formulada pelo pesquisador de que o sono era consequência de um processo ativo, isto é, que era necessária uma estimulação, mesmo artificial, de algumas estruturas cerebrais para que se desencadeasse o estado de sono.

Os experimentos realizados nos anos seguintes foram utilizados pelos pesquisadores como evidências da função essencial de alguns centros nervosos na deflagração e manutenção do mecanismo de sono.

Experiências de transecção do tronco cerebral ao nível dos colículos, "cérebro isolado" de Bremer (1935) ou a destruição eletrolítica desta região (Magoun, 1948) demonstraram que, quando os impulsos corticópetos ascendentes eram interrompidos, o animal entrava num estado fisiológico e comportamental muito semelhante ao do sono profundo, somente aparecendo o ritmo eletrofisiológico de vigília durante o tempo em que o pesquisador o estimulava visual ou olfativamente.

Quando a transecção era feita ao nível dos núcleos gracil e cuneiforme, resultando no chamado "encéfalo isolado"

estimulações semelhantes produzem ativação cortical mais duradoura, isto é, a estimulação continuava a nível cerebral mesmo após cessado o estímulo (Bremer, 1935).

Moruzzi e Magoun (1949) constataram que a estimulação de uma região do tronco cerebral durante o sono podia produzir ondas eletroencefalográficas de alta frequência e baixa voltagem semelhantes ao registro do animal acordado. Investigando mais atentamente eles verificaram que a região em questão correspondia justamente à formação reticular (F.R.).

Esta estrutura, que passou então a ser o foco da atenção de vários pesquisadores, é constituída de uma rede de neurônios que forma a maior parte do tegmento do tronco cerebral. Ela é o substrato anatômico de um sistema funcional que não se restringe apenas ao tronco cerebral, mas se difunde através de todo o sistema nervoso central. Este é o sistema reticular.

#### Anátomo-Fisiologia da Formação Reticular

O sistema reticular é constituído por neurônios isodendríticos, ou seja, células nervosas portadoras de dendritos longos e esparsos que abrangem a zona intermédia da coluna espinhal, o tronco cerebral e as regiões basais do diencéfalo e telencéfalo.

As vias e núcleos através dos quais o sistema reticular conecta todas as estruturas nervosas acima citadas são:

A - núcleos reticulares

B - vias reticulares ascendentes

C - vias reticulares descendentes

A - Os núcleos da formação reticular do bulbo, ponte e mesencéfalo estão arrumados em três colunas longitudinais:

1. grupo nuclear reticular paramediano, que inclui os núcleos da raphé\*;

2. grupo nuclear reticular central, do qual faz parte o locus coeruleus;

3. grupo nuclear reticular lateral.

B - As vias reticulares ascendentes são geralmente conhecidas como Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRAA). O SRAA está envolvido com o estado relativo de alerta do organismo - o padrão sono e vigília - e com algum tipo de dor. Anatomicamente ocupa o tegmento do tronco cerebral, do bulbo à parte rostral do mesencéfalo, e lança projeções corticopetais talâmicas e extra-talâmicas.

C - As vias reticulares descendentes estão associadas com atividades motoras somáticas e viscerais expressas através das vias e tratos reticuloespinhais.

---

\* Alguns termos foram mantidos na sua grafia original devido a impossibilidade de serem adequadamente traduzidos, uma vez que a imprecisão da língua portuguesa dá margem a interpretações dúbias.



"A estimulação elétrica da formação reticular ponto-mesencefálica produz um acordar imediato no animal adormecido e intensifica uma condição de vigília pré-existente"(Bremer, 1966). As ondas eletroencefalográficas obtidas durante o estado de vigília e durante a estimulação reticular direta são muito semelhantes. Este dado vem evidenciar o papel atuante do sistema nervoso central na gênese e manutenção dos períodos de sono e vigília.

Uma vez estabelecido que o sono exige uma participação cerebral ativa resta determinar que estruturas estão envolvidas diretamente na ativação e desativação do SRAA.

## 1.2 O Sono de Ondas Lentas

### 1.2.1 Evidências Comportamentais

O sono é um fenômeno que envolve a participação integral do organismo. Isto significa que ele exige um envolvimento das esferas biológica e psicológica como um todo. Uma vez que o comportamento também é resultante da integração destas duas áreas ele também é alterado durante as fases do sono.

O sono de ondas lentas é caracterizado pela diminuição das atividades motoras e neurovegetativas.

A amplitude dos reflexos é reduzida e a pressão arterial sofre uma queda (Gottesmann, 1971). A respiração se torna mais lenta e todas as funções orgânicas permanecem lentificadas. Uma tonicidade fraca persiste geralmente a nível

muscular (Batini et al., 1965), sendo facilmente detectável nos músculos da nuca. O animal dorme mas não relaxa completamente a cabeça.

Na opinião de Jouvét (1967), os movimentos oculares estão ausentes, outros pesquisadores, no entanto, afirmam que eles estão presentes apenas em sentido longitudinal, sem as características do período de sono paradoxal.

### 1.2.2 Evidências Neurofisiológicas

A partir do momento em que se tornou possível o registro fidedigno das ondas neo-corticais, multiplicaram-se as pesquisas usando o eletroencefalograma (EEG) nas diferentes espécies animais, inclusive no homem (Loomis, Harvey e Hobart, 1937). Esta técnica permite a mensuração do sono como um processo contínuo, com um mínimo de interferência exterior.

Em 1972, Webb, em seu trabalho "Patterns of Sleep Behaviour" registrou as características de cada estágio do sono no ser humano:

Estágio 0 (acordado): ondas alfa de 8 a 12 ciclos por segundo misturadas com ondas de frequência mista e baixa voltagem.

Estágio 1: ondas de frequência mista e de baixa voltagem sem a presença do ritmo alfa e dos fusos de ondas. Estes últimos são característicos da fase de adormecimento ou da existência de uma ativação parcial.

Estágio 2: estão presentes os fusos e/ou ondas do complexo K: "Ondas negativas imediatamente seguidas por um componente positivo" (Webb, 1972).

Estágio 3: Caracterizado por ondas lentas, de aproximadamente dois ciclos por segundo, e de alta voltagem.

Estágio 4: As ondas lentas alcançam 50% do total de ondas. Este é considerado o estágio mais profundo do sono. À medida que os estágios evoluem, o sujeito se torna menos sensível à estimulação proveniente do mundo exterior.

Tanto no homem como no animal, a maior parte das estruturas sub-corticais desenvolvem um ritmo mais lento e de grande amplitude (Gottesmann, 1971).

Foram omitidas aqui as características eletroencefalográficas do período de sono chamado de paradoxal, que será descrito em detalhes posteriormente no capítulo designado "O sono paradoxal".

Os quatro estágios registrados no EEG repetem-se várias vezes durante o período de sono. Este caráter repetitivo foi objeto de estudo de vários pesquisadores que procuraram descrevê-lo em diversos tipos de pessoas. Williams et al. (1964) estudaram os padrões de sono de homens e mulheres e encontraram diferenças na frequência de repetições dos quatro estágios. Diaz-Guerrero (1948) estudou pacientes maniaco-depressivos encontrando uma taxa elevada de alternância entre os es

tágios.

A repetição da sequência das etapas guarda uma certa sistematização. Quando o indivíduo chega ao estágio quatro volta ao estágio um, ordenadamente. Webb (1972) considera exceção a volta do estágio quatro para o zero ou um sem a passagem pelo três e dois.

A idade é fator que altera a quantidade dos estágios do sono. Crianças apresentam somente 50% de ondas lentas (Webb, 1972) enquanto o adulto aproximadamente 75% (Kleitman, 1970).

Nos animais o sono lento é caracterizado por fusos de ondas de 11 a 16 c.p.s., de grande amplitude, predominantes ao nível das áreas frontal e associativa (Jouvet, 1967), mas também presentes na formação reticular mesencefálica (Hess, Koella and Akert, cit. in Jouvet, 1967) e trato piramidal (Arduini, Berlucchi and Strata, cit. in Jouvet, 1967). Estes fusos são seguidos, geralmente, de ondas lentas de 1-4 c.p.s. e de alta voltagem.

### Mecanismos do Sono Lento

Uma das funções primordiais da formação reticular é exercer influências ativadoras sobre as estruturas do sistema nervoso central, situadas tanto acima quanto abaixo dela.

Os trabalhos de Magoun (1948, 1950) e de Lindsley et al (1949, 1950) confirmaram a hipótese de Bremer (1935) de que as estruturas cerebrais situadas entre as duas secções do tronco cerebral ("cérebro isolado" e "encéfalo isolado") eram es-

senciais para a manutenção da vigília. O sono seria induzido por um processo de deaferentação sensorial.

Em 1959, Batini et al, delimitaram ainda mais este conceito mostrando que a parte anterior da formação reticular mesencefálica e pontina era a região responsável pela vigília neo-cortical.

Atualmente sabe-se que o sistema reticular ativador ascendente (SRAA) difunde-se através do diencéfalo, neocórtex e telencéfalo (rinencéfalo).

A estimulação da formação reticular aumenta a reatividade tálamo-cortical (Bremer e Stoupe, 1959; Dumont e Dell, 1960; cit. in Gottesmann, 1971) e induz no hipocampo o ritmo teta característico do estado de vigilância do indivíduo.

Para cumprir seu papel de ativadora a formação reticular utiliza:

- vias intra-corticais que ligam as várias regiões do neo-córtex entre si;
- vias retículo-tálamo-corticais
- vias retículo neo-corticais
- vias mesencefálico-límbicas

Os diversos pesquisadores são unânimes em afirmar quais as características básicas destes circuitos da formação reticular. A primeira característica é que eles são difusos, isto é, atingem não apenas um ponto, mas vários, ao mes

mo tempo; a segunda característica é que são duráveis: devido à presença de circuitos de reverberação eles se mantêm atuando por muito tempo; e a terceira é que eles não têm uma função específica, apenas transmitem energia (Gottesmann,1971).

Existe também um ramo descendente no sistema reticular (SRAD) que atua sobre a medula espinhal facilitando os movimentos.

O sistema reticular sofre influências ascendentes e descendentes. Entre as ascendentes a principal provém do bulbo, mais precisamente do núcleo do feixe solitário. As influências descendentes originam-se nas estruturas sub-corticais, entre elas o hipotálamo (moderador da vigília) e no neo-córtex, que tem um papel moderador na formação reticular e na gênese das ondas lentas e de grande amplitude (Jouvet, 1962). A prova disso é que a ablação cirúrgica do neo-córtex suprime as ondas lentas sub-corticais.

Quando um estímulo chega ao córtex ele é analisado em termos qualitativos. Quando chega à formação reticular é analisado em termos quantitativos. Assim sendo, a formação reticular tem que ser modulada por outras estruturas para que um estímulo não a mantenha ativada por um período de tempo desnecessário. Cabe aqui o exemplo do indivíduo que dorme preocupado em acordar ao som do despertador. Se outros sons ambientais o atingem ele pode não acordar, mas o faz ao som específico do despertador. O seu sistema reticular sofreu, neste caso, uma modulação originada no neo-córtex.

Trabalhos recentes têm evidenciado a existência de influências inibitórias, originando-se na ponte e irradiando-se para as regiões supra-mesencefálicas. Estas influências também seriam difusas. Seriam concomitantes à SRAA, mas funcionariam independentes dela. Sua função precípua seria controlar o nível da atenção durante a vigília. Naturalmente, ao curso do sono lento, esta atuação diminuiria gerando equilíbrio nas estruturas supramesencefálicas.

### 1.2.3 Evidências Bioquímicas

Atualmente, a base neuroquímica do comportamento é a área que tem recebido mais atenção por parte dos pesquisadores. As substâncias mais visadas são os transmissores químicos do sistema nervoso central, porque os efeitos destes sobre o comportamento são facilmente observáveis.

Iversen e Iversen (1974) assinalaram como neurotransmissores:

- Acetilcolina (Ach)
- Noradrenalina (Nor)
- Dopamina
- 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina
- Ácido  $\alpha$ -aminobutírico (GABA)
- Glicina (presente na medula)
- Ácido glutâmico
- Ácido aspártico

As técnicas utilizadas para avaliar o papel dos neurotransmissores podem ser classificadas como: 1) Físicas;

2) Farmacológicas e 3) Bioquímicas.

1) Técnicas Físicas - são as que usam a lesão este reotática ou a estimulação elétrica das áreas onde situam-se os neurônios ou as vias transmissoras que contêm a substância que se quer estudar.

2) Técnicas Farmacológicas - são aquelas em que o próprio transmissor ou o seu precursor são administrados. Para que a técnica seja efetiva é necessário que a substância ul trapasse a barreira hemato-encefálica. Os recursos utilizados são: injetar a substância no fluido cérebro-espinhal ou injetar diretamente na região cerebral que se deseja atingir, atra vés de microcânulas, permanentemente implantadas com a ajuda de um aparelho estereotático.

3) Técnicas Bioquímicas - as técnicas de fluores - cência e imunofluorescência são, no momento, as que têm trazi do maiores contribuições para o conhecimento das vias monoami nérgicas do SNC. Através delas pode-se saber com segurança a quantidade de amina existente em qualquer região cerebral e a sua taxa de turnover.

A acetilcolina, a noradrenalina, a dopamina e a serotonina são os neurotransmissores mais estudados devido à possibilidade de manipulação com fármacos e à existência de téc nicas de mapeamento histoquímico.

Tanto a acetilcolina como a noradrenalina parecem estar relacionadas principalmente com o estado de vigília e

\*Taxa de turnover significa taxa de liberação.



com o sono de ondas rápidas. O aumento na sua concentração de termina, em última análise, ativação tanto comportamental como eletrocortical. Devido a este fato serão mencionadas em maiores detalhes no capítulo referente à bioquímica do sono paradoxal.

### Serotonina e o sono de ondas lentas

As fibras e terminais dos neurônios 5-HT foram descritas inicialmente por Dahlstrm e Fuxe (1964), no cérebro do rato. Através da técnica da histo-fluorescência eles mostraram que existem neurônios serotoninérgicos no tronco cerebral, mais precisamente no complexo de núcleos tegmentais centrais, comumente chamados núcleos da raph. Este sistema abrange do núcleo da raph pallidus, no bulbo caudal, até o núcleo da raph dorsal, no mesencéfalo caudal.

Os terminais ascendentes dos axnios 5-HT inervam a formação reticular ponto-mesencefálica, o hipotálamo anterior e a área pré-óptica, o núcleo geniculado lateral, a amígdala, o sistema pallidum, o hipocampo e o córtex.

Os terminais descendentes enviam fibras para a coluna espinhal.

Embora os mecanismos do sono ainda não estejam completamente esclarecidos, existem fortes evidências de que a 5-hidroxitriptamina (serotonina) tem uma importante função na indução do sono (Jouvet, 1975).

