

ATUALIZAÇÃO

MECANISMOS DO SONO E DA VIGÍLIA

WALTER C. PEREIRA *

O estudo dos mecanismos do sono é um dos campos da neurofisiologia que mais se desenvolveu nas duas últimas décadas, embora há muito mais tempo se venha procurando elucidar o ciclo existente entre o sono e a vigília. Deve-se a Mauthner ⁴⁴, em 1890, a primeira tentativa para localizar o "centro" do sono, supondo-o situado na substância cinzenta periventricular; a função deste centro seria a de controlar os impulsos que, através dele, ligariam o tálamo ao córtex cerebral. Cerca de três décadas depois, von Economo ²⁰, partindo de estudos sobre a encefalite letárgica, reviveu a teoria da existência de centros para o sono e vigília. Segundo este pesquisador tais centros estariam localizados em ampla área que se estende desde a região mesodiencefálica até o hipotálamo e núcleos da base. Von Economo observou que nas vítimas da doença com sintomas de sonolência ou coma o exame anátomo-patológico mostrava lesões múltiplas situadas no hipotálamo posterior e porções vizinhas do mesencéfalo ("centro da vigília"); por outro lado, quando o quadro clínico se caracterizava por vigília patológica, eram encontradas lesões no hipotálamo anterior ("centro do sono"). Para von Economo o sono dependeria de mecanismo ativo, que poderia agir tanto sobre o cérebro, através do tálamo ("sono cerebral"), como sobre os centros vegetativos do tronco cerebral ("sono somático"), conceito este que permitia prever a possibilidade de dissociação dos dois fenômenos.

Os conceitos modernos sobre os mecanismos do sono decorreram do advento das técnicas neurofisiológicas atualmente empregadas e introduzidas, a partir de 1920, por Hans Berger. Essas técnicas permitiram o acesso a um dos parâmetros mais importantes para o estudo funcional do cérebro, que é a atividade elétrica.

Em 1933 Hess ³⁰ observou no gato, com electródios implantados cronicamente, que a estimulação elétrica da massa intermédia do tálamo (nucleus reuniens e adjacências), com pulsos de longa duração e baixa frequência, produzia sono ou sonolência. Estes dados experimentais revigoravam a hipótese de von Economo, segundo a qual o sono dependeria de mecanismo ativo.

Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Assistente.

Em 1935 Bremer^{7,8} publicou seus clássicos artigos, nos quais descreveu a preparação cérebro isolado. Partindo da hipótese de que o sono natural, anestésico ou patológico seria decorrente da desaferentação do telencéfalo, este fisiologista seccionou o tronco cerebral do gato ao nível da transição pontomesencefálica, visando a interromper a condução centripeta da maior parte dos impulsos sensoriais. Após tal secção o electrocorticograma (ECOG) passava a exibir atividade "indistinguível da que o cérebro do animal intacto apresenta sob anestesia barbitúrica". Baseado nessa observação, Bremer supôs ter provado sua hipótese inicial de que a aferência continua de influxos pelas vias sensitivas específicas (únicas conhecidas até então) bombardearia incessantemente o córtex cerebral, mantendo-o vigil; o sono seria causado pela interrupção fisiológica, farmacológica, patológica ou experimental de tais influxos corticótipos tônicos. De acordo com Bremer, portanto, o sono não dependeria de mecanismo ativo, mas simplesmente da supressão dos estímulos alertantes sobre o córtex cerebral.

Em 1942 Morison e Dempsey⁴⁷ e Dempsey e Morison^{18,19} descobriram que a estimulação iterativa a baixa frequência (8 a 12 Hz) de certos núcleos talâmicos causava o aparecimento, em várias regiões do córtex cerebral, de potenciais cuja característica principal era a de aumentarem de amplitude com a progressão dos estímulos. Denominaram a tais potenciais de "respostas de recrutamento", por darem a impressão de que um número gradativamente maior de neurônios corticais ia sendo recrutado pelos estímulos. Quando a estimulação era prolongada as respostas de recrutamento, após terem atingido a amplitude máxima, iam decrescendo progressivamente, até se extinguirem por completo ("desrecrutamento"). De acordo com Morison e Dempsey o fenômeno do recrutamento é produzido pela estimulação dos núcleos intralaminares, centro-mediano, ventral anterior e pólo rostral do núcleo reticular do tálamo. Em virtude de tais núcleos não pertencerem ao sistema de projeção específica, estes autores concluíram que existia entre o tálamo e o córtex cerebral outro sistema de projeção, que, ao contrário do específico, ligado ponto por ponto com áreas corticais restritas, apresentava projeções corticais difusas. A este sistema secundário denominaram "não específico" ou "sistema talâmico de projeção difusa", tendo como origem principal os núcleos intralaminares e mediais do tálamo. Dempsey e Morison¹⁸ notaram que os estímulos de frequência elevada não produziam respostas de recrutamento e bloqueavam os fusos barbitúricos da preparação. Estes fisiologistas também observaram a grande semelhança existente entre os fusos barbitúricos e as respostas de recrutamento, tanto em relação à características electrofisiológicas como no tocante à distribuição no córtex cerebral; além disso, descreveram o fenômeno da oclusão entre os fusos barbitúricos e as respostas de recrutamento, concluindo que ambos utilizariam as mesmas vias talámocorticais¹⁹. Jasper³⁶, em 1949, conseguiu obter fusos idênticos aos espontâneos, aplicando estímulos elétricos isolados aos núcleos do "sistema reticular talâmico" (sistema talâmico de projeção difusa). Ulteriormente, a maioria dos pesquisadores confirmou a identidade de mecanismos envolvidos na produção das respostas de recrutamento e dos fusos espontâneos, barbitúricos e da preparação cérebro isolado (Buser⁹). Estes achados vieram reviver a observação pioneira de Hess³⁰, demonstrando que o sono estava relacionado com a atividade de estruturas talâmicas.