A destruição dos núcleos da raphé, seja cirúrgica (Jouvet, 1966) ou por lesão seletiva dos terminais através de venenos específicos como o 5,6-HT (Baumgarten e Schlossberger, 1973; Froment, et al, 1974) leva à insônia que dura vários dias. O EEG registra ondas dessincronizadas, o ritmo cardíaco fica acelerado e o animal apresenta-se comportamentalmente ativado.

Segundo Morgane e Stern (1974) existem correlações entre a extensão da lesão dos núcleos da raphé, principalmente dos núcleos anteriores, com a diminuição do tempo de sono e a baixa de serotonina no prosencéfalo.

Uma tentativa de explicação deste efeito, que no entanto ainda não está comprovada, é a de que haveria uma relação entre os núcleos anteriores da raphé e o sistema sincronizador da linha média do tálamo.

Outra explicação é a de que esta lesão interrompe as fibras ascendentes de um sistema sincronizador originário no tronco cerebral caudal.

Outra forma de verificar a participação da serotonina no sono é utilizar substâncias que aumentem o seu teor no tronco cerebral. Geralmente são usadas: o precursor da 5-HT que é o 5-hidroxitriptofano (5-HTP) ou um inibidor da monoamina oxidase (IMAO). Este último impede que a 5-HT seja metabolizada após sua liberação (Schildkraut e Kety, 1967).

Nas experiências em que tais substâncias foram usadas observou-se aumento da quantidade de sono normal, ou de ondas lentas, mas o sono paradoxal desapareceu durante horas.

Injeções intraventriculares de 5-HT induziram sono e a diminuição da 5-HT no prosencéfalo reduziu seu padrão.

Várias experiências foram feitas usando a paraclo-rofenilalanina (PCPA). Esta substância farmacológica inibe a síntese da 5-HT a nível da enzima triptofano hidroxilase, que é considerada a etapa limite da síntese da serotonina. Em consequência, instala-se um estado de insônia com intensidade proporcional à diminuição da 5-HT (Koe et al., 1966; Koella et al., 1968; Mouret et al., 1968; Jouvet, 1969; Pujol et al., 1971; Jouvet, 1972; Weissman, 1973; Mc Ginty, Harper e Fairbanks, 1973; Rechtschaffen et al., 1973; Bobillier, 1973; Dement et al., 1973; Jouvet, 1975).

Na maioria dos animais tanto o sono REM como o não REM são praticamente eliminados. O estado de vigília produzido é acompanhado de atividade PGO regular que dura vários dias.

No macaco, Weitzman et al. (1968) verificaram que a PCPA não modificou o padrão de sono REM, apenas o sono de ondas lentas.

O grau de depleção da serotonina cerebral está intimamente correlacionado com a redução do sono de ondas lentas.

A insônia induzida pela PCPA é imediatamente revertida se for injetada pequena dose (2-5mg/kg) de 5-hidroxitrip-

tofano (5-HTP). Esta substância, precursora imediata da 5-HT, é prontamente descarboxilada nos terminais serotoninérgicos (Koella et al., 1968; Jouvet, 1969; Pujol et al., 1971; Jouvet, 1973; Jouvet, 1975).

A administração crônica de 5-HTP previne a insônia induzida pela PCPA. Uma grande dose de 5-HTP depois de pré-tratamento com PCPA produz um padrão de sono anormal em que não há sono REM, possivelmente devido ao efeito do 5-HTP sobre neurônios não serotoninérgicos (Jouvet, 1972, cit. in Chase e Murphy, 1973).

No gato, a injeção intravenosa de 5-HTP é seguida por um estado semelhante ao do sono de ondas lentas, que dura por diversas horas. Durante este tempo o sono REM fica totalmente suprimido e surge então uma fase de compensação (rebound) quando passa o efeito da substância.

As evidências parecem mostrar que a presença da serotonina no cérebro é uma condição necessária para a manifestação adequada dos padrões de sono, tanto o lento como o REM. Entretanto, o seu modo de ação ainda não foi determinado. Existem indicações de que os neurônios dos núcleos da raphé podem inibir diretamente as células do locus coeruleus e influenciar a vigília através deste sistema, falta apenas a comprovação experimental (Morgane e Stern, 1974).

### 1.3 O Sono de Ondas Rápidas (sono paradoxal)

#### 1.3.1 Evidências Comportamentais

Assim que o indivíduo adormece, seu organismo começa a apresentar sinais de lentificação do ritmo fisiológico. Os batimentos cardíacos diminuem, a respiração se torna mais profunda e mais lenta, o EEG mostra ondas lentas e os músculos vão pouco a pouco relaxando. Os músculos da nuca, entretanto, mantêm sua tonicidade.

Porém, após uma fase de sono lento alguns parâmetros fisiológicos são abruptamente substituídos por um padrão semelhante ao do estado de vigília.

Este padrão eletroencefalográfico de vigília é acompanhado pela inibição do tônus muscular, inclusive dos músculos da nuca. Ligeiros abalos musculares são observados principalmente nos músculos flexores.

Alguns segundos antes ou após o aparecimento da dessincronização cortical, o eletromiograma (EMG) silencia e a cabeça do animal pende. No fim do período de sono paradoxal, o EMG torna a registrar a tonicidade muscular (Jouvet e Michel, 1959).

Entretanto, Dement e Wolpert (1958) consideram que nesta fase os movimentos são mais numerosos porque o sujeito está ativo e se sente presente no sonho.

Na esfera vegetativa as modificações mais facilmente detectadas são:

1. Queda da pressão sanguínea que surge no início do período de sono paradoxal e pode ser interrompida por fases de hipertensão correspondentes aos movimentos oculares:

2. Irregularidades no ritmo cardíaco, bradicardia ou taquicardia, dependendo do animal.

3. Aumento do fluxo sanguíneo no cérebro, apesar da queda da pressão sanguínea.

4. Descontinuidade no ritmo respiratório, podendo variar entre a hiperpnéia e a apnéia.

Entre os principais indicadores do início do sono paradoxal estão os movimentos oculares rápidos. Estes aparecem assim que o EEG mostra o registro característico da ativação cortical. Sua frequência é tão alta que se pode ter de 60 a 70 movimentos por minuto. É difícil distinguí-los dos movimentos de "observação" de um indivíduo acordado. Eles podem aparecer em grupos ou isolados mas sua característica principal é a presença de pequenos grupos incluindo mais de cinco movimentos (Jouvet, 1967).

A maior parte do tempo pode-se notar uma dilatação pupilar (midríase), mas as membranas nictantes estão relaxadas.

#### Limiar de ativação:

Alguns pesquisadores, entre eles Jouvet, acreditam que o sono paradoxal é a fase mais profunda do sono.

Para chegar a esta conclusão pesquisaram o limiar de ativação dos mamíferos inferiores, estimulando sua formação reticular durante o sono paradoxal. Nestes animais, o limiar de ativação parece estar até 300% mais elevado em comparação com o sono de ondas lentas.

Além disso, a atonia muscular, a queda da pressão sanguínea e a dificuldade em efetuar um condicionamento clássico durante o sono paradoxal (há evidências de que é possível fazê-lo durante o sono lento) são indícios que favorecem esta afirmação.

Entretanto, Snyder (1971) comenta que, no homem, o limiar de ativação não está significativamente mais elevado e portanto o REM não representa o sono profundo (Rechtschaffen, Hauri & Zeitlen, 1966; Snyder, 1966; cit. in Snyder, 1971).

### 1.3.2 Evidências Neurofisiológicas

A sincronização dos potenciais elétricos não aparece continuamente durante todo o período de sono do indivíduo. Ondas dessincronizadas, de alta frequência e baixa voltagem, surgem ciclicamente nos EEG das diferentes espécies animais. Esta dessincronização assemelha-se ao ritmo eletroencefalográfico da vigília, mas deve-se destacar que comportamentalmente o indivíduo encontra-se em fase de profundo adormecimento. A incongruência entre o ritmo eletrofisiológico e o comportamental levou Jouvét (1959) a utilizar o termo sono paradoxal para referir-se a este processo.

Outros autores referem-se a ele como: sono de ondas rápidas; sono profundo; sono dessincronizado; sono de movimentos oculares rápidos (REM); e sono romboencefálico.

No ser humano o sono paradoxal ocorre geralmente após o estágio quatro (Dement e Kleitman, 1957; Rechtschaffen e Kales, 1968; Globus, 1970). Os animais apresentam, na sua maioria, apenas duas fases de sono: uma de sono lento e outra de sono paradoxal.

Note-se que este período de sono REM, em aparência tão em desacordo com o registro eletroencefalográfico, é uma característica muito frequente nos EEG de todos os mamíferos estudados (inferiores e superiores). Até mesmo nas aves, Klein (1964) parece ter encontrado uma situação semelhante.

Segundo Oswald (1965), nos seres humanos, cada período de sono REM dura aproximadamente 20 min e sua frequência está em torno de 4-6 vezes por noite.

Esta fase de sono tem sido relacionada aos episódios de sonho. Inúmeros pesquisadores vêm se dedicando ao estudo da eletrofisiologia do sonho. Berger e Oswald (1962) verificaram que nos cegos de nascença os períodos de REM estão ausentes e Roffwarg et al. (1962), relacionaram os movimentos oculares ao conteúdo visual do sonho.

Quando o EEG começou a ser utilizado em preparações crônicas, Derbyshire, Rempel, Forbes e Lambert (1936, cit. in Jouvét 1967) reportaram períodos de atividade cortical rá



vida. Esta observação foi corroborada mais tarde por outros pesquisadores, mas somente em 1957, Dement e Kleitman, estudando o homem, caracterizaram definitivamente a ocorrência periódica do sono ativado com movimentos rápidos dos olhos. Na época considerava-se que esta era uma fase intermediária entre o sono lento e a vigília.

Brooks e Bizzi (1963, cit. in Gottesmann, 1971) observaram que tal fase do sono caracterizava-se por atividades centrais e periféricas "tônicas", referindo-se às influências nervosas centrais duráveis, e "fásicas", referindo-se às influências nervosas transitórias.

#### A) Atividades Tônicas

Nos animais, a atividade tônica é caracterizada por um ritmo rápido e de baixa voltagem (20-30 c.p.s.) no neocórtex, diencéfalo, mesencéfalo e tronco cerebral. Este ritmo é semelhante ao que acompanha estados de ativação cerebral intensa, como, por exemplo, durante os momentos de atenção.

A nível do hipocampo dorsal encontra-se uma atividade mais rápida (5-7 c.p.s.) do que a observada em episódios de vigília intensa (4-4.5 c.p.s.). Segundo Jouvét (1967): "a atividade hipocampal parece ter uma reatividade autônoma".

Estudos em que foram utilizados microeletrodos confirmaram que a atividade unitária das células do sistema nervoso central também está alterada durante o sono paradoxal. A frequência das descargas celulares fica aumentada em praticamente todas as regiões cerebrais estudadas, sendo a única

exceção o corpo caloso, pesquisado por Berlucchi (1965).

## B) Atividades Fásicas

Diversas estruturas nervosas têm sido relacionadas aos movimentos oculares rápidos (REM), que aparecem na fase de sono paradoxal, tanto em grupos periódicos como isoladamente.

Estes movimentos são quase idênticos aos encontrados na vigília quando o indivíduo "observa" imagens visuais com os olhos fechados (Jeannerod e Mouret, 1962).

Entretanto, pesquisas feitas com o objetivo de verificar que estruturas governavam os movimentos oculares mostraram resultados conflitantes.

Os REM estavam presentes em preparações (gatos pontinos e descorticados) em que era impossível a presença de movimentos oculares durante o estado de ativação (Jeannerod, Mouret e Jouvet, 1965).

Estes dados levaram os pesquisadores a concluir que mecanismos diferentes atuam nos dois casos. Jeannerod et al. (1965) levantaram a hipótese de que os REM seriam deflagrados a nível do núcleo vestibular e tornar-se-iam mais complexos ao nível do colículo superior e tegmento mesencefálico onde sofreriam um processo de integração cortical, ao receber influências facilitatórias do córtex visual e inibitórias do córtex frontal (Jouvet, 1967).

Em 1959, Jouvét, Michel e Courjon observaram na formação reticular a presença de ondas em ponta, monofásicas, de 200-300  $\mu$ V e com aproximadamente 100mseg de duração.

Mais tarde, estas ondas foram detectadas também no núcleo geniculado lateral (Mikiten, Niebyl and Hendley, 1961; Brooks and Bizzi, 1963), no córtex occipital (Mouret et al., 1963; Michel et al., 1964), no colículo superior (Brooks and Bizzi, 1963; Michel et al., 1964) e no córtex parietal (Hobson, 1964).

As ondas monofásicas na ponte e corpo geniculado lateral são o primeiro sinal elétrico do aparecimento de um episódio de sono paradoxal (Jouvét, 1967). Elas surgem 1-2 min antes da ativação cortical e do desaparecimento do tônus muscular do pescoço e 30-90 seg antes dos movimentos oculares rápidos. Podem também aparecer esporadicamente durante o sono de ondas lentas.

Segundo Jouvét (1967) a "relação entre esta atividade fásica e o REM não é simples". Pesquisas feitas tentando correlacionar as ondas monofásicas com os movimentos oculares e a atividade muscular apenas forneceram evidências para a formulação da hipótese de que um sistema de projeção pontino ascendente seria o responsável por este padrão eletroencefalográfico. Tal sistema não passaria pela retina, mas sim pelo corpo geniculado lateral e córtex visual (Jouvét, 1967).

As ondas ponto-genículo-occipitais (PGO) foram registradas no gato (Jouvét et al., 1959; Brook and Bizzi, 1963),

no rato (Gottesmann, 1965) e no macaco (Weitzmann, Kriple, Pollak & Dominguez, 1965).

Wyatt (1971) cita trabalhos de Wilson e Nashold (1969); Pivik e Dement (1970); Rechtschaffen et al. (não publicado) em que fenômeno análogo às ondas PGO descritas nos animais foi encontrado em registros eletroencefalográficos de seres humanos.

Outra estrutura cerebral a apresentar atividade fásica durante o sono paradoxal é o hipocampo. Cadilhac et al. (1961) mostrou, no gato, uma hipersincronização da atividade teta durante o REM.

De posse de todos estes dados, Snyder (1963) observou que apesar do relaxamento muscular, o sono paradoxal não correspondia ao repouso psicomotor e denominou esta fase de "terceiro estado orgânico".

#### Mecanismos do Sono Paradoxal

Jouvet e Michel (1960) mostraram que a ponte, componente do romboencéfalo ou tronco cerebral inferior, era a sede das estruturas responsáveis pelo sono paradoxal.

Em 1965, Carli e Zanchetti delimitaram mais este conceito, evidenciando o papel do núcleo reticular pontino caudal e da parte posterior do núcleo reticular pontino oral na deflagração do sono paradoxal. Uma lesão do tronco cerebral a este nível suprime o sono paradoxal.

A partir deste dado, os pesquisadores têm procurado mostrar sobre quais estruturas cerebrais atua a ponte e que estruturas agem sobre ela.