Em 1946 Nauta⁵¹ chegou experimentalmente a conclusões similares às de von Economo quanto à localização das regiões encefálicas relacionadas ao sono e vigília. Este pesquisador, trabalhando com o rato, observou que lesões da área pré-óptica e do hipotálamo anterior ("centro do sono") provocavam estado de vigília permanente; os animais com estas lesões morriam depois de vários dias de insônia em completa exaustão. Inversamente, a destruição do hipotálamo posterior e de porções adjacentes do tegmento mesencefálico ("centro da vigília") determinava sono profundo e permanente. Segundo Nauta, o sono fisiológico seria produzido ativamente por uma ação

inibidora do centro do sono sobre o da vigília, sendo provável que o fascículo prosencefálico medial estivesse implicado na transmissão dos impulsos que regulam o ritmo sono-vigília.

O conceito de Bremer de que a vigília e o sono dependeriam, em última análise, da chegada ou não de impulsos alertantes ao córtex cerebral através das vias sensoriais específicas prevaleceu até 1949, quando Moruzzi e Magoun⁵⁰ demonstraram que a estimulação elétrica da formação reticular mesencefálica provocava ativação do ECoG do gato sob anestesia superficial pela cloralose. Estes fisiologistas interpretaram seus resultados como significativos de que, na porção central do mesencéfalo, existiam estruturas capazes de provocar alerta ou vigília. Tal conclusão se baseou na hipótese de que a atividade dessincronizada do ECoG (ativação) representaria sempre a configuração dos estados de alerta ou vigília. Para provar que os efeitos da estimulação do tegmento mesencefálico não eram mediados pelas vias sensitivas específicas, Lindsley, Bowden e Magoun⁴⁰ praticaram lesões seletivas, em preparações agudas no gato, das porções laterais do mesencéfalo, destruindo totalmente tais vias. Observaram que ainda assim a estimulação da formação reticular, situada caudalmente ao nível da lesão, causava ativação do ECoG. Da mesma forma a electrocoagulação da substância cinzenta central não impedia a ativação do ECoG, o que somente era verificado quando a formação reticular estava lesada em níveis rostrais ao ponto estimulado. Em preparações crônicas Lindsley, Schreiner e Magoun⁴¹ demonstraram que a destruição seletiva da formação reticular mesencefálica, também no gato, determinava estado comatoso ou sono profundo que se prolongava durante muitos dias. Ao contrário, a lesão das porções laterais do mesencéfalo, envolvendo apenas as vias sensitivas específicas, era perfeitamente compatível com ritmos normais de sono e vigília. Com estas observações ficou demonstrado que a formação reticular do mesencéfalo não só ativa o ECoG, mediante vias ascendentes, como também, através de contingentes descendentes, atua sobre centros motores do tronco cerebral e da medula espinal, determinando os comportamentos de vigília e de alerta. French e Magoun²², em 1952, observaram fatos semelhantes em macacos com lesão seletiva de diferentes estruturas mesencefálicas.

Após os trabalhos de Moruzzi e Magoun⁵⁰ e de Lindsley e col.^{40, 41} tornou-se claro que, contrariamente ao que supunha Bremer, a configuração sincronizada do ECoG da preparação cérebro isolado não era causada pela secção das vias sensoriais específicas, mas sim pela interrupção do sistema reticular ativador ascendente. Starzl, Taylor e Magoun⁶¹ sugeriram que a atividade da formação reticular era mantida por colaterais das vias sensoriais específicas e, mediante o sistema reticular ascendente, os impulsos seriam levados até os níveis rostrais do tronco, ativando o córtex cerebral principalmente através do sistema talâmico de projecção difusa. Outras vias acessórias para a ativação do córtex cerebral passam pelo subtálamo e hipotálamo. Os trabalhos de Magoun e de sua escola demonstraram, portanto, que a dessincronização do ECoG é determinada por um fluxo tônico de impulsos reticulares, havendo um nível crítico acima do qual o animal se mantém em vigília e abaixo do qual adormece, sendo a atividade dessincronizada substituída por sincronização. O sono, de acordo com este conceito, seria devido ao mecanismo meramente passivo da ausência de influxos reticulares ativadores sobre o córtex cerebral.