A atividade neo-cortical do sono paradoxal é re-sultante de influências ativadoras ascendentes. Uma secção entre a ponte e o mesencéfalo pode suprimir esta atividade sem no entanto alterar suas características periféricas (Jouvet e Michel, 1960).

O aumento da excitabilidade tálamo-cortical durante os períodos de movimentos oculares (Dagnino et al., 1960, cit. in Gottesmann, 1971) reflete-se ao nível do hipocampo dorsal, reforçando a sincronização do ritmo teta. Green e Arduini (1954) verificaram fenômeno semelhante durante a vigília atenta. Conclui-se que a atividade teta está sob a influência da ponte durante o sono paradoxal e do mesencéfalo durante a vigília atenta.

Entretanto, Tokizane (1965) observou o ritmo teta numa preparação "cérebro isolado" de gato, o que leva a acreditar na influência também das estruturas situadas acima do mesencéfalo.

O sono paradoxal é acompanhado de influências ascendentes inibitórias que partem da ponte e de outras estruturas do tronco cerebral.

Além de influenciar as estruturas nervosas situadas acima dela, a ponte modifica as atividades periféricas.

Em 1959, Jouvet e Michel evidenciaram um fato, já antes mencionado, de que durante o sono paradoxal o t $\acute{o}$ nus muscular postural desaparece.

Este relaxamento muscular  $\acute{e}$  resultante de influ $\hat{e}$ ncias inibit $\acute{o}$ rias provenientes da forma $\hat{c}$ o $\tilde{a}$ o reticular bulbar (Pompeiano, 1965) e geralmente vem acompanhado de diminui $\tilde{c}$ o $\tilde{a}$ o dos reflexos medulares. Os reflexos monossin $\acute{a}$ pticos que j $\acute{a}$  est $\tilde{a}$ o diminuidos durante o sono lento desaparecem ao ocorrer o sono paradoxal. Os reflexos polissin $\acute{a}$ pticos tamb $\acute{e}$ m est $\tilde{a}$ o deprimidos nesta fase do sono e s $\tilde{a}$ o abolidos durante os movi $\tilde{m}$ entos oculares (Pompeiano e Morrison, 1965).

As influ $\hat{e}$ ncias excitat $\acute{o}$ rias descendentes s $\tilde{a}$ o respons $\acute{a}$ veis pelas atividades motoras f $\acute{a}$ sicas do sono paradoxal. Pompeiano e Morrison (1965) evidenciaram que os n $\acute{u}$ cleos vestibulares medianos e descendentes atuam modulando os movimen $\tilde{t}$ os musculares. Est $\tilde{a}$ o sob seu controle o feixe longitudinal medial, que determina os grupos de movimentos oculares; e as vias piramidais e extrapiramidais respons $\acute{a}$ veis pelos movimen $\tilde{t}$ os corporais.

O locus coeruleus (Baxter e Olszowski, 1955) e principalmente os n $\acute{u}$ cleos parabr $\tilde{a}$ nquiais (Bertrand et al., 1971) interv $\hat{e}$ m na regula $\tilde{c}$ o $\tilde{a}$ o do ritmo respirat $\acute{o}$ rio que se encontra alterado durante o sono paradoxal.

Note-se que a maioria das estruturas que exercem papel fundamental nos mecanismos centrais e perif $\acute{e}$ ricos do sono paradoxal situam-se na regi $\tilde{a}$ o pontina.

Resta agora mencionar as estruturas que atuam sobre a ponte, facilitando ou dificultando o aparecimento do sono paradoxal.

Existem algumas evidências contraditórias quanto ao papel do neo-córtex na deflagração do sono paradoxal. Com uma estimulação aplicada no neo-córtex, durante o sono lento, Di Paola et al. (1965) deflagrou o sono paradoxal. Em outras experiências, porém, estimulações feitas durante a vigília relaxada ou durante o adormecimento provocaram o despertar do indivíduo.

As estruturas supramesencefálicas e principalmente as rinencefálicas podem modular o sono paradoxal (Gottesmann, 1971).

Quanto às estruturas situadas abaixo do tronco cerebral, somente a estimulação repetitiva das fibras aferentes tipo II podem provocar a passagem do sono lento para o sono paradoxal (Pompeiano, 1965).

### 1.3.3 Evidências Bioquímicas

Assim como o sono de ondas lentas, o sono paradoxal também parece estar sob o controle dos neurotransmissores do S.N.C..

Muitas experiências têm sido realizadas tentando modificar as níveis cerebrais de Ach, Nor e 5-HT, mas nem todas têm levado a resultados conclusivos. Em muitos casos, inclusive, o resultado tem sido contraditório.

Entretanto, apesar destas divergências, a bioquímica do sono paradoxal é uma das áreas que mais tem recebido adeptos entre os pesquisadores e a vantagem desta notoriedade se evidencia no grande progresso feito quanto à compreensão dos mecanismos bioquímicos do sono paradoxal.

### Acetilcolina e Sono Paradoxal

Existem muitas evidências de que a acetilcolina (Ach) está envolvida com os estados de vigília e de sono, inclusive o sono REM (Hernández-Peón et al. (1962,1963); Carlton (1963); Weiss, Bohdanecky, Fifková e Roldán (1964); Domino, Yamamoto e Dren (1968); Lewis e Shute (1967); Matsuzaki, Okada e Shuto (1967,1968); Karczmar, Longo e De Carolis (1970); Dement et. al. (1972)).

Os mapas dos neurônios colinérgicos cerebrais mostram que estes se situam quase que nos mesmos lugares dos neurônios monoaminérgicos (Lewis e Shute, 1967). Existe grande quantidade de acetilcolina no tronco cerebral e uma projeção destes neurônios estende-se por grande parte do prosencéfalo.

Morgane e Stern (1974) afirmam que a dessincronização cortical do estado de vigília, tanto espontânea como provocada por estimulação da formação reticular, é acompanhada de um aumento na liberação de acetilcolina no córtex.

Em 1963, Hernández-Peón e colaboradores relataram que a introdução de um agente colinérgico, como o carbacol, no feixe medial do prosencéfalo causou sono em gatos e descreve-



ram um sistema hipnogênico colinérgico descendente no feixe medial do prosencéfalo. Este sistema parece inibir o mecanismo ativador mesodiencefálico através das vias descendentes, uma vez que o sono induzido colinérgicamente pode ser bloqueado por lesões posteriores do feixe medial do prosencéfalo (Hernández-Peón et al., 1962, 1963; Hernández-Peón, 1965).

Uma injeção de Ach, intravenosa ou diretamente sobre o córtex, aumenta o nível de ativação do EEG (Iversen e Iversen, 1974). Esta injeção no tronco cerebral produz sono de ondas lentas e às vezes episódios de sono REM. Seus efeitos duram aproximadamente de 4-5 horas.

Já é bem conhecido o fato de que a atropina evoca um padrão eletroencefalográfico de ondas lentas e de alta voltagem sem as mudanças no comportamento características desta fase (Wescoe et al., 1948; Funderburk e Case, 1951; Wikler, 1952; Rinaldi e Himwich, 1955; Longo, 1956, Loeb et al., 1960).

Jouvet (1967) encontrou resultados semelhantes. A injeção de atropina em gatos induziu uma forma de sono de ondas lentas. Os gatos apresentavam também períodos de movimentos rápidos dos olhos mas não foram observadas nenhuma das mudanças tônicas envolvidas no verdadeiro sono paradoxal. O EEG não apresentou dessincronização e os músculos da nuca não relaxaram. Estes achados foram corroborados por Dement et al. (1972) e Jouvet (1972).

A administração de certos inibidores de colinesterase (por exemplo: fisiostigmina) eliciaram sono paradoxal em

preparações agudas com transecção do tronco cerebral, sugerindo que mecanismos colinérgicos podem influenciar a iniciação do sono paradoxal (Matsuzaki et al., 1967; 1968; Magherini, Pompeiano e Thoden, 1972).

Segundo Iversen e Iversen (1974) existem evidências de que a acetilcolina parece ser importante como excitante da atividade neural, mantendo atividade suficiente para gerar o comportamento. Estes autores concluem: "É possível que o sistema noradrenérgico produza uma ativação geral e que vias colinérgicas modulem este sistema para produzir um nível ótimo para a eficiência comportamental". O córtex seria o local desta interação uma vez que já foi verificada a presença de neurônios colinérgicos na formação reticular ascendente, nos centros talâmicos e no córtex cerebral (Iversen e Iversen, 1974).

Morgan e Stern (1974), entretanto, acreditam que a Ach está envolvida com os três estados de ativação cerebral (vigília, sono de ondas lentas e sono REM) e que a sua interação com as monoaminas provavelmente ocorre em vários níveis do sistema nervoso central. Isto porque, enquanto a nível cortical o sistema colinérgico parece estar envolvido com a dessincronização do estado de vigília, a nível do tronco cerebral e das áreas prosencefálicas basais (circuitos prosencefálicos e mesencefálicos límbicos) ele parece estar relacionado ao sono de ondas lentas e mesmo ao sono REM (Karczmar, Longo e De Carolis, 1970).

### As Catecolaminas e o sono paradoxal

Dahlström e Fuxe (1962, 1964) demonstraram a existência de neurônios catecolaminérgicos no tronco cerebral. Jouvét et al. (1967) mostraram que estes neurônios correspondiam à região do tronco cerebral relacionada ao sono paradoxal, o locus coeruleus.

Segundo Iversen e Iversen (1974) os terminais noradrenérgicos do telencéfalo originam-se nos neurônios localizados na ponte e no bulbo. Estes neurônios dividem-se em quatro ramos, que:

1. inerva o cerebelo;
2. parte do locus coeruleus anterior e forma o feixe dorsal que termina no córtex e hipocampo (responsável pela ativação do EEG);
3. forma o feixe ventral que inerva o hipotálamo, telencéfalo basal e parte do sistema límbico;
4. desce para a medula.

Os neurônios dopaminérgicos situam-se principalmente no mesencéfalo anterior.

As tentativas de verificação do papel das catecolaminas nos mecanismos de ativação levaram os pesquisadores à conclusão de que a noradrenalina tem função primordial na ativação cerebral, embora a dopamina também esteja envolvida.

Gatos que são submetidos à lesão do locus coeruleus apresentam curtos períodos de sono de ondas lentas rela

tivamente normais por alguns dias, mas depois tremores e REM começam a ocorrer durante o sono de ondas lentas. Eventualmente, os animais apresentam episódios violentos em que estando acordados põem-se de pé e atacam objetos imaginários. Durante tais ataques os animais não respondem a objetos reais colocados em seu campo visual Jouvét (1962, 1975).

A injeção de inibidores de monoamina oxidase, a enzima que depleta as monoaminas, aumenta a taxa de noradrenalina e, em consequência, ocorre uma ativação a nível comportamental e eletroencefalográfico (Schildkraut e Kety, 1967).

A reserpina, potente depletora das monoaminas cerebrais, causa um estado semelhante ao sono, com a presença de tremores, atividade cortical rápida, REM e ondas PGO, porém sem o relaxamento dos músculos do pescoço (Jouvét, 1967).

A  $\alpha$ - metiltirosina é uma substância que bloqueia a síntese de catecolaminas e em consequência tende a diminuir a ativação e a aumentar o sono de ondas lentas e resulta em sedação. Quanto ao sono REM os resultados são discordantes (Torda, 1968; Hartmann, 1971; King, 1971).

Injeções intraventriculares de noradrenalina mostram os seguintes resultados: doses altas diminuem o comportamento geral e causam sono; pequenas doses induzem ativação comportamental (Iversen e Iversen, 1974).

Em gatos, a injeção intraperitoneal da substância precursora da noradrenalina, a 3,4- dihidroxifenilalanina (DOPA) induz o estado de quietude alerta que dura por diversas horas.

O papel da Nor no estado de vigília tem sido ques  
tionado por vários pesquisadores. Morgane e Stern (1974) as  
sinalaram as dificuldades mais comuns como sendo: a presença  
da barreira hemato-encefálica; o aumento da pressão sanguí -  
nea concomitante à injeção intravenosa de Nor; as mudanças lo  
cais do pH, da pressão osmótica e a estimulação mecânica em  
seguida às injeções de Nor diretamente no cérebro. Além dis  
so, as injeções de Nor no sistema ventricular de um animal lle  
vam a um estado comportamental semelhante ao da anestesia le -  
ve ou letargia.

As lesões do tronco cerebral, efetuadas por Jouvet  
com a finalidade de lesar os neurônios que contêm Nor, devem  
ser cuidadosamente avaliadas, segundo o parecer de Morgane e  
Stern, uma vez que ficou demonstrado que aí existe alta con -  
centração de colinesterase e este local parece ser a origem  
do sistema colinérgico.

Além de estar envolvida com a vigília, a Nor tam -  
bém parece estar relacionada com o sono REM.

Lesões bilaterais do locus coeruleus são seguidas  
pelo desaparecimento dos eventos fásicos e tônicos do sono  
REM.

Nos animais, as substâncias que interferem seleti -  
vamente com a síntese de Nor reprimem o sono REM. A  $\alpha$ - me -  
tildopa suprime o sono REM e a fase de compensação (rebound)  
que normalmente ocorre depois da privação de sono REM.

A reserpina, administrada em altas doses a gatos, suprime a maior parte das manifestações do sono REM durante diversas horas. Porém, a eserina injetada após a reserpina reverte a diminuição do sono REM. Isto significa que a ativação do sistema colinérgico pode reverter os efeitos da reserpina sobre o sono REM (Morgane e Stern, 1974).

Ratos privados de sono REM por muitas horas mostram aumento do turnover da Nor cerebral durante a fase de compensação. Porém, está demonstrado que a situação de stress a que são expostos aumenta o turnover das monoaminas cerebrais.

Até o momento existem poucas pesquisas tentando verificar o papel da dopamina na regulação dos ciclos de sono e vigília. Em alguns experimentos a lesão da área ven-tral tegmental de Tsai, diminuiu a dopamina cerebral e alterou a atividade motora. Porém deve-se lembrar que o siste-ma colinérgico também está presente nesta região, consequen-temente torna-se difícil analisar os resultados (Morgane e Stern, 1974).

#### 1.4 A Privação de Sono Paradoxal

Uma das primeiras experiências sobre privação de sono, de que se tem registro, foi realizada por Manaceine em 1894 (cit. in Vimont-Vicary et al., 1966).

Entretanto, somente com a evolução das técnicas experimentais é que se pôde demonstrar que a privação de sono prolongada traz como consequências não só alterações com

portamentais, mas também fisiológicas.

Em 1960, Dement mostrou que se o homem fosse privado da fase de sono que geralmente vem acompanhada de sonho, assim que lhe era permitido dormir ele compensava esta privação. Jouvet et al. (1963) encontrou o mesmo fenômeno em gatos pontinos crônicos. Isto significa que mesmo os animais sem córtex cerebral sentem necessidade de dormir o sono paradoxal.

As lesões da formação reticular pontina que suprimem o sono paradoxal no gato, fazem aparecer problemas de comportamento de tipo alucinatório, como já foi descrito na página 34 (Jouvet, 1962, 1965).

Diversos pesquisadores têm documentado a ocorrência periódica do sono REM ou paradoxal tanto no homem como nos animais.

A privação seletiva deste estado tem sido efetuada: no homem (Dement, 1960; Hoedmaker et al., 1964; Kales, 1964; Dement, 1965 e 1967; Sampson, 1966; Clemes e Dement, 1967; Kuh et al., 1968); no gato (Jouvet et al., 1964; Vimont Vicary, 1966); no coelho (Khazant et al., 1966); e no rato (Michel et al., 1961; Swisher, 1962; Hall, 1963; Roldán et al., 1963; Brugge, 1965; Soulairac et al., 1965; Wurtz, 1965; Bowers et al., 1966; Morden, 1967; Pujol et al., 1968a,b; Hery et al., 1970).

Nos seres humanos a privação seletiva do sono REM é realizada registrando-se o EEG, os movimentos dos olhos e

o EMG durante toda a noite, acordando-se a pessoa no início de cada período de sono REM (Dement, 1960; Hoedmaker, 1964; Dement, 1965; Sampson, 1966; Clèmes e Dement, 1967).

Este procedimento é repetido durante várias noites consecutivas, sendo necessário que o experimentador esteja atento para acordar a pessoa cada vez que o registro EEG começa a dar sinais de que está-se iniciando uma fase de sono paradoxal. Devem ser tomadas precauções para que a pessoa não durma durante o dia.

Esta técnica apresenta ótimos resultados mas torna-se dispendiosa porque necessita de registro poligráfico contínuo durante todas as noites.

Jouvet et al. (1964) desenvolveram um método mais prático e mais econômico para privar animais de sono paradoxal. O animal é mantido sobre um pedestal no centro de um tanque com água durante as 24 horas do dia. A água e o alimento ficam disponíveis todo o tempo.

Vários pesquisadores (Jouvet et al., 1964; Vimont-Vicary et al., 1966; Bowers et al., 1966; Morden, et al., 1967) já verificaram através de registros poligráficos, concomitantes com a situação de privação no pedestal, se havia ocorrência de REM. O resultado foi negativo; o método realmente é válido.

Vimont-Vicary et al. (1966) assinalaram diversos aspectos característicos da situação de privação de sono paradoxal, no gato:

1. Durante a privação seletiva de sono paradoxal surge uma "necessidade de sono paradoxal" caracterizada pela



diminuição progressiva dos intervalos entre os períodos de REM.

2. Após uma semana de privação surgem algumas alterações do comportamento, tais como: sonolência, hipotonia muscular, taquicardia e excitação sexual.

3. Durante o período de recuperação ocorre a compensação (rebound) da quantidade de sono REM. Este aumento é acompanhado de exacerbação dos fenômenos fásicos e não passa de 60% do tempo de sono nas primeiras seis horas. Ele ocorre periodicamente e perfaz uma duração total igual à metade do tempo de privação. Assim que o sono paradoxal volta ao normal o ritmo cardíaco também se normaliza.

4. Após a privação total de sono não ocorre a compensação de sono REM, mas sim um aumento relativo de sono de ondas lentas.

Nos seres humanos a privação de sono REM tem sido objeto de estudo de diversos pesquisadores. A maioria deles relata que após algumas noites de privação de sono REM surgem distúrbios transitórios de atenção, percepção, memória e, em alguns casos, até de pensamento (Kales, 1964; Sampson, 1966; Cledes, 1967).

#### Efeito da Privação de Sono Paradoxal Sobre os Neurotransmissores

Desde que ficou demonstrado que os neurônios serotoninérgicos têm um importante papel nos mecanismos de sono, os pesquisadores vêm tentando verificar que alterações ocor-

rem na 5-HT cerebral após a privação de sono paradoxal.

Pujol et al. (1968) verificaram que durante a privação de sono REM ocorria uma aceleração da utilização da 5-HT no tronco cerebral. Hery et al. (1970) encontraram que após 96 horas de privação de sono paradoxal houve um aumento da formação e utilização da serotonina nos animais tratados com [ $^3\text{H}$ ] triptofano. Eles sugeriram que o turnover aumentado de serotonina nos animais privados de sono REM parece estar relacionado à impossibilidade de deflagrar o sono paradoxal.

A noradrenalina também tem sido relacionada à privação de sono REM. Pujol et al. (1968b; Hery et al., 1970), examinaram as modificações do turnover de Nor no sistema nervoso central de ratos durante o período de privação de sono paradoxal e na fase de compensação. Foi encontrado que um aumento pronunciado do turnover de Nor está associado ao aumento de sono paradoxal durante o período de recuperação. Este efeito foi visível principalmente no mesencéfalo e tronco cerebral.

Esta experiência explica o fato de alguns neurônios do tegmento pontino, que contém Nor, serem necessários para a ocorrência normal do sono paradoxal (Jouvet e Delorme, 1965).

Entretanto, deve ser mencionado que os autores destas pesquisas não tiveram possibilidade de saber se o aumento da Nor foi devido à privação de sono paradoxal ou à situação

de privação que é bastante estressante. Gordon et al. (1966), Thierry et al. (1968), Hery et al. (1970), Radulovački (1973), Palkovits, Brownstein, Kiser, Saavedra e Kopin (1976), Thoa, Tizabi e Jacobowitz (1976), Saito, Morita, Miyazaki e Takagi (1976), Korf (1976), Telegy e Vermes (1976), verificaram que a situação de stress físico aumenta o turnover das aminas biogênicas.

Quanto ao efeito da privação de sono paradoxal sobre a acetilcolina (Ach), Bowers et al. (1966) privaram ratos durante 96 horas e mostraram que ocorreu uma queda da Ach no telencéfalo embora não ocorressem alterações no diencéfalo e tronco cerebral. Para verificar se este resultado havia sofrido influência da situação estressante mais dois grupos foram usados como controles. No primeiro grupo os animais eram mantidos sob restrição de movimentos e no segundo eram submetidos à experiência de 24 horas numa roda de atividade, continuamente em movimento. Nenhum dos dois procedimentos levou a mudanças regionais nos valores de acetilcolina.

## 2. A RELAÇÃO ENTRE SONO E APRENDIZAGEM

### 2.1 Aprendizagem e Memória

O principal problema em relação aos efeitos de substâncias farmacológicas sobre a aprendizagem e a memória é distinguir se estes efeitos atingem a aprendizagem ou o desempenho (Hull, 1943; Bandura, 1969; Hartmann, 1970; Hilgard e Marquis, 1971).

O termo aprendizagem, neste trabalho, refere-se à mudança permanente no comportamento, introduzida através da prática, e exteriorizada na situação experimental específica. Isto implica em modificação da atividade mental, ou seja, na memorização.

Por desempenho compreende-se a transformação da aprendizagem na conduta. O desempenho é influenciado por fatores físicos, fadiga e mudanças na motivação que de forma alguma interferem na capacidade de aprender (Hull, 1943; Hartmann, 1970; Hilgard e Marquis, 1971).

Embora a aprendizagem seja inferida do desempenho ela não está sempre evidente nos registros do desempenho.

Frequentemente, o problema da definição de quais mudanças no comportamento devem ser consideradas como evidências de aprendizagem é solucionado oferecendo-se uma definição operacional na qual o termo aprendizagem é definido por um conjunto de operações (Mc Gaugh, 1965).

Problema idêntico existe em relação à memória. De vem ser discriminados os efeitos da substância sobre a memorização dos outros efeitos colaterais da substância sobre a atenção, a percepção e a habilidade motora.

Geralmente, as pesquisas que tentam verificar a influência de determinada substância sobre o comportamento fo calizam ou questões farmacológicas ou psicológicas. A maioria delas usa técnicas de condicionamento operante focalizando questões farmacológicas. Os efeitos das várias substân - cias podem ser avaliadas pelo estudo das mudanças na taxa e no padrão de respostas em relação às variáveis no esquema de reforçamento. Geralmente os animais são pré-treinados no esquema de reforçamento simples e só depois que sua taxa de resposta ficou bem estabelecida é que se introduz o fármaco. Conseqüentemente, os resultados não são informativos do proceso de aquisição já que é o desempenho e não a aprendiza - gem que está sendo enfatizado (Mc Gaugh, 1965).

Justamente procurando não repetir o mesmo procedimento é que se tentou focalizar os princípios psicológicos e psicofisiológicos ao estabelecer a aquisição e a extinção como critérios de aprendizagem.

## 2.2 A Influência do Sono Paradoxal Sobre a Aprendizagem

O sono paradoxal parece estar relacionado à retenção da aprendizagem. Lucero (1970) constatou, em ratos, aumento de sono paradoxal nas três horas subsequentes à aprendizagem num labirinto complexo.

Hennevin, Leconte e Bloch (1971) encontraram, também no rato, um aumento de sono paradoxal durante a primeira meia-hora de sono consecutivo a cada sessão diária do condicionamento de evitação.

Smith, Kitahama, Valatx e Jouvét (1972) observaram o mesmo resultado em camundongos, durante aprendizagem no labirinto.

Leconte, Hennevin e Bloch (1975) observaram que o melhor período para memorização de um condicionamento de evitação foi entre 60-90 min após a sessão. Neste momento a quantidade de sono REM estava aumentada.

Existe outra teoria entretanto que hipotetiza que a atividade cognitiva do sono REM interfere com a consolidação da memória. Esta teoria também tem encontrado adeptos entre os pesquisadores. Barrett e Ekstrand (1972) realizaram um experimento sobre retenção de pares associados de palavras e

mostraram que a vigília e o período de sono REM interferem com a retenção. Hockey et al. (1972) realizaram experimento semelhante e encontraram resultados concordantes com esta hipótese.

Entretanto críticas a estes trabalhos lembram que existe uma hipótese de que o sono REM contribui para a adaptação psicodinâmica. Isto significa que o sono REM pode interferir com a retenção de material impessoal, mas pode facilitar a retenção (através da elaboração simbólica) de material com significado pessoal.

De qualquer forma, todas estas teorias ainda não estão comprovadas e portanto ainda deverão ser objeto de estudos.

#### Privação de Sono REM e Aprendizagem

Relativamente, poucas experiências têm sido realizadas para verificar a influência do sono REM sobre a aprendizagem, privando-se o animal antes da sessão de aprendizagem. Isto ocorre justamente porque é difícil interpretar os resultados obtidos, uma vez que este procedimento provoca modificações que abrangem várias esferas do comportamento do animal.

Joy e Prinz (1969) modificaram o ambiente de ratos, restringindo seu comportamento através da utilização da técnica da psicina. Verificaram que não houve alteração significativa da aquisição e consolidação da resposta condicionada de evitação. Porém, neste experimento, os animais começaram a

receber o treinamento de aquisição 24 horas após o início da restrição de movimentos e de sono REM. No primeiro dia foram submetidos a duas sessões de condicionamento e, nos dias subsequentes até o oitavo, receberam uma sessão por dia. Neste experimento fica difícil verificar a influência da privação de sono REM sobre a aquisição da resposta condicionada uma vez que os animais tiveram suas duas primeiras sessões de condicionamento quando ainda era muito pequeno o período de privação de sono REM e as modificações de comportamento não podiam ser evidenciadas.

Stern (1971) privou ratos de sono paradoxal durante cinco dias e verificou a aquisição de três tarefas: evitação passiva, evitação ativa e pressão da barra. Concluiu que a privação de sono REM produz mudanças comportamentais bem marcantes e que os animais mostraram dificuldade de aprendizagem.

Hartmann e Stern (1972), após submeterem ratos à privação de sono REM, compararam sua capacidade de aprender a evitar choques elétricos com a capacidade dos ratos normais. Verificaram, então, que os primeiros necessitaram de maior número de tentativas para alcançar o critério de aprendizagem.

Kitahama, Valatx e Jouvét (1976) observaram a aprendizagem de ratos no labirinto em Y, após um período de privação de sono REM. Em relação ao grupo controle, o grupo experimental apresentou lentificação do processo de aprendi-



gem.

### As Monoaminas Cerebrais e a Aprendizagem

O envolvimento das monoaminas cerebrais com a aprendizagem já vem sendo pesquisado há alguns anos.

Stein (1965, 1967) apresentou evidências de que a Nor está envolvida com um sistema de recompensa que atuaria principalmente através do feixe medial do prosencéfalo.

Em 1970, Hartmann publicou um trabalho no qual propunha que a função do sono REM era restaurar a Nor cerebral sinápticamente ativa e manter o funcionamento dos sistemas cerebrais dependentes da Nor. Estes sistemas seriam funções e comportamentos, tais como:

- a motivação ou aumento de "energia"
- desempenho psicomotor
- aprendizagem de coisas novas
- passagem da memória de curto para longo prazo
- vigília ou atenção dirigida
- sistema de recompensa.

Em relação a cada uma destas funções foram citados trabalhos que evidenciavam o papel da Nor na aprendizagem e no desempenho.

Hartmann e Stern (1972) tentaram verificar se a L-Dopa revertia a dificuldade de aprendizagem produzida pela privação de sono REM. Baseavam-se na hipótese de que esta alteração era resultante de déficit no funcionamento das ca-

tecolaminas centrais ou na sua disponibilidade e que um aumento nesta disponibilidade reverteria o déficit de aprendizagem. Realmente, a L-Dopa reverteu a deficiência na aquisição do condicionamento de evitação em seguida à privação de sono REM.

Depois que Arbuthnott, Crow e Spear (1970, cit. in Anlezark, Crow e Greenway, 1973) observaram que o comportamento de auto-estimulação elétrica podia ser eliciado com eletródios implantados junto ao locus coeruleus, Crow e Arbuthnott, (1972) hipotetizaram que os terminais noradrenérgicos no córtex funcionariam como um sistema de reforçamento. Portanto, o locus coeruleus estaria envolvido no mecanismo fisiológico da aprendizagem.

Tentando verificar esta hipótese Anlezark et al. (1973) realizaram uma ablação bilateral do locus coeruleus de ratos e depois os submeteram à situação de aprendizagem em labirinto. Diferindo dos animais usados como controle, os ratos lesados não conseguiram aprender. Os pesquisadores concluíram: (1) que a inervação noradrenérgica do córtex cerebaal é necessária para que ocorra o processo de aprendizagem; (2) que o sistema neural contendo noradrenalina sobe do locus coeruleus e funciona como um sistema de reforçamento que age em função dos resultados das atividades motoras que foram bem sucedidas, assegurando que estes comportamentos foram aprendidos.

Iversen e Iversen (1974) ao referirem-se à ação dos neurotransmissores sobre o comportamento condicionado mostra que em vários estudos independentes foi observado que "interrupções do sistema noradrenérgico no cérebro impede tanto os comportamentos espontâneo como o aprendido". Em apoio a esta afirmação faz referência aos trabalhos de Levy e Seiden (1972) e Sparber e Tilson (1972). Estes pesquisadores concluíram em suas pesquisas que o comportamento de apertar a barra está normalmente associado com o aumento do turnover de Nor no cérebro.