A partir do trabalho de Moruzzi e Magoun firmou-se o conceito de que a atividade dessincronizada do ECoG correspondia necessariamente aos estados de alerta e/ou vigília e a atividade sincronizada, ao sono fisiológico, pato-

lógico ou farmacológico. No entanto, Wikler⁶³ e Rinaldi e Himwich^{57, 58} mostraram a possibilidade de haver dissociação entre as referidas configurações do ECoG e os estados comportamentais de vigília e de sono. Wikler, trabalhando com o cão, observou que a atropina e a n-alilnormorfina, embora provocassem sincronização do ECoG semelhante à encontrada no sono, não aboliam o comportamento de vigília dos animais, que ficavam até excitados, mórmente com a atropina. Rinaldi e Himwich descreveram os mesmos achados na cobaia atropinizada. Tais drogas, portanto, pareciam bloquear apenas as vias ascendentes da formação reticular, impedindo a ativação cortical, não atuando sobre o contingente descendente, o qual manteria o comportamento de alerta. Em 1955 Rimbaud, Passouant e Cadilhac⁵⁶ observaram, no gato com electródios cronicamente implantados, surtos paroxísticos de atividade elétrica neocortical dessincronizada, ocorrendo durante o sono. Tais surtos se acompanhavam de sincronização da atividade do hipocampo, eram estáveis, prolongavam-se por vários minutos e não eram influenciados por estímulos elétricos de fraca intensidade aplicados à formação reticular mesencefálica. Em 1957 Dement e Kleitman¹⁷ também notaram episódios de ativação do ECoG durante o sono humano, os quais coincidiam com a ocorrência de movimentos oculares rápidos e de sonhos. Estes autores consideraram tais episódios como estados intermediários entre a vigília e o sono, classificando-os no estágio 1. Episódios idênticos foram descritos por Dement¹⁶ no gato com electródios implantados cronicamente; este pesquisador, embora tivesse notado que durante as fases de sono ativado eram necessários estímulos sonoros mais intensos para despertar o animal, não se decidiu quanto à verdadeira profundidade que as mesmas representariam entre os estágios do sono. Estudos ulteriores, feitos principalmente por Jouvét³⁴ e por Rossi, Favale, Hara, Giussani e Sacco⁵⁹, demonstraram que os períodos de dessincronização do ECoG acompanhados de movimentos oculares rápidos correspondiam à fase mais profunda do sono, durante a qual os animais apresentam abolição total do tono muscular e os limiares mais elevados para estímulos alertantes periféricos ou aplicados à formação reticular. O sono dessincronizado, estudado por vários autores, recebeu diferentes designações: ativado, rápido, paradoxal, profundo, rombencefálico.

Jouvét^{34, 38}, um dos neurofisiologistas que mais se tem dedicado ao estudo do sono, distingue basicamente dois estágios de sono, designando-os como lento e rápido: o primeiro, *telencefálico*, seria originado no córtex cerebral, com inibição secundária da formação reticular mesencefálica; o sono rápido é chamado de *rombencefálico*, sendo atribuído à ação de um centro situado na formação reticular da ponte (núcleo reticular caudal da ponte). A fim de estudar as vias ascendentes através das quais o centro pontino ativaria o córtex cerebral durante a fase paradoxal, Jouvét praticou lesões parciais de numerosas estruturas da ponte, mesencéfalo, subtálamo, hipotálamo e área septal, chegando à conclusão de que a integridade do sistema reticular ativador ascendente não é necessária para a ocorrência da fase paradoxal; nos animais com lesões da porção dorsolateral da formação reticular do mesencéfalo não havia ativação neocortical durante o alerta, mas sim na fase paradoxal do sono. Pelo contrário, a destruição das estruturas constituintes do circuito límbico mesencefálico-prosencefálico (Nauta⁶⁰), desde a ponte até o septum, provocava abolição ou redução acentuada da atividade dessincronizada neocortical da fase paradoxal, mas não a do alerta. Assim, Jouvét concluiu que as vias nervosas responsáveis pela ativação do ECoG durante o sono

rombencefálico pertencem, total ou parcialmente, ao contingente ascendente do circuito límbico mesencefálico-prosencefálico. Em seus artigos mais recentes, Jouv^{et} ^{37, 38} descreve com pormenores os mecanismos humorais que, segundo êle, desencadeiam e mantêm as distintas fases do sono: o sincronizado depende da liberação de serotonina ao nível dos núcleos da rafe e o dessincronizado ocorre após a degradação da serotonina e pela ação conjunta da noradrenalina e acetilcolina ao nível do locus ceruleus. Em suma, Jouv^{et} defende a tese de que as fases sincronizada e dessincronizada do sono sejam determinadas por dois mecanismos ativos independentes, desencadeados e mantidos por fatores humorais distintos.