Também a acetilcolina parece estar envolvida com a aprendizagem. Carlton (1963) propôs uma teoria geral de que a Ach participa da inibição comportamental. Isto significa que se o animal é treinado para tarefas que a resposta requer discriminação, substâncias anticolinérgicas abolem tal inibição e ele responde quando não deve. Esta hipótese foi comprovada por vários pesquisadores.

Em 1967 Carlton apresentou evidências do estrito paralelismo entre os efeitos da escopolamina e as lesões do hipocampo. Os dois procedimentos causavam, segundo ele: aumento da resposta ao reforço com luz, lentificação da extinção, deficiência do desempenho no condicionamento operante, lenta aquisição de aprendizagem no labirinto, reduzida supressão de resposta devida ao choque e melhora da aquisição da evitação ao choque.

Deutsch (1966) injetou intracerebralmente, em ratos, uma substância anticolinesterase, o DFP (di-isopropil fluorofosfato) e produziu amnésia temporária para as aprendizagens mais antigas. Deutsch e Lutzky (1967) mostraram que quando um hábito está quase esquecido sua memória é avisada com o tratamento pela DFP.

### 3. MÉTODO

#### 3.1 Sujeitos

Um aspecto que deve ser lembrado, e que se não invalida pelo menos torna o resultado menos fidedigno é o uso de animais de espécies diferentes ou mesmo de várias linhas na realização de uma pesquisa.

Todos os ratos usados durante esta pesquisa são isogênicos, isto é, pertencem à mesma linhagem gênica. Este fato possibilita uma maior confiabilidade nos resultados obtidos.

Foram sujeitos da pesquisa 40 ratos, de sexo feminino, AM<sub>2</sub>/TOR pesando aproximadamente 150-200 gr. e com 90 dias de idade. Todos os animais, pertencem a uma linhagem isogênica criada e desenvolvida pelo Professor Silvio Thales Torres, no Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense.

#### 3.2 Material

Para as sessões de condicionamento operante foi utilizada uma caixa de Skinner padrão, fabricada pela companhia Lehigh Valley Electronics.

A privação de sono paradoxal foi efetuada em reciipientes cilíndricos de 23 cm de diâmetro por 28 cm de altura. O pedestal situado no meio do recipiente media 5 cm de diâmetro e 7 cm de altura.

A substância injetada nos animais dos grupos B e D foi o DL-triptofano fornecido pelo professor Hoched Seba do Instituto Vital Brasil. Cada vez que ia ser aplicada, a substância era diluída em óleo mineral (Nujol (M.R.)) fabricado pela Indústria Química e Farmacêutica Schering S.A.. O mesmo óleo foi usado para recobrir a água da piscina a fim de evitar que os animais a bebesses.

### 3.3 Procedimento

Como os animais da linhagem AM<sub>2</sub>/TOR vinham sendo utilizados apenas para pesquisas imunológicas, não havendo nenhum estudo anterior sobre seu comportamento, foi necessário determinar todas as características comportamentais importantes para um trabalho sobre aprendizagem. A primeira etapa foi a determinação da linha base no seu condicionamento. Depois, foi preciso usar um grupo piloto que mostrasse o desempenho destes animais na situação experimental da pesquisa. Desta forma foram estabelecidos:

- a taxa de reforço necessária para que o animal fosse considerado condicionado;
- o intervalo ótimo entre o condicionamento e a extinção;
- quantos dias cada animal poderia ser submetido à privação de sono REM até o ponto de demonstrar efeitos desta privação, mas ainda com capacidade de permanecer na caixa de Skinner motivado em beber água;
- qual a dose de Triptofano a ser utilizada;
- quanto tempo após a administração de Triptofano a dose atinge sua absorção máxima, para que o animal possa ser usado na situação de aprendizagem.

Depois que todos estes parâmetros foram determinados, as 40 fêmeas foram divididas em quatro grupos de 10 animais (Grupos A, B, C e D).

Com exceção do grupo A - grupo controle - os outros três foram submetidos ou à privação de sono REM ou à

administração de DL-TP ou aos dois procedimentos. Por conseguinte os quatro grupos ficaram assim organizados:

Grupo A - Sem tratamento experimental;

Grupo B - Sem privação de sono REM mas com administração de Triptofano;

Grupo C - Com privação de sono REM e sem administração de Triptofano;

Grupo D - Com privação de sono REM e com administração de Triptofano (Tabela 1, p. 57).

Após o tratamento cada animal foi colocado na caixa de Skinner para uma sessão de condicionamento. Como o reforço era a água, 48 horas antes da sessão eles eram privados bebê-la.

O esquema escolhido para o condicionamento foi o de reforço contínuo. O animal era recompensado, sempre com a mesma magnitude, cada vez que pressionava a barra. Agiu-se desta forma para que a taxa de extinção não fosse afetada (Eckert, 1973).

Assim que o animal era colocado na caixa seguia-se um período de modelagem em que o experimentador intervinha recompensando-o sempre que se aproximava da barra. Depois que o animal associava a barra à água, pressionando a barra e bebendo a água três vezes seguida, o experimentador ligava o automático e deixava que ele desse 150 respostas. Para isso o rato tinha todo o tempo disponível, contanto que não fi

casasse sem dar nenhuma resposta num período de 15 min. Se isso acontecesse, seria retirado da caixa e posteriormente submetido a uma segunda sessão. Na presente experiência nenhum dos animais necessitou desta segunda sessão.

Foi a partir da experiência com o grupo piloto, que ficou estabelecido que cada animal seria considerado como tendo aprendido a associar a barra à água se desse 150 respostas. Não era de interesse do pesquisador verificar a intensidade do reforçamento mas sim a capacidade de aquisição da aprendizagem.

Além disso, a sessão de extinção, por causa da escashez do tempo, deveria ser levada a efeito 10 dias após a aquisição. Portanto, não era necessário reforçar demais o comportamento do animal já que a extinção ocorreria após um breve intervalo de tempo.

Antes da sessão de extinção os animais dos quatro grupos eram submetidos ao mesmo procedimento pelo qual haviam passado antes da sessão de aquisição do condicionamento. Isto significa que o grupo A apenas ficou em privação de água por 48 hs. O grupo B ficou em privação de água e recebeu injeção intraperitoneal de DL-Triptofano (50mg/kg) três horas antes da sessão. O grupo C ficou em privação de água e de sono REM, e o grupo D ficou em privação de água, de sono REM e recebeu DL-TP.

A sessão de extinção consistia em deixar o animal na mesma caixa em que havia sido condicionado, porém sem re-



ceber reforço. Ele ficava lá até que não apertasse a barra, durante um período de 15 min.

Foi uma preocupação do pesquisador evitar influências de ritmo biológico e ambiental e portanto, todos os animais tiveram suas sessões de aquisição e extinção entre 10-15 horas.

O procedimento utilizado para efetuar a privação de sono paradoxal baseou-se em experiência com o grupo piloto. Verificou-se que se os animais eram privados de sono REM por um período de tempo superior a três dias (72 horas), adormeciam assim que eram colocados na caixa de Skinner para a sessão de condicionamento.

Em 1967, Morden et al. publicaram um trabalho em que comparavam o comportamento e o EEG de grupos de ratos privados de sono REM durante 3 e 6 dias. Ficou evidenciado que com apenas 72 horas de privação os ratos apresentavam a fase de compensação e o tremor característicos dos animais em privação de sono REM.

Levando em consideração estes fatos, os animais dos grupos B e D foram privados de sono REM durante 72 horas.

Para proceder à privação de sono REM utilizou-se a técnica da piscina, por ser eficaz, de simples execução e por estar sendo usada pela maioria dos pesquisadores que trabalham com privação de sono REM (Vimont-Vicary et al., 1966; Morden et al., 1967; Pujol et al., 1968; Hery et al., 1970; Stern, 1971; Hartmann e Stern, 1972).

O animal era mantido por 72 horas sobre um pedestal no meio de uma piscina cheia de água até 1 cm abaixo da borda do pedestal. A comida ficava disponível todo o tempo, mas a água de beber só era colocada à sua disposição durante as primeiras 24 horas. Após este espaço de tempo era retirada para que o rato ficasse em privação de água até a hora do condicionamento.

A fim de que ele não bebesse a água da piscina esta era recoberta com uma fina camada de óleo mineral (Nujol (M.R.)). Este óleo é inócuo, ou, pelo menos que se tenha conhecimento, não traz nenhuma consequência indesejável para os animais. Realmente, pôde-se constatar que os animais do grupo piloto não bebiam a água da piscina misturada com óleo pois realmente mostravam, na hora do condicionamento, o comportamento de um animal com sede.

Os animais do grupo B e D receberam injeção intraperitoneal, de 50 mg por kilo de peso, de DL-Triptofano (DL-TP), três horas antes do início da sessão de aquisição e de extinção da aprendizagem.

### 3.4 Hipóteses

Uma vez que as evidências, já anteriormente citadas, mostram que a aprendizagem é alterada em situações em que o animal é privado de sono REM, e que esta privação modifica a taxa de serotonina cerebral, tentou-se verificar a influência desta privação e da injeção de triptofano sobre o comportamento.

A hipótese principal era de que haveria diferença no condicionamento dos animais do grupo controle A e dos grupos experimentais: B (injetado com TP); C (privado de sono REM) e D (privado de sono REM e injetado com TP).

$$H_1: A \neq B \neq C \neq D$$

Tabela 1

Tratamentos Experimentais a que Foram Submetidos  
Os Quatro Grupos Que Compõem a Pesquisa

		TRIPTOFANO	
		SEM	COM
PRIVAÇÃO DE SONO REM	SEM	A	B
	COM	C	D

A variável dependente foi o condicionamento operante e os parâmetros utilizados na sua quantificação foram: o índice de reforço, o índice de respostas, o índice de tempo, a latência para achar água, a latência para associar a barra à água, o tempo gasto para dar as 150 respostas e a taxa de extinção.

O modelo utilizado, no planejamento experimental, foi um modelo CRD em que as variáveis independentes foram o tratamento com triptofano e a privação de sono REM:

4. RESULTADOS

Os valores numéricos das análises encontram-se nas tabelas de 2 a 11.

Na verificação da significância dos resultados obtidos foram utilizadas as seguintes técnicas estatísticas: Análise da Variância, Teste de Duncan e t de Student.

O primeiro parâmetro testado foi a latência para o animal encontrar a água após ser colocado na caixa de Skinner. Através da análise da variância encontrou-se um  $F = 3,54$ , com graus de liberdade 3/36, significativa a nível de  $p < 0,05$ .

Tabela 2

Análise da Variância da Latência para Encontrar a Água

Fonte	SQ	gl	MQ	F
Entre os tratamentos	4938,08	3	1646,03	3,54
Erro	16754,90	36	465,41	
Total	21692,98	39		

\*  $p < 0,05$

Entretanto, o teste de Duncan mostrou que apenas o grupo D diferiu significativamente do grupo controle na latência para achar a água. A diferença  $\bar{X}_D - \bar{X}_A$  (amplitude 2 na ordenação das médias) foi 30,60; como este valor é superior a 19,69 (valor crítico para  $A_2$ ) rejeitou-se a hipótese nula de igualdade entre as médias.

Tabela 3

Teste de Duncan da Latência Para Encontrar a Água

Médias	$X_A$	$X_C$	$X_B$	$X_D$	Amplitudes Mínimas Significantes
5,20	—	10,00	10,50	30,60*	$A_2 = 19,69$
15,20		—	0,50	20,60	$A_3 = 22,84$
15,70			—	20,10	$A_4 = 21,35$

\*  $p < 0,05$ 

Quanto à latência para associar a barra à água o resultado foi:  $F = 12,30$ , significativa a nível de  $p < 0,01$ .

Tabela 4

Análise da Variância da Latência Para Associar a Barra a Água

Fonte	SQ	gl	MQ	F
Entre os tratamentos	28558,08	3	9519,36	12,30
Erro	27851,30	36	773,65	
Total	56409,38	39		

\*  $p < 0,01$ 

O teste de Duncan evidenciou diferenças entre os grupos C - A; D - A e C - B. A diferença entre  $\bar{X}_C - \bar{X}_A$  foi 71,00; entre  $\bar{X}_D - \bar{X}_A$ , foi 43,60 e o valor crítico para  $A_2 = 34,22$ . Portanto a hipótese de diferença entre os grupos foi aceita. A diferença entre  $\bar{X}_C - \bar{X}_B$  foi 46,10 e o valor crítico

co para  $A_3 = 35,67$ . Esta diferença também foi significativa a nível de  $p < 0,01$ .

Tabela 5

Teste de Duncan da Latência Para Associar a Barra à Água

Médias	$X_A$ 20,00	$X_B$ 44,90	$X_D$ 63,60	$X_C$ 91,00	Amplitudes Mínimas Significantes
20,00	—	24,90	43,60*	71,00*	$A_2 = 34,22$
44,91		—	18,70	46,10*	$A_3 = 35,69$
63,60			—	27,40	$A_4 = 36,67$

\*  $p < 0,01$

O dado bruto da quantidade de reforços que cada animal recebeu foi transformado em índice de reforço a fim de que pudesse ser aplicado um tratamento estatístico.

$$\text{Índice de reforço (I ref)} = \frac{\text{reforço experimental}}{\text{reforço controle}}$$

Reforço experimental é a quantidade de reforços de cada animal nos grupos experimentais. O reforço controle é a média do grupo controle.

Procedimento idêntico foi utilizado para calcular o índice de tempo (IT), e o índice de respostas do animal durante a modelagem (IR).

Utilizando-se o índice de reforço realizou-se a análise da variância entre os quatro grupos. O  $F = 4.23$  foi significativa a nível de  $p < 0,05$ .

Tabela 6

## Análise da Variância do Índice de Reforço

Fonte	SQ	gl	MQ	F
Entre os tratamentos	610,35	3	203,45	4,32*
Erro	1732,57	36	48,13	
Total	2342,93	39		

\*p &lt; 0,05

No teste de Duncan foram significantes, (p < 0,05) as diferenças entre os grupos:  $\bar{X}_C - \bar{X}_D = 10,78$ ,  $\bar{X}_A - \bar{X}_D = 6,43$  (valor crítico = 6,29) e  $\bar{X}_C - \bar{X}_B = 6,76$  (valor crítico = 6,62).

Tabela 7

## Teste de Duncan do Índice de Reforço

Médias	$\bar{X}_D$	$\bar{X}_B$	$\bar{X}_A$	$\bar{X}_C$	Amplitudes Mínimas Significantes
5,96	5,96	9,98	12,39	16,74	$A_2 = 6,29$
9,98	—	9,98	12,39	16,74	$A_3 = 6,62$
12,39	—	—	12,39	16,74	$A_4 = 6,82$

\*p &lt; 0,05

A análise da variância do índice de respostas não deu resultado significativo (F = 2,11).