Moruzzi e a escola de Pisa, que também muito se empenham no estudo do sono, consideram o tronco cerebral como sede tanto de estruturas dessincronizadoras como sincronizadoras do ECoG, podendo determinar vigília ou sono mediante ações recíprocas ou agindo sobre o tálamo.

Batini, Magni, Palestini, Rossi e Zanchetti ² e Batini, Moruzzi, Palestini, Rossi e Zanchetti ³ observaram na preparação mediopontina pré-trigeminal, no gato, um estado quase permanente de ativação do ECoG, acompanhado de comportamento de alerta. Pelo contrário, na preparação rostropontina o ECoG se tornava sincronizado e o animal exibia comportamento de sono profundo. Baseados nessas verificações os referidos pesquisadores concluíram que a formação reticular da porção rostral da ponte era essencial para a ativação do ECoG e para o comportamento de alerta. Por outro lado, também notaram que na preparação encéfalo isolado (secção ao nível de C₁) com gasserectomia bilateral o ECoG se mantinha predominantemente sincronizado e o comportamento do gato era de sono. Tanto nesta preparação como na mediopontina pré-trigeminal as informações aferentes eram praticamente as mesmas, porquanto, em ambas, as grandes vias aferentes estavam interrompidas. A única diferença existente entre as duas preparações era a continuidade da formação reticular até a parte baixa do tronco cerebral, presente no encéfalo isolado e ausente na mediopontina pré-trigeminal. Para explicar as diferenças na configuração do ECoG e no comportamento destas preparações, os neurofisiologistas de Pisa admitiram a existência de um centro desativador (sincronizador) na parte baixa do tronco, capaz de inibir a formação reticular ativadora pontomesencefálica ou de ativar diretamente as estruturas sincronizadoras do tálamo. Batini, Palestini, Rossi e Zanchetti ⁴ demonstraram que a formação reticular ativadora pontomesencefálica não depende de impulsos aferentes para manter o ECoG ativado, uma vez que em preparações mediopontinas pré-trigeminais com total desaferentação olfativa e visual ainda persistia a configuração electrocortical dessincronizada. Admitiram, assim, a existência de atividade tônica autótone no sistema reticular ativador. Magni, Moruzzi, Rossi e Zanchetti ^{4a} conseguiram provocar dessincronização do ECoG injetando tiopental diretamente na circulação vertebral; mediante técnica apropriada de ligaduras, limitaram a distribuição da droga seletivamente à parte baixa do tronco cerebral, sem impedir a circulação nas artérias vertebrais e carótidas. Interpretaram os resultados obtidos como significativos da liberação da formação reticular ativadora pontomesencefálica da influência de um mecanismo desativador situado na porção caudal do tronco, o qual seria bloqueado pela ação local do tiobarbitúrico. Berlucchi, Maffei, Moruzzi e Strata ⁵, resfriando isoladamente o bulbo e a ponte, pela aplicação eletiva de termódios no assoalho do 4.º ventrículo, observaram que o bloqueio térmico da ponte produzia sincronização do ECoG, enquanto o do bulbo resultava em ativação. Estes autores concluíram que ao nível do bulbo a ação tônica de estruturas sincronizadoras, antagonicas ao sistema reticular ativador, prevalece sobre a ação dessincronizadora. Magnes, Moruzzi e Pompeiano ⁴² provocaram sincronização do ECoG, em preparações agudas de encéfalo isolado no gato, pela estimulação com frequências de 1 a 16 Hz da região do trato solitário e do núcleo reticular ventral da ponte. Estimulos com frequências acima de 30 Hz, aplicados às mesmas regiões, produziam constantemente dessincronização do ECoG. Favale, Loeb, Rossi e Sacco ²¹, estimulando numerosos pontos da formação reticular do mesencéfalo, ponte e bulbo com fre-

qüências de 4 a 12 Hz, em gatos com electrodios cronicamente implantados, observaram sincronização do ECoG e comportamento de sono. Estes autores demonstraram, assim, que as estruturas desativadoras não se localizam exclusivamente na parte baixa da formação reticular, mas também em toda a extensão do tronco cerebral de permeio com estruturas ativadoras. Rossi, Favale, Hara, Giussani e Sacco⁵⁹ verificaram que a estimulação da formação reticular do tronco cerebral com frequências elevadas, quando praticada nas fases profundas do sono sincronizado, podia desencadear um episódio de sono dessincronizado, confirmando, assim, achados anteriores de Jouvét. O mesmo fato foi observado por Paola, Rossi e Zattoni⁶⁴, estimulando várias áreas neocorticais no gato. Carli, Armengol e Zanchetti^{10, 11} demonstraram, em experiências feitas no gato, que nenhum dos contingentes ascendentes ou descendentes do circuito límbico mesencefálico-prosencefálico era essencial para a ativação do ECoG na fase paradoxal, infirmando, portanto, as observações de Jouvét. Carli e Zanchetti¹², praticando lesões electrolíticas em numerosos pontos do tronco cerebral do gato, em preparações crônicas, chegaram à conclusão de que a única estrutura necessária para a ocorrência dos episódios de sono paradoxal era o núcleo reticular oral da ponte, divergindo, mais uma vez, de Jouvét.

O conceito da existência de mecanismos sincronizadores na formação reticular do tronco cerebral foi também defendido por Cordeau e col.^{13, 14, 15}. Estes autores conseguiram dissociar os mecanismos ativadores dos desativadores mediante microinjeções de adrenalina e de acetilcolina na formação reticular do tronco cerebral¹⁵. Individualizaram, assim, um "sistema adrenergico", responsável pela ativação do ECoG e pelo comportamento de alerta, e um "sistema colinérgico" com funções opostas. Ambos os efeitos foram obtidos pela estimulação de grande número de pontos localizados em vários níveis da formação reticular, sugerindo que esta estrutura seja o substrato de dois sistemas funcionalmente antagônicos mas mesclados especialmente de forma íntima. Tal conclusão não exclui a possibilidade de que a origem destes sistemas se situe em níveis diferentes, sendo o desativador mais caudal (bulbopontino) e o ativador mais rostral (pontomesencefálico)¹³.

Outros pesquisadores, como Bonvallet, Dell e Hiebel⁶ e Rothballer⁶⁰ demonstraram a influência de fatores humorais sobre a configuração do ECoG, considerando a adrenalina ou noradrenalina como sendo, em parte, responsáveis pela dessincronização. Segundo estes autores, tais substâncias seriam liberadas periféricamente, em consequência de estímulos variados, e atuariam sobre a formação reticular mesencefálica, provocando sua ativação e, através dela, a do ECoG. Ingvar³² considera direta a ação dos fatores humorais sobre o cérebro, pois a observou em preparações de córtex cerebral isolado. Purpura⁵⁵, Monnier, Koller e Graber⁴⁶ e Monnier e Hösli⁴⁵ verificaram, em preparações com circulação cerebral cruzada, a influência de fatores humorais liberados pelo animal doador sobre a atividade elétrica cortical do receptor, reforçando a teoria humoral do sono.

Em trabalhos mais recentes, publicados por Moruzzi^{48, 49} e por Zanchetti⁶⁴, são apresentados novos dados para a confirmação da existência de estruturas sincronizadoras no tronco cerebral. Contudo, a maioria das observações relatadas por estes autores condiciona o efeito sincronizador sobre o ECoG à frequência baixa da estimulação elétrica, ocorrendo dessincronização quando esta se eleva acima de certos limites. Kaada, Thomas, Alnaes e Wester³⁹, no entanto, demonstraram que estímulos elétricos de alta fre-

qüência, aplicados a vários sítios da formação reticular em tôda a extensão do tronco cerebral, podem provocar sincronização do ECoG no gato anestesiado com pentobarbital ou cloralose-uretana. Estas observações mostram não haver necessidade estrita de que os estímulos sejam de baixa frequência para que ocorra sincronização do ECoG, como sugeria a maioria das pesquisas anteriores. Confirmam também a presença, na formação reticular, de mecanismos relacionados especificamente com a desativação da atividade elétrica cortical.

Hernández-Peón²³⁻²⁷ foi outro neurofisiologista que, juntamente com seu grupo, muito se dedicou ao estudo dos mecanismos do sono. Êste pesquisador observou inicialmente que a estimulação elétrica de várias regiões encefálicas, principalmente da área pré-óptica, com pulsos de 1 a 25 Hz, que em condições normais provocava sono em gatos com electródios cronicamente implantados, era ineficaz se o animal fôsse previamente atropinizado²⁴. Partindo dêste dado, Hernández-Peón e sua escola procuraram localizar um sistema hipnógeno mediante a estimulação colinérgica de extensa área, que foi mapeada milímetro por milímetro, desde a porção mais rostral do prosencéfalo até a extremidade caudal do tronco cerebral. Para tanto empregaram mais de uma centena de gatos com cânulas especiais implantadas cronicamente, pelas quais introduziam cristais de acetilcolina, eserina ou carbacol; nesses animais registravam o ECoG, os movimentos oculares e a atividade elétrica do bulbo olfatório e da musculatura cervical posterior, a fim de acompanharem as diferentes fases do sono (Hernández-Peón, Chaves-Ibarra, Morgane e Timo-Iaria^{28, 29}).