Tabela 8  
Análise da Variância do Índice de Respostas

Fonte	SQ	gl	MQ	F
Entre os tratamentos	1415,91	3	471,97	2,11
Erro	8070,85	36	224,19	
Total	9486,76	39		

Entretanto no teste de Duncan os grupos B e C diferiram significativamente ( $p < 0,05$ ) do grupo controle (a). A diferença entre  $\bar{X}_B - \bar{X}_A$  foi de 11,55 e entre  $\bar{X}_C - \bar{X}_A$  foi 11,41. A amplitude mínima significativa para estas diferenças foi 9,64.

Tabela 9  
Teste de Duncan do Índice de Respostas

Médias	$\bar{X}_D$	$\bar{X}_A$	$\bar{X}_C$	$\bar{X}_B$	Amplitudes Mínimas Significantes
9,14	—	0,81	12,22	12,36	$A_2 = 13,69$
9,95		—	11,41*	11,55 <sup>Q</sup>	$A_3 = 9,64$
21,36			—	0,14	$A_4 = 10,10$

\*  $p < 0,05$



O F obtido para o índice de tempo foi igual a 12,81 (p < 0,01).

Tabela 10  
Análise da Variância do Índice de Tempo

Fonte	SQ	gl	MQ	F
Entre os tratamentos	3645,33	3	1215,11	12,81*
Erro	3414,70	36	94,85	
Total	7060,04	39		

\* p < 0,01

O teste de diferença entre os grupos assinalou que os grupos D e C diferiram significativamente do grupo controle e que o grupo C diferiu de B.  $\bar{X}_C - \bar{X}_A = 25,71$  e  $\bar{X}_D - \bar{X}_A = 16,97$  (valor crítico 11,97) e  $\bar{X}_C - \bar{X}_B = 16,99$  (valor crítico 12,49).

Tabela 11  
Teste de Duncan do Índice de Tempo

Médias	$\bar{X}_A$ 9,94	$\bar{X}_B$ 18,66	$\bar{X}_D$ 26,91	$\bar{X}_C$ 35,65	Amplitudes Mínimas Significantes
9,94	—	8,72	16,97*	25,71*	$A_2 = 11,97$
18,66		—	8,25	16,99*	$A_3 = 12,49$
26,91			—	8,74	$A_4 = 12,83$

\* p < 0,01

Utilizou-se um teste t de Student para verificar se, entre os grupos A e B, houve diferença significativa no tempo gasto para dar as 150 respostas. De acordo com o resultado a diferença não foi significativa.

O mesmo procedimento estatístico testou a signifi  
cância da diferença na taxa de extinção dos grupos A e B. No  
vamente o resultado não foi significativo.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos com esta pesquisa evidenciaram o fato de que ratos com 72 horas de privação de sono REM e aqueles que além de permanecerem em privação receberam uma dose de 50mg/kg de triptofano não conseguiram aprender a apertar a barra para receber água. Apenas os sujeitos do grupo A (controle) e B (DL-TP) foram condicionados e depois tiveram este comportamento extinto.

Entretanto, apesar de as diferenças entre os grupos C e D não terem sido estatisticamente significativas pode-se verificar uma disparidade no comportamento dos dois grupos. O grupo D diferiu significativamente do grupo controle quanto a: latência para achar água, latência para associar a barra à água, índice de reforço e índice de tempo. O grupo C diferiu em relação à latência para associar a barra à água, índice de respostas e índice de tempo. Isto significa que o grupo C, ao contrário do D, achou a água rapidamente e recebeu o mesmo número de reforços do grupo A.

Uma avaliação qualitativa do comportamento dos animais durante a sessão experimental indicou que os animais do grupo D mostravam-se interessados pelo meio ambiente, explorando-o assim que eram colocados na caixa de Skinner, mas deixando de fazê-lo se nenhum estímulo novo lhes era oferecido. Além disso, apresentavam um comportamento bastante específico. Após descobrirem a água eles não procuravam atuar sobre o meio para obtê-la como faziam os sujeitos do

grupo controle e do grupo C. Na maioria das vezes paravam quietos junto ao bebedouro à espera da recompensa, ou então permaneciam vários minutos mordendo ou lambendo a região do bebedouro. Se não eram recompensados saíam de perto da água e iam explorar a caixa, dormir ou coçar-se. Conduta idêntica foi observada no grupo B (injetado com DL-TP), embora em menor grau.

A substância farmacológica introduzida neste animais mostrou que apenas o aumento da serotonina cerebral não é condição suficiente para reverter os efeitos da privação de sono REM.

O grupo C precisou de maior número de reforços e tempo de modelagem do que os ratos do grupo B. Eles descobriam a água com facilidade, mas demoravam a associá-la com a barra. A esta conduta se deve o elevado índice de reforços deste grupo em relação ao grupo B.

Em comparação ao grupo D, o grupo da privação de sono REM só diferiu do controle quanto ao índice de reforço, índice de respostas e latência para achar a água. O que significa que estes ratos encontraram a água e tiveram o mesmo número de reforços do grupo controle. Eles chegaram a presionar a barra e a beber água logo em seguida, por diversas vezes. Porém a impressão subjetiva do pesquisador foi que eles não conseguiram estabelecer ligações entre os indícios ambientais. Mesmo quando chegavam a associar a barra à água se andassem um pouco pela caixa, quando voltavam ao bebedouu

ro não eram capazes de demonstrar que haviam memorizado a relação barra - água. A modelagem tinha então que ser novamente iniciada. Esta atuação foi constante nos 10 animais que constituíam o grupo. Apenas dois chegaram a ser condicionados. Os outros mantinham esta sequência de comportamento até dormirem, depois de um período de aproximadamente 90 min dentro da caixa.

O grupo B diferiu do controle apenas quanto ao índice de respostas que foi significativamente maior para o primeiro grupo. Observando-se o desempenho destes animais, verificou-se que foi característica geral do grupo uma estereotipia do comportamento de lambar e morder o bebedouro. Estes ratos mantinham esta atividade durante minutos, com grande frequência.

A tentativa de avaliar o papel dos neurotransmissores sobre o sono REM e sobre a aprendizagem implica na consideração de problemas básicos tais como a manipulação da sua atividade e a medida das mudanças correlatas ao comportamento.

Infelizmente, a maior parte das substâncias utilizadas para tentar modificar o nível dos transmissores do S.N.C. não atua de forma tão simples que os efeitos possam ser observados logo após a injeção. Existem duas razões fundamentais para que isto não aconteça: a barreira hemato-encefálica que impede a passagem de muitas substâncias e a rapidez de metabolização.

No caso específico da serotonina foi administrado o DL-TP porque já há comprovação de que este precursor atravessa a barreira hemato-encefálica (Udenfriend et al., 1957).

Outro aspecto que deve ser focalizado é a possibilidade de os efeitos periféricos da substância interferirem no comportamento que se deseja manipular.

Em estudo realizado por Bogdanski (1958) o 5-hi-droxitriptofano em doses de 50-100 mg/kg (i.p.) atuou sobre o comportamento do rato causando excitação, tremores leves e aumento da atividade motora espontânea. No sistema cardiovascular ocorreu uma vasodilatação periférica percebida através do rubor das orelhas e das extremidades. Além disso, as funções excretórias e a motilidade intestinal foram estimuladas. A taxa da respiração elevou-se e produziu-se apnéia.

Johnson, Kim e Boukma (1968), Van Den Driesche, Allain e Eben-Moussi (1968) observaram que 5-HTP em altas doses induziu em ratos piloereção, aumento da atividade motora incluindo andar em roda e movimento de recuo, tremores, contorsão das patas posteriores e taquipnéia.

Neste trabalho quase todas estas reações foram observadas. A única exceção foi o aumento da motilidade intestinal. Em condições normais, ratos colocados nas caixas de Skinner para condicionamento defecam muito. Observou-se que os animais dos grupos B e D quase não o fizeram. Foi notado também um comportamento de encurvamento do dorso bastan-

te pronunciado.

A dose de 50 mg por kilograma de peso foi escolhida com base em trabalhos anteriores que a consideravam uma dose intermediária, nem alta, nem baixa.

Não era objeto desta pesquisa verificar o efeito farmacológico da substância, mas sim aumentar a taxa de serotonina cerebral, pela administração do DL-TP, de modo a quase normalizá-la.

Conforme já foi mencionado no capítulo Aprendizagem e Sono Paradoxal, a Nor e a Ach parecem estar realmente envolvidas com o processo de aprendizagem. Somente para a 5-HT é que não se conseguiu ainda mostrar nenhuma implicação, porém alguns aspectos não podem ser esquecidos:

a) os três sistemas - adrenérgico, colinérgico e serotoninérgico - funcionam em equilíbrio, determinando não só os ciclos de sono e vigília mas também vários outros processos mentais;

b) a serotonina distribui-se pelo mesencéfalo, diencéfalo e rinencéfalo e estas áreas regulam funções comportamentais e autonômicas. Lesões do hipocampo alteram vários parâmetros de aprendizagem e Carlton (1967) sugeriu que a atividade hipocampal está sob o controle colinérgico. Entretanto, se a 5-HT também está presente nesta área, uma lesão pode danificar também os neurônios que a contêm.

A privação de sono REM diminui a taxa cerebral de 5-HT, de Nor e de Ach e, em consequência, torna-se extremamente difícil avaliar a qual das monoaminas se deve a alteração do comportamento. Tentou-se, nesta pesquisa, restabelecer o nível de 5-HT injetando-se DL-TP, porém é necessário que seja feita uma dosagem das três substâncias para que se possa determinar o nível de implicação de cada uma delas.

Por outro lado, não deve ser esquecido que os sistemas neuronais monoaminérgicos interagem, o que implica em que uma alteração no nível funcional de um deles - no caso o serotoninérgico - tanto para menos (pela privação de sono REM), como para mais (administração de DL-TP), terá repercussão nos outros.

Um outro fator que pode interferir nos resultados obtidos, é o stress que a situação de privação pode provocar. Diversos autores assinalaram que o stress aumenta o turnover não só da serotonina como também das catecolaminas (Welch e Welch, 1968; Radulovacki, 1973; Paoletti, Sirtori e Spano, 1975).

Entretanto, já foi verificado que a privação de sono REM acarreta acentuadas modificações comportamentais que não parecem estar relacionadas aos aspectos não específicos do procedimento de privação (stress, fadiga e imobilidade), como Stern (1971) evidenciou em seu trabalho sobre os efeitos da privação de sono REM sobre a aprendizagem.



Seria válido tentar comparar a aprendizagem de ratos privados de sono paradoxal, através da técnica da piscina, com outros somente submetidos ao stress de imobilização (um pedestal com superfície maior, que permitisse dormir), durante um período de 72 horas, como foi efetuado nesta pesquisa. A dificuldade de aprendizagem posterior à privação de sono REM seria então reafirmada, evidenciando-se também o efeito do stress sobre a aprendizagem.

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que a privação de sono paradoxal por um período de 72 horas realmente dificulta o processo de aprendizagem através do condicionamento operante.

Esta proposição ficou claramente demonstrada atrvés do tempo que os animais levaram para descobrir a água; do tempo de modelagem e do número de respostas necessárias para que se estabelecesse a relação barra-água. A situação experimental deu margem à suposição de que a privação de so no REM interferiu principalmente com a fase de memorização das relações entre os indícios ambientais.

A injeção de DL-TP (50 mg/kg) não chega a reverter os efeitos da privação de sono REM.

Os animais, que além de serem submetidos à privação de sono REM também receberam o DL-TP, diferenciaram-se dos controles em todos os parâmetros. A associação dos dois tratamentos experimentais parece ter agravado a dificuldade de aprendizagem, talvez devido ao efeito hipnogênico do precursor da serotonina. A necessidade de sono poderia ser maior do que qualquer outra necessidade fisiológica.

Da mesma forma, o grupo que apenas foi injetado com triptofano, condicionou-se mas precisou de dar um número maior de respostas antes de memorizar a relação entre a barra e a água.

Este dado leva a questionar o efeito do DL-TP sobre a aprendizagem. Apesar da dose administrada ter sido relativamente pequena, pode ter chegado a causar um desequilíbrio nos sistemas sono-vigília. Entretanto, a atividade locomotora (representada por: exploração da caixa de Skinner, coçar-se, limpar-se) estava aparentemente normal e em nenhum momento durante a sessão de condicionamento os animais adormeceram. Assim, não é possível concluir que foi a ativação do sistema de sono que interferiu com a aprendizagem. Porém, não se pode omitir o fato de que os animais do grupo que apenas foi injetado com triptofano, apresentaram uma deficiência na capacidade de aprender traduzida numa carência de um maior número de respostas durante a modelagem, numa fraca atuação sobre o meio para obter a recompensa e numa estereotipia de comportamento.

Já existem comprovações de que a noradrenalina e a acetilcolina estão envolvidas com a aprendizagem. Resta verificar até que ponto a administração de DL-TP altera o equilíbrio dos sistemas serotoninérgico, catecolaminérgico e colinérgico de forma a interferir com o processo de aprendizagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANLEZARK, G.M., CROW, T.J. and GREENWAY, A.P. Evidence that the Noradrenergic innervation of the cerebral cortex is necessary for learning. The Journal of Physiology, vol. 231(2),119-120,1973.
2. BANDURA, A. Principles of behavior modification. Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, 1969.
3. BARRETT, T.R., EKSTRAND, B.R. Effect of sleep on memory: III. Controlling for time-of-day effects. Journal of Experimental Psychology 96(2):321-327,1972.
4. BATINI, C., MORUZZI, G., PALESTINI, M., ROSSI, G.F. and ZANCHETTI, A. Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: The midpontine pre-trigeminal preparation. Arch. Ital. Biol.,97:1,1959.
5. BATINI, C., FRESSY, J. et COQUERY, J.M. Critères polygraphiques du sommeil lent et du sommeil rapide, p. 156-183, in Le sommeil de nuit normal et pathologique, E.E.G. et Neurophysiologie clinique, Paris, Masson, vol. 2, 1965.
6. BAXTER, D.W. and OLSZEWKI, J. Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. J. Neurophysiol.,18,276-287,1955.
7. BAUMGARTEN, H.G. and SCHLOSSBERGER, H.G. Effects of 5,6-Dihydroxytryptamine on brain monoamine neurons in the rat. In: Barchas, J. and Usdin, E. (Ed.) Serotonin and Behavior. New York: Academic Press, 1973.
8. BERGER, R.J. and OSWALD, I. Effects of sleep deprivation on behavior, subsequent sleep and dreaming. Journal of Mental Sci.,108,457-465,1962.