A estimulação colinérgica de grande número de pontos localizados na referida área permitiu o reconhecimento de uma via anatômica bem circunscrita, a qual se estende desde a porção basolateral do prosencéfalo, compreendendo a região do tubérculo olfatório e área pré-óptica superomedial; pelo fascículo prosencefálico medial prossegue através das regiões lateral e posteromedial do hipotálamo, prologando-se pela porção ventromedial do mesencéfalo (área límbica mesencefálica) até atingir os núcleos de Bechterew e de Gudden na região medial do tegmento pontomesencefálico. Hernández-Peón e col.^{28, 29} demonstraram que esta via é multissináptica e de condução descendente, pois a latência para a indução do sono era tanto menor quanto mais caudal fôsse o ponto estimulado, variando aquela entre os limites de 20 s e 4 min. Além disso, Velluti e Hernández-Peón³⁰ provaram que, atropinizando pontos dessa via situados caudalmente ao local estimulado, não ocorria o sono. A partir dessas observações Hernández-Peón e seu grupo concluíram que existia um sistema hipnógeno multissináptico originado no prosencéfalo e estendido caudalmente até a porção inferior do tronco cerebral, onde possivelmente se juntaria ao centro sincronizador descrito por Moruzzi e sua escola. Além dos pontos hipnógenos encontrados nas áreas mencionadas, Hernández-Peón localizou outros na medula oblonga, na superfície orbitária do lobo frontal, na lingula do cerebelo, na parte anterior do giro cíngulo, na região paramedial do tálamo e na substância cinzenta da medula espinal. O achado de zonas hipnógenas no bulbo e na medula espinal autorizaram-no a postular a existência de um componente ascendente no sistema colinérgico do sono originado em níveis medulares, que se uniria ao descendente na região dorsal da ponte.

Hernández-Peón não admite dualidade de mecanismos para as fases do sono. Para êste pesquisador e sua escola, o sono sincronizado seria determinado pela inibição do sistema reticular ativador do mesencéfalo pelo sis-

tema colinérgico do sono; a inibição provocada por êste sistema teria caráter ascendente e, ao invadir os núcleos talâmicos, determinaria o desaparecimento dos fusos e ondas lentas corticais, que seriam substituídos pela atividade dessincronizada característica da fase paradoxal.

A situação atual dos conhecimentos sôbre os mecanismos do sono evidencia que êste estado fisiológico envolve grande número de estruturas sediadas em todos os níveis do sistema nervoso. Needham e Dila⁵³, em excelente revisão sôbre o estudo dos sistemas sincronizadores e dessincronizadores da atividade elétrica do neocórtex, chegaram à conclusão de que êstes se localizam no assim chamado cérebro antigo ("old brain"), que compreende tôda a formação reticular do tronco cerebral, sua continuação através do paleotálamo e o sistema límbico. Hernández-Peón e sua escola também demonstraram a grande extensão das estruturas envolvidas no sono, localizando-as precipuamente em sistemas filo e ontogeneticamente primitivos do sistema nervoso, aos quais se acrescentaram as influências de níveis de aquisição mais recente. Para Akert¹ o substrato anatômico do sono não pode ser considerado atualmente como um centro, devendo antes ser encarado como um sistema integrado, no qual receptores periféricos, fatores humorais, vias ascendentes e descendentes da formação reticular, assim como o neo e paleocórtex, interligam-se em circuitos múltiplos. Hess³¹, no entanto, assevera que, embora o sono possua substrato anatômico amplamente distribuído no sistema nervoso central, a formação reticular do tronco cerebral, e especialmente a do diencéfalo, pode ser considerada o "centro funcional do sono".

R E F E R Ê N C I A S

1. AKERT, K. — The anatomical substrate in sleep. *In* K. Akert, C. Bally & J. P. Schadé: *Sleep Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 9-19.
2. BATINI, C.; MAGNI, F.; PALESTINI, M.; ROSSI, G. F. & ZANCHETTI, A. — Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch. ital. Biol.* 97:13-25, 1959.
3. BATINI, C.; MORUZZI, G.; PALESTINI, M.; ROSSI, G. F. & ZANCHETTI, A. — Effects of complete pontine transections in the sleep-wakefulness rhythm: the midpontine pretrigeminal preparation. *Arch. ital. Biol.* 97:1-12, 1959.
4. BATINI, C.; PALESTINI, M.; ROSSI, G. F. & ZANCHETTI, A. — EEG activation patterns in the midpontine pretrigeminal cat following sensory deafferentation. *Arch. ital. Biol.* 97:26-32, 1959.
5. BERLUCCHI, G.; MAFFEI, L.; MORUZZI, G. & STRATA, P. — Mecanismes hypnogènes du tronc de l'encéphale antagonistes du système réticulaire activateur. *In* M. Jouvet: *Neurophysiologie des États de Sommeil*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1965, pp. 89-105.
6. BONVALLET, M.; DELL, P. & HIEBEL, G. — Tonus sympathique et activité électrique corticale. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 6:119-144, 1954.
7. BREMER, F. — Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 118:1235-1241, 1935.