18. CADILHAC, J., PASSOUANT-FONTAINE, T.H. et PASSOUANT, T. Modification de l'activité de l'hippocampe suivant les divers stades du sommeil spontané chez le chat. Rev. Neurol., 105, 171-186, 1961.
19. CARLI, G. and ZANCHETTI, A. A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. Arch. Ital. Biol., 103, 751-788, 1965.
20. CARLTON, P.L. Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain. Psychological Review, vol. 70, n° 1, 19-30, 1963.
21. \_\_\_\_\_. Cholinergic mechanisms in the control of behavior. Paper presented at the 1967 meeting of A.C.N.P..
22. CHASE, T.N. and MURPHY, D.L. Serotonin and central nervous system function. Annual Review of Pharmacology, 13:181-197, 1973.
23. CLEMES, S.R. and DEMENT, W.C. Effects of REM sleep deprivation on psychological functioning. J. Nerv. Ment. Dis., vol. 144, n° 6, p. 485-491, 1967.
24. CROW, T.J., SPEAR, P.J. and ARBUTHNOTT, G.W. The effects of self-stimulation on learning. Brain Res., 36, 275-287, 1972.
25. DAHLSTROM, A., FUXE, K., OLSON, L. and UNGERSTEDT, U. Ascending systems of catecholamine neurons from the lower brain stem. Acta Physiol. Scand., 62, 485-486, 1962.
26. DAHLSTROM, A. and FUXE, K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. Acta Physiol. Scand., 62, 1-53, 1964.
27. DEMENT, W.C. and KLEITMAN, N. Cyclic variations in E.E.G. during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. E.E.G. Clin. Neurophysiol., 9, 673-690, 1957.

9. BERTRAND, F., HUGELIN, A. et TARADE, T. Interconnexion des noyaux parabrachialis médialis droit et gauche. J. Physiol., Paris, 20:523-534, 1971.
10. BERLUCCHI, G., MAFFEI, L., MORUZZI, G. et STRATA, P. Mécanismes hypnogènes du tronc de l'encéphale antagonistes du système réticulaire activateur, p.89-101, in Neurophysiologie des états de sommeil, Lyon, Editions du C.N.R.S., 1965.
11. BOBILLIER, P., FROMENT, J.L., SEGUIN, S. et JOUVET, M. Effets de la p-chorophenylalanine et du 5-hydroxytryptophane sur le sommeil et le métabolisme central des monoamines et des protéines chez le chat. Biochemical Pharmacology, 22:3077-3090, 1973.
12. BOGDANSKI, D.F., WEISSBACH, H. and UDENFRIEND, S. Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. The J. of Pharmacology & Experimental Therapeutics, vol. 122(2):182-194, 1958.
13. BOWERS, M.B., HARTMANN, E.L. and FREEDMAN, D.X. Sleep deprivation and brain acetylcholine. Science, vol. 153, n° 3742: 1416-1417, 1966.
14. BREMER, F. Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. C.R. Soc. Biol. Paris, 118, 1235-1241, 1935.
15. \_\_\_\_\_. The Neurophysiological problem of sleep. The dream and human societies, edited by G.E. von Grunebaum and Roger Caillois. Los Angeles: University of California Press, 1966.
16. BROOKS, D.C. and BIZZI, E. Brain stem electrical activity during deep sleep. Arch. Ital. Biol., 101, 648-665, 1963.
17. BRUGGE, J.F. An electroencephalographic study of the hippocampus and neocortex in unrestrained rats following septal lesions. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 18: 36-43, 1965.

28. DEMENT, W.C. and WOLPERT, E.A. The relation of eye movements, body motility and external stimuli to dream content. J. Exp. Psychol., 55, 543-553, 1958.
29. DEMENT, W.C. The effect of dream deprivation. Science, 131:1705-1707, 1960.
30. \_\_\_\_\_ . Studies on the function of rapid eye movement (paradoxical) sleep in human subjects, p.570-611. In Neurophysiologie des états de sommeil. Lyon, Editions du C.N.R.S., 1965.
31. DEMENT, W.C., HENRY, P., COHEN, N.H. and FERGUSON, J. Studies on the effects of REM deprivation in humans and animals. Research Publications of the Association for Research in Nervous and Mental Disease, 45, 456-468, 1967.
32. DEMENT, W.C., HENRIKSEN, S., JACOBS, B. and MITLER, M.M. Biogenic amines-Phasic events and behavior. Pharmacology and the future of man. Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology, San Francisco, vol. 4, p.74-89, 1972.
33. DEMENT, W.C., HENRIKSEN, S. and FERGUSON, J. The effect of the chronic administration of parachlorophenylalanine (PCPA) on sleep parameters in the cat. In Serotonin and Behavior, p.419-424. Edited by Barchas, J. and Usdin, E., Academic Press, New York, 1973.
34. DIAZ-GUERRERO, R., GOTTLIEB, J. and KNOTT, J. The sleep of patients with maniac-depressive psychosis, depressive type. Psychosom. Med., 8, 399-404, 1948.
35. DI PAOLA, M., ROSSI, G.F. and ZATTONI, J. Induction of E.E.G. desynchronized sleep by electrical stimulation of the neocortex. Arch. Ital. Biol., 103:818-831, 1965.
36. DOMINO, E.F., YAMAMOTO, K. and DREN, A.T. Role of colinergic mechanisms in states of wakefulness and sleep. Progr. Brain. Res., 28:113-133, 1968.

37. DEUTSCH, J.A. Substrates of learning and memory. Diseases of the Nervous System, vol. 27, n°7, p.20-24, 1966.
38. DEUTSCH, J.A. and LUTZKY, H. Memory enhancement by anti-cholinesterase as a function of initial learning. Nature, vol. 213, n° 5077, p.742, 1967.
39. ECKERT, E. and MELLGREN, R.L. Extinction performance as a function of reward - nonreward transitions. J. Exp. Psychol., vol.97, n° 2, p.230-234, 1973.
40. FROMENT, J.L., PETITJEAN, F., BERTRAND, N., COINTY, C. et JOUVET, M. Effets de l'injection intracérébrale de 5,6-hydroxytryptamine sur les monoamines cérébrales et les états de sommeil du chat. Brain Research, 67: 405-417, 1974.
41. FUNDERBURK, W.H. and CASE, T.J. The effect of atropine on cortical potentials. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 3:213-223, 1951.
42. GLASSMAN, E. The biochemistry of learning: an evaluation of the role of RNA proteins. Ann. Rev. Biochem., 38: 605-646, 1969.
43. GLOBUS, G.G. Quantification of REM sleep cycle as a rhythm. Psychophysiology, vol.7, n° 2, p.248-253, 1970.
44. GORDON, R., SPECTOR, S., SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S. Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercises and exposure to cold. J. Pharmacol. Exp. Ther., 153:440-445, 1966.
45. GOTTESMAN, C. Phase paradoxale du sommeil et activité réticulaire chez le rat. C.R. Soc. Biol. (Paris), 159, 2182-2184, 1965.
46. \_\_\_\_\_. Psychophysiologie du sommeil. L'année Psychologique. Fascicule 2, p.451-488, 1971.
47. GREEN, J.D. and ARDUINI, A. Hippocampal electrical activity in arousal. Journal of Neurophysiology, 17, 533-557, 1954.



48. HALL, R. 'Activated' sleep in the rat. Science,139,800, 1963.
49. HARTMANN, E. The sleep-dream cycle and brain serotonin. Psychonomic Sci.,8:295,1967.
50. \_\_\_\_\_. The D-state and norepinephrine-dependent systems. International Psychiatry Clinics. Vol. 7, n°2, 1970.
51. HARTMANN, E., CHUNG, R. and CHIEN, C.P. L-tryptophan and sleep. Psychopharmacol. Exp. Ther. 140:103,1971.
52. HARTMANN, E. and STERN, W.C. Desynchronized sleep deprivation: learning deficit and its reversal by increased catecholamines. Physiology and Behavior,8(4):585-587, 1972.
53. HENNEVIN, E. et LECONTE, P. La fonction du sommeil paradoxal. Faits et hypothèses. Année Psychologique,2: 489-519,1971.
54. HERNÁNDEZ-PEON, R., CHÁVEZ-IBARRA, G., MORGANE, J.P. and TIMO IARIA, C. Cholinergic pathways for sleep, alertness and rage in the limbic midbrain circuit. Acta Neurol. Lat.-amer.,8,93-96,1962.
55. \_\_\_\_\_. Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. Exp. Neurol. 8,93-111,1963.
56. HERNÁNDEZ-PEON, R. Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. In Sleep Mechanisms. Progress in Brain Research, vol. 18,p.96-116, Edited by Akert, K., Bally, C. and Schadé, J.P. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.
57. HERY, F., PUJOR, J.L., LOPEZ, M., MACON, J. and GLOWINSKI, J. Increased synthesis and utilization of serotonin in the central nervous system of the rat during paradoxical sleep deprivation. Brain Research, vol.21,n°3, p.391-403,1970.

58. HESS, W.R. Le sommeil. C.R. Soc. Biol. Paris,107,1333-1364, 1931.
59. HILGARD Y MARQUIS. Condicionamiento Y Aprendizaje. Revisión de Gregory A. Kimble. Editorial Trillas,S.A., 1971.
60. HOBSON, J.A. The effect of LSD on the sleep cycle of the cat. Eletroencephalog. Clin. Neurophysiol.,17: 52-56,1964.
61. HOCKEY, G.R.J., DAVIES, S. and GRAY, M.M. Forgetting as a function of sleep at different times of day. Quarterly Journal of Experimental Psychology,24:386-393, 1972.
62. HULL, C.L. Principles of Behavior. Appleton Century Crofts, New York, 1943.
63. IVERSEN, S.D. and IVERSEN, L.L. Chemical pathways in the brain and central neurotransmitters and the regulation of behavior. Handbook of Psychobiology. Gazzanica Blakemore Academic Press, p.141-200,1974.
64. JEANNEROD, M. et MOURET, J. Etude des mouvements oculaires au cours de la veille et du sommeil chez l'homme. Compt. Rend. Soc. Biol. 156:1407-1410,1962.
65. \_\_\_\_\_. Etude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. Eletroencephalog. Clin. Neurophysiol.,18:554-566,1965.
66. JOHNSON, G.A., KIM, E.G. and BOUKMA, S.J. Mechanism of norepinephrine depletion by 5-hydroxytryptophan. Proc. of the Society for Exper. Biology and Medicine, vol.128: 509-512,1968.
67. JOUVET, M. et MICHEL, F. Corrélations életromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. Compt. Rend. Soc. Biol.,153:422-425, 1959.

68. JOUVET, M., MICHEL, F. et COURJON, J. Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. C.R. Soc. Biol. (Paris), 153:1024-1028,1959.
69. JOUVET, M., DECHAUME, J. and MICHEL, F. Etude des mécanismes du sommeil physiologique. Lyon Med.,204:479-521,1960.
70. JOUVET, M. Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. Arch. Ital. Biol.,100:125-206, 1962.
71. JOUVET, M. and JOUVET, D. A study of the neurophysiological mechanisms of dreaming. E.E.G. Clin. Neurophysiol., Supp. 24, p.33-156,1963.
72. JOUVET, D., VIMONT, P., DELORME, F. et JOUVET, M. Etude de la privation de phase paradoxale du sommeil chez le chat. Compt. Rend. Soc. Biol.,158:756-759,1964.
73. JOUVET, M., VIMONT, P. et DELORME, J.F. Suppression élective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la monoaminoxydase. Compt. Rend. Soc. Biol.,159:1595-1599,1965.
74. JOUVET, M. Neurophysiology of the states of sleep. Psychological Review, vol.47,n°2, April 1967.
75. \_\_\_\_\_. Biogenic amines and the states of sleep. Science, 163:32-36,1969.
76. \_\_\_\_\_. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergebnisse der Physiologie, vol.64: 166-307,1972.
77. \_\_\_\_\_. Serotonin and sleep in the cat. In Serotonin and Behavior. Edited by Barchas, J. and Usdin, E., Academic Press, New York, 1973.

78. JOUVET, M. The function of dreaming: A neurophysiologist's point of view. The Handbook of Psychobiology. Edited by Gazzaniga, M.S. and Blakemore, C. Academic Press Inc., 1975.
79. JOY, R.M., PRINZ, P.N. The effect of sleep altering environments upon the acquisition and retention of a conditioned avoidance response in the rat. Physiol. Behav. 4(5), 809-814, 1969.
80. KALES, A., HOEDEMAKER, F.S., JACOBSON, A. and LICHTENSTEIN, E.L. Dream deprivation: an experimental reappraisal. Nature, vol. 204, n° 4965, p.1337-1338, Dec. 1964.
81. KARCZMAR, A.G., LONGO, V.G. and SCOTTI DE CAROLIS, A. Apharmacological model of paradoxical sleep: the role of cholinergic and monoamine systems. Physiol. Behav. 5(2), 175-182, 1970.
82. KHAZAN, N. and SULMAN, F. Effect of Imipramine on paradoxical sleep in animals with reference to dreaming and enuresis. Psychopharmacologia, 10:89-95, 1966.
83. KING, C.D. The pharmacology of rapid eye movement sleep. Advances in Pharmacology and Chemotherapy, 9:1-91, 1971.
84. KITAHAMA, K., VALATX, J.L. et JOUVET, M. Apprentissage d'un labyrinthe en Y chez deux souches de souris. Effets de la privation instrumentale et pharmacologique du sommeil. Brain Research, 108:75-86, 1976.
85. KLEIN, M., MICHEL, F. et JOUVET, M. Etude polygraphique du sommeil chez les oiseaux. Compt. Rend. Soc. Biol., 158:99-102, 1964.
86. KLEITMAN, N. Padrões de Sonhos. Em Psicobiologia, p.241-248. Editado por McGaugh, J.L., Weinberger, N.M. e Whalen, R.E.. Ed. Polígono, São Paulo, 1970.
87. KOE, B.K. and WEISSMAN, A. p-Chlorophenyialanine: a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. Exp. Ther., vol.154, n° 3, p.499-516, 1966.

88. KOELLA, W.P., FELDSTEIN, A. and CZICMAN, J.S. The effect of para-chlorophenylalanine on the sleep of cats. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,25:481-489,1968.
89. KORF, J. Locus coeruleus, noradrenaline metabolism and stress. In Catecholamines and Stress, Edited by Usdin, E., Kvetnansky, R. and Kopin, I.J.. Pergamon Press, Oxford, 1976.
90. KUHN, E., RYSANEK, K. and BRODAN, V. Alterations of tryptophan metabolism induced by sleep deprivation. Experientia, vol.24,n<sup>o</sup>.9,901-902,1968.
91. LECONTE, P., HENNEVIN, E. and BLOCH, V. Duration of paradoxical sleep necessary for the acquisition of conditioned avoidance in the rat. Physiol. Behav.,13(5): 675-681,1975.
92. LÉGENDRE, R. et PIERON, H. De la propriété hypnotoxique des humeurs développées au cours d'une veille prolongée. C.R. Soc. Biol. (Paris),72:210-212,1912.
93. LINDSLEY, D.B., BOWDEN, J.W. and MAGOUN, H.W. Effect upon the E.E.G. of acute injury to the brain stem activating system. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,1:475-486,1949.
94. LINDSLEY, D.B., SCHREINER, L.H., KNOWLES, W.B. and MAGOUN, H.W. Behavioral and E.E.G. changes following brain stem lesions in the cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,2:483-489,1950.
95. LEWIS, P.R. and SHUTE, C.C.D. The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system and the subfornical organ and supra-optic crest. Brain, 90:521-540,1967.
96. LEWY, A.J. and SEIDEN, L.S. Operant behaviour changes norepinephrine metabolism in the rat brain. Science, 175:454-455,1972.

97. LOEB, C., MAGNI, F. and ROSSI, G.F. Electrophysiological analysis of the action of atropine on the central nervous system. Arch. Ital. Biol.,98:293-307,1960.
98. LONGO, V.G. Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. J. Pharmacol. 116:198-208,1956.
99. LOOMIS, A.R., HARVEY, E.N. and HOBART, G. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. J. Exp. Psychol.,21:127-144,1937.
100. LUCERO, M.A. Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. Brain Research,20:319-322, 1970.
101. MC GAUCH, J.L. and PETRINOVICH, L.F. Effects of drug on learning and memory. Intern. Rev. Neurobiol.,vol.8, p.139-196,1965.
102. MC GINTY, D.J., HARPER, R.M. and FAIRBANKS, M.K. 5-HT-Containing neurons: Unit activity in behaving cats. In Serotonin and Behavior, p.267-280. Edited by Barchas, J. and Usdin, E., Academic Press, New York,1973.
103. MAGHERINI, P.C., POMPEIANO, O. and THODEN, U. Cholinergic mechanisms related to REM sleep. I. Rhythmic activity of the vestibulo-oculomotor system induced by an anticholinesterase in the decerebrate cat. Arch. Ital. Biol. 110(2):234-259,1972.
104. MAGOUN, H.W. Coma following midbrain lesion in the monkey. Anat. Record.,100:752-754,1948.
105. \_\_\_\_\_ . Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. Physiol. Rev.,30:459-474, 1950.

106. MATSUZAKI, M., OKADA, Y. and SHUTO, S. Cholinergic actions related to paradoxical sleep induction in the mesencephalic cat. Experientia, 23:1029-1032,1967.
107. \_\_\_\_\_ . Cholinergic agents related to para-sleep state in acute brain stem preparations. Brain Research,9: 235-267,1968.
108. MAUTHENER, L. Zur Pathologie und Physiologie des Schlafes Nebst Bemerkungen Uber die "Nona", Wien. Med. Eschr., 40:961-964,1890.
109. MICHEL, F., KLEIN, M. JOUVET, M. et VALATX, J.L. Etude polygraphique du sommeil chez le rat. Compt. Rend. Soc. Biol.,155:2389-2392,1961.
110. MICHEL, F., JEANNEROD, M., MOURET, J., RECHSTCHAFFEN, A. et JOUVET, M. Sur les mécanismes de l'activité de pointes au niveau du système visual au cours de la phase paradoxale du sommeil. Compt. Rend. Soc. Biol., 158:103-106, 1964.
111. MIKITEN, T., NIEBYL, P. and HENDLEY, C. E.E.G. desynchronization during behavioral sleep associated with spikes discharges from the thalamus of the cat. Federation Proc.,20:327-334, 1961.
112. MILNER, P.M. Physiological Psychology. Holt, Rinehart and Winston, Inc.,1970.
113. MORDEN, B., MITCHEL, G. and DEMENT, W. Selective REM sleep deprivation and compensation phenomena in the rat. Brain Research,5:339-349,1967.
114. MORGANE, P.J. and STERN, W.C. Monoaminergic systems in the brain and their role in the sleep states. In Serotonin and Behavior, p.427-442. Edited by Barchas, J. and Usdin, E., Academic Press, New York, 1973.

115. MORGANE, P.J. and STERN, W.C. Chemical anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness, p.1-31, In Advances in sleep Research, vol.1. Edited by Elliot D. Weitzman, M.D. Spectrum Publications, Inc., New York, 1974.
116. MOURET, J., JEANNEROD, M. and JOUVET, M. L'activité électrique du système visuel au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. J. Physiol. (Paris),55: 305-306,1963.
117. MOURET, J., BOBILLIER, P. and JOUVET, M. Insomnia following parachlorophenylalanine in the rat. European J. Pharmacol.,5:17-22,1968.
118. MORUZZI, G. and MAGOUN, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the E.E.G. Electroencephalography. Clin. Neurophysiol.,1:455-473,1949.
119. OSWALD, I. Some psychophysiological features of human sleep. In Progress in Brain Research, vol. 18,p.160-169. Edited by Akert, K., Bally, C. and Schädé, J.P. Elsevier Publishing Company, Amsterdam,1965.
120. PAOLETTI, R., SIRTORI Jr., C. and SPANO, P.F. Clinical relevance of drugs affecting tryptophan transport. Annual Rev. Pharmacol.,15:73-81,1975.
121. PALKOVITS, M., BROWNSTEIN, M., KIZER, J.S., SAAVEDRA, J. M. and KOPIN, I.J. Effect of stress on serotonin and tryptophan hydroxylase activity of brain nuclei. In Catecholamines and Stress, p.51-60. Edited by Usdin, E., Kvetnansky, R. and Kopin, I.J., Pergamon Press, 1976.
122. POMPEIANO, O. and MORRISON, A.R. Vestibular influences during sleep. I. Abolition of the rapid eye movements of desynchronized sleep following vestibular lesions. Arch. Ital. Biol.,103:569-595,1965.



123. PUJOL, J.F., HERY, F., DURAND, M. et. GLOWINSKI, J.  
Augmentation de la synthèse de la sérotonine dans le  
tronc cérébral chez le rat après privation sélective  
du sommeil paradoxal. C.R. Acad. Sci. Paris, t.267,  
n° 3, Serie D, p.371-372, 1968.
124. PUJOL, J.F., JOUVET, M., MOURET, J. GLOWINSKI, J. Increased  
turnover of cerebral norepinephrine during rebound of  
paradoxical sleep in the rat. Science, vol.159, n°3810,  
p.112-114, 1968.
125. PUJOL, J.F., BUGUET, A., FROMENT, J.L., JONES, B. and  
JOUVET, M. The central metabolism of serotonin in  
the cat during insomnia. A neurophysiological and  
biochemical study after administration of p-chloro -  
phenylalanine or destruction of the raphé system.  
Brain Research, 29:195-212, 1971.
126. RADULOVACKI, M. Comparison of effects of paradoxical  
sleep deprivation and immobilization stress on 5-hy-  
droxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid. Brain  
Research, 60:255-258, n°.1, 1973.
127. RECHTSCHAFFEN, A., HAURI, P. and ZEITLIN, M. Auditory  
awakening thresholds in REM and NREM sleep stages.  
Percept. Mot. Skills, 22:927-942, 1966.
128. RECHTSCHAFFEN, A. and KALES, A. A manual of standardized  
terminology, techniques and scoring system for sleep  
stages of human subjects. Public Health Service, U.S.  
Government Printing Office, 1968.
129. RECHTSCHAFFEN, A., LOVELL, R.A., FREEDMAN, D.X., WHITE-  
HEAD, W.E. and ALDRICH, M. The effect of para chloro-  
phenylalanine on sleep in the rat: some implications  
for the Serotonin-sleep hypothesis. In Serotonin and  
Behavior, p.401-418. Edited by Barchas, J. and Usdin,  
E., Academic Press, New York, 1973.

130. RINALDI, F. and HIMWICH, H.E. Alerting responses and actions of atropine and cholinergic drugs. Arch. Neurol. Psychiat., (Chic) 73:387-395, 1955.
131. ROFFWARG, H.P., DEMENT, W.C., MUZIO, J.N. and FISHER, C. Dream imagery: relationship to rapid eye movements of sleep. Arch. Gen. Psychiat., 7:235-258, 1962.
132. ROLDÁN, E., WEISS, T. and FIFKOVÁ, E. Excitability changes during the sleep cycle of the rat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 15:775-785, 1963.
133. SAITO, H., MORITA, A., MIYAZAKI, I. and TAKAGI, K. Comparison of the effects of various stresses on biogenic amines in the central nervous system and animal symptoms. In Catecholamines and Stress, p.95-104. Edited by Usdin, E., Kvetnansky, R. and Kopin, I.J., Pergamon Press, Oxford, 1976.
134. SAMPSON, H. Psychological effects of deprivation of dreaming sleep. J. Nerv. Ment. Dis., 143(4), p.305-317, 1966.
135. SCHILDKRAUT, J.J. and KETY, S.S. Biogenic amines and emotion. Science, vol. 156, n° 3771, p.21-30, 1967.
136. SMITH, C.T., KITAHAMA, K., VALATX, J.L. et JOUVET, M. Sommeil paradoxal et apprentissage chez deux souches consanguines de Souris. C.R. Acad. Sc. Paris, t.275, n° 12, Serie D, p.1283-1286, 1972.
137. SNYDER, F. The new biology of dreaming. Arch. Gen. Psychiat., 8:381-391, 1963.
138. \_\_\_\_\_. Toward an evolutionary theory of dreaming. Amer. J. Psychiat., 123:121-136, 1966.
139. \_\_\_\_\_. The physiology of dreaming. Behavioral Science, vol.16, n° 1, p.31-44, 1971.
140. SOULAIRAC, A., GOTTESMAN, C. et THANGAPREGASSAM, M. Etude electrophysiologique des différentes phases de sommeil chez le rat. Arch. Ital. Biol., 103:469-482, 1965.


141. SPARBER, S.B. and TILSON, H.A. Schedule controlled and drug induced release of norepinephrine-7-<sup>3</sup>H into the lateral ventricle of rats. Neuropharmacology, 11:453-464, 1972.
142. STEIN, L. Facilitation of avoidance behavior by positive brain stimulation. J. Comp. Physiol. Psychol., 60:9-16, 1965.
143. \_\_\_\_\_. Noreadrenergic substrates of positive reinforcement: site of motivational action of amphetamine and chlorpromazine. In Proceedings Fifth Congress Collegium Internationale Neuro-Psycho-Pharmacologicum. Edited by Bill, H., Cole, J., Deniker, P., Hippus, H. and Bradley, P. International Congress Series n° 129. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, p.765, 1967.
144. STERN, W.C. Acquisition impairments following rapid eye movement sleep deprivation in rats. Physiology and Behavior, 7(3):345-352, 1971.
145. SWISHER, J. Manifestations of 'activated' sleep in the rat. Science, 138, n°. 1110, 1962.
146. TELEGY, G. and VERMES, I. Changes induced by stress in the activity of the serotonergic system in limbic brain structures. In Catecholamines and Stress, p. 145-156. Edited by Usdin, E., Kvetnansky, R. and Kopin, I.J.. Pergamon Press, Oxford, 1976.
147. THIERRY, A.M., FEKETE, M. and GLOWINSKI, J. Effects of stress on the metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin (5-HT) in the central nervous system of the rat. II. Modifications of serotonin metabolism. Eur. J. Pharmacol., 4:384-396, 1968.
148. THOA, N.B., TIZABI, Y. and JACOBOWITZ, D.M. The effect of prolonged isolation on the catecholamine and serotonin concentration of discrete areas of the rat brain. In Catecholamines and Stress, p.61-68. Edited by Usdin, E., Kvetnansky, R. and Kopin, I.J.. Pergamon Press, Oxf. 1976.

149. TOKIZANE, T. Sleep mechanism: hypothalamic control of cortical activity, p.151-186. In Neurophysiologie des états de sommeil, Lyon, Editions du C.N.R.S.,1965.
150. TORDA, C. Effect of changes of brain norepinephrine content on sleep cycle in rat. Brain Research,10: 200-207,1968.
151. UDENFRIEND, S., WEISBACH, H. and BOGDANSKI, D.F. Biochemical findings related to action of serotonin. Ann. N.Y. Acad. Sci.,66:602-608,1957.
152. VAN DEN DRIESSCHE, J., ALLAIN, P. et EBEN-MOUSSI, E. Influence de l'administration de tryptophane sur le comportement et le taux de sérotonine cerebrale de trois espèces animales. C.R. Acad. Sc. Paris, t.266, n°.16, serie D, p.1683-1686,1968.
153. VIMONT-VICARY, P., JOUVET-MOUNIER, D. et DELORME, F. Effets E.E.G. et comportementaux des privations de sommeil paradoxal chez le chat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,20:439-449,1966.
154. VON ECONOMO, C. Théorie du sommeil. J. Neurol. Psychiatr.,7:437-464,1928.
155. WEBB, W.B. Patterns of sleep behaviour, p.31-46. In Aspects of Human Efficiency: Diurnal Rhythm and Loss of Sleep. Ed. by W.P. Colquham. London, The English Universities Press, 1972.
156. WELCH, A.S. and WELCH, B.L. Effect of stress and parachlorofenylalanine upon brain serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and catecholamines in grouped and isolated mice. Biochemical Pharmacology,vol.17,p. 699-708,1968.
157. WEISS, T., BOHDANECKÝ, Z., FIFKOVÁ, E. and ROLDÁN, E. Influence of atropine on sleep cycle in rats. Psychopharmacologie,5:126-135,1964.

158. WEISSMAN; A. Behavioral pharmacology of p-chlorophenylalanine (PCPA). In Serotonin and Behavior, p.235-248. Edited by Barchas, J. and Usdin, E.. Academic Press, New York, 1973.
159. WEITZMAN, E.D., KRIPLE, D.F., POLLAK, C., and DOMINGUEZ, J. Cyclic Activity in Sleep of Macaca Mullata. Arch. Neurol.,12:463-467,1965.
160. WEITZMAN, E.D., RAPPORT, M.M., MC GREGOR, P. and JACOBY, J. Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration: effect of p-chlorophenylalanine. Science, vol.160:1361-1363,1968.
161. WESCOE, W.C., GREEN, R.E., MC NAMARA, B.P. and KROP, S. The influence of atropine and scopolamine on the central effects of DFP. J. Pharmacol. Exp. Therap., 92:63-72,1948.
162. WIKLER, A. Pharmacologic dissociation of behavior and E.E.G. "sleep patterns" in dogs-morphine, allylmorphine and atropine. Proc. Soc. Exp. Biol.,79:261-265,1952.
163. WILLIAMS, R., AGNEW, H.W. and WEBB, W.B. Sleep patterns in young adults: an E.E.G. study. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 17:376-381,1964.
164. WURTZ, R. Steady potential shifts in the rat during desynchronized sleep. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,19:521-523,1965.
165. WYATT, R.J., ZARCONE, V., ENGELMAN, K., DEMENT, W.C., SNYDER, F. and SJOERDSMA, A. Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,30:505-509, 1971.

Dissertação apresentada ao Departamento de Psicologia da PUC/RJ,  
fazendo parte da banca examinadora os seguintes professores:

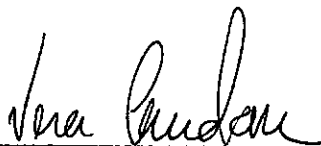
  
Prof. Charles A. Esberard

  
Prof. Mario Ulysses Vianna

  
Prof. Aroldo Rodrigues

Visto e permitida a impressão

Rio, 28/09/77



Prof. Vera Candau  
Coordenadora dos Programas de Pós-  
Graduação do Centro de Teologia e  
Ciências Humanas