8. BREMER, F. — Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral "isolé". C. R. Soc. Biol. (Paris) 118:1241-1244, 1935.
9. BUSER, P. — Thalamic influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 16:18-26, 1964.
10. CARLI, G.; ARMENGOL, V. & ZANCHETTI, A. — Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. *Science* 140:677-679, 1963.
11. CARLI, G.; ARMENGOL, V. & ZANCHETTI, A. — Brain stem limbic connections and the electrographic aspects of the deep sleep in the cat. *Arch. ital. Biol.* 103:725-750, 1965.
12. CARLI, G. & ZANCHETTI, A. — A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. ital. Biol.* 103:751-788, 1965.
13. CORDEAU, J. P. — Functional organization of the brain stem reticular formation in relation to sleep and wakefulness. *Rev. canad. Biol.* 21:113-125, 1962.
14. CORDEAU, J. P. & MANCIA, M. — Effect of unilateral chronic lesions of the midbrain on the electrocortical activity of the cat. *Arch. ital. Biol.* 96:374-399, 1958.
15. CORDEAU, J. P.; MOREAU, A.; BEAULNES, A. & LAURIN, C. — EEG and behavioral changes following microinjections of acetylcholine and adrenaline in the brain stem of cats. *Arch. ital. Biol.* 101:30-47, 1963.
16. DEMENT, W. — The occurrence of low voltage, fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10:291-296, 1958.
17. DEMENT, W. & KLEITMAN, N. — Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 9:673-690, 1957.
18. DEMPSEY, E. W. & MORISON, R. S. — The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.* 135:293-300, 1942.
19. DEMPSEY, E. W. & MORISON, R. S. — The interaction of certain spontaneous and induced cortical potentials. *Amer. J. Physiol.* 135:301-308, 1942.
20. ECONOMO, C. von — Die pathologie des Schlafes. *Handb. norm. path. Physiol.* 17:591-610, 1926.
21. FAVALE, E.; LOEB, C.; ROSSI, G. F. & SACCO, G. — EEG synchronization and behavioral signs of sleep following low frequency stimulation of the brain stem reticular formation. *Arch. ital. Biol.* 99:1-22, 1961.
22. FRENCH, J. D. & MAGOUN, H. W. — Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 68:591-604, 1952.
23. HERNÁNDEZ-PEÓN, R. — Sleep induced by localized electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 14:423-424, 1962.

24. HERNANDES-PEÓN, R. — A cholinergic limbic forebrain-hindbrain hypnogenic circuit. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 17:444-445, 1964.
25. HERNANDEZ-PEÓN, R. — A cholinergic hypnogenic limbic forebrain-hindbrain circuit. *In* M. Jouvet: *Neurophysiologie des États de Sommeil*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1965, pp. 63-88.
26. HERNANDES-PEÓN, R. — Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. *In* K. Akert, C. Bally & J. P. Schadé: *Sleep Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 96-117.
27. HERNANDEZ-PEÓN, R. — Mecanismos cerebrales del sueño y sus trastornos. *Rev. Hosp. psiquiát. Habana* 9:197-215, 1968.
28. HERNANDEZ-PEÓN, R.; CHAVES-IBARRA, G.; MORGANE, P. J. & TIMO-IARIA, C. — Cholinergic pathways for sleep, alertness and rage in the limbic midbrain circuit. *Acta neurol. lat-amer.* 8:93-96, 1962.
29. HERNANDEZ-PEÓN, R.; CHAVES-IBARRA, G.; MORGANE, P. J. & TIMO-IARIA, C. — Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exp. Neurol.* 8:93-111, 1963.
30. HESS, W. R. — Der Schlaf. *Wien. klin. Wschr.* 12:129-134, 1933. Citado por Hernández-Peón²⁷.
31. HESS, W. R. — Sleep as a phenomenon of the integral organism. *In* K. Akert, C. Bally & J. P. Schadé: *Sleep Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 3-8.
32. INGVAR, D. H. — Electrical activity of isolated cortex in the unanesthetized cat with intact brain stem. *Acta physiol. scand.* 33:151-168, 1955.
33. JASPER, H. H. — Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1:405-420, 1949.
34. JOUVET, M. — Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes reponsables des diferentes phases du sommeil physiologique. *Arch. ital. Biol.* 100:125-206, 1962.
35. JOUVET, M. — La phase paradoxale du sommeil. *Int. J. Neurol. (Montevideo)* 5:131-150, 1965.
36. JOUVET, M. — Étude de la dualité des états de sommeil et des mécanismes de la phase paradoxale. *In* M. Jouvet: *Neurophysiologie des États de Sommeil*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1965, pp. 397-449.
37. JOUVET, M. — Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.* 47:117-177, 1967.
38. JOUVET, M. — Biogenic amines and the states of sleep: pharmacological and neurophysiological studies suggest a relationship between brain serotonin and sleep. *Science* 163:32-41, 1969.
39. KAADA, B. R.; THOMAS, F.; ALNAES, E. & WESTER, K. — EEG synchronization induced by high frequency midbrain reticular stimulation in anesthetized cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 22:220-230, 1967.
40. LINDSLEY, D. B.; BOWDEN, J. W. & MAGOUN, H. W. — Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1:475-486, 1949.

41. LINDSLEY, D. B.; SCHREINER, L. H.; KNOWLES, W. B. & MAGOUN, H. W. — Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 2:483-498, 1950.
42. MAGNES, J.; MORUZZI, G. & POMPEIANO, O. — Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. ital. Biol.* 99:33-67, 1961.
43. MAGNI, F.; MORUZZI, G.; ROSSI, G. F. & ZANCHETTI, A. — EEG arousal following inactivation of the lower brain stem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation. *Arch. ital. Biol.* 97:33-46, 1959.
44. MAUTHNER, L. — Pathologie und Physiologie des Schlafes. *Wien. klin. Wschr.* 3:445-446, 1890.
45. MONNIER, M. & HÖSLI, L. — Humoral regulation of sleep and wakefulness by hypnogenic and activating dialysable factors. In K. Akert, C. Bally and J. P. Schadé: *Sleep Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, 1965, pp. 118-123.
46. MONNIER, M.; KOLLER, T. H. & GRABER, S. — Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation. *Exp. Neurol.* 8:264-277, 1963.
47. MORISON, R. S. & DEMPSEY, E. W. — A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.* 135:281-292, 1942.
48. MORUZZI, G. — Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanism underlying the production of sleep by sensory stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (suppl.) 13:231-256, 1960.
49. MORUZZI, G. — Reticular influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 16:2-17, 1964.
50. MORUZZI, G. & MAGOUN, H. W. — Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1:455-473, 1949.
51. NAUTA, W. J. H. — Hypothalamic regulation of sleep in rats: an experimental study. *J. Neurophysiol.* 9:285-316, 1946.
52. NAUTA, W. J. H. — Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain* 81:319-340, 1958.
53. NEEDHAM, C. W. & DILA, C. J. — Synchronizing and desynchronizing systems of the old brain. *Brain Res.* 11:285-293, 1968.
54. PAOLA, M.; ROSSI, G. F. & ZATTONI, J. — Induction of EEG desynchronized sleep by electrical stimulation of the neocortex. *Arch. ital. Biol.* 103:818-831, 1965.
55. PURPURA, D. P. — A neurohumoral mechanism of reticulo-cortical activation. *Amer. J. Physiol.* 186:250-254, 1956.
56. RIMBAUD, L.; PASSOUANT, P. & CADILHAC, J. — Participation de l'hippocampe à la régulation des états de veille et de sommeil. *Rev. neurol.* 93:303-308, 1955.
57. RINALDI, F. & HIMWICH, H. E. — Alerting responses and action of atropine and cholinergic drugs. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 73:387-395, 1955.

58. RINALDI, F. & HIMWICH, H. E. — Cholinergic mechanism involved in function of mesodiencephalic activating system. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 73:396-402, 1955.
59. ROSSI, G. F.; FAVALE, E.; HARA, T.; GIUSSANI, A. & SACCO, G. — Researches on the nervous mechanisms underlying deep sleep in the cat. Arch. ital. Biol. 99:270-292, 1961.
60. ROTHBALLER, A. B. — Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8:603-621, 1956.
61. STARZL, T. E.; TAYLOR, C. W. & BAGOUN, H. W. — Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. J. Neurophysiol. 14:461-477, 1951.
62. VELLUTTI, R. & HERNANDEZ-PEÓN, R. — Atropine blockade within a cholinergic hypnogenic circuit. Exp. Neurol. 8:20-29, 1963.
63. WIKLER, A. — Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs: morphine, n-allylnormorphine and atropine. Proc. Soc. exper. Biol. (New York) 79:261-265, 1952.
64. ZANCHETTI, A. — Brain stem mechanisms of sleep. Anesthesiology 28:81-99, 1967.

Clinica Neurológica — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, SP — Brasil.