

EVOLUÇÃO DO COMPORTAMENTO E DA ATIVIDADE ELÉTRICA
CORTICAL DO RATO COM LESÕES CRÔNICAS DA FORMAÇÃO
RETICULAR MESENCEFÁLICA

WALTER C. PEREIRA *

TANIA LEME DA ROCHA **

CESAR TIMO-IARIA ***

Recuperação da atividade elétrica dessincronizada neocortical, assim como do comportamento de alerta, têm sido descritos principalmente no cão¹² e no gato^{1, 13, 16, 18, 28, 29, 30} com lesões crônicas da formação reticular mesencefálica. Para Batsel^{12, 13} e Villablanca^{29, 30} a ativação cortical observada nas preparações crônicas de cérebro isolado destes animais nunca corresponderiam à fase paradoxal do sono, admitindo, como Jouvét¹⁴, mecanismos ativadores corticais distintos para a fase paradoxal e para o alerta ou vigília.

O objetivo do presente trabalho é o de comparar os efeitos de lesões eletrolíticas crônicas da formação reticular mesencefálica do rato com os resultados verificados por outros pesquisadores no cão e no gato. Para tanto, serão analisadas as modificações do eletrocorticograma (ECoG) e do comportamento dos animais em função do tempo de observação. Tal estudo se nos afigura de importância, porquanto não temos conhecimento de pesquisa análoga feita neste animal.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho foram utilizados 18 animais, sendo 5 em preparação aguda com lesão prévia da formação reticular mesencefálica (5 a 20 dias) e 13 em preparação crônica (2 a 14 dias). Em 11 dos animais a lesão era unilateral e em 7, bilateral. Em um dos ratos com lesão bilateral, uma das metades da formação reticular foi destruída 6 dias depois da outra; nos demais a lesão foi praticada dos dois lados na mesma operação. Todas as lesões foram consideradas suficientemente extensas para interromper completamente os circuitos da formação reticular de uma ou de ambas as metades do mesencéfalo, respectivamente. Pormenores a propósito da metodologia empregada para a obtenção das preparações foram descritos em trabalho anterior²¹.

* Assistente da Clínica Neurológica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; ** Assistente e *** Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Pesquisa financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

RESULTADOS

A lesão eletrolítica da formação reticular mesencefálica no rato, principalmente quando bilateral, acarreta grande mortalidade intra-operatória ou no pós-operatório imediato. Em virtude deste fato, apenas uma fração do grupo de animais lesados foi aproveitada para estudo. Sòmente aqueles que sobreviveram mais de 48 horas foram considerados como preparações crônicas. A figura 1 mostra dois exemplos de lesões observadas em preparações crônicas de hemisfério e de cérebro isolado.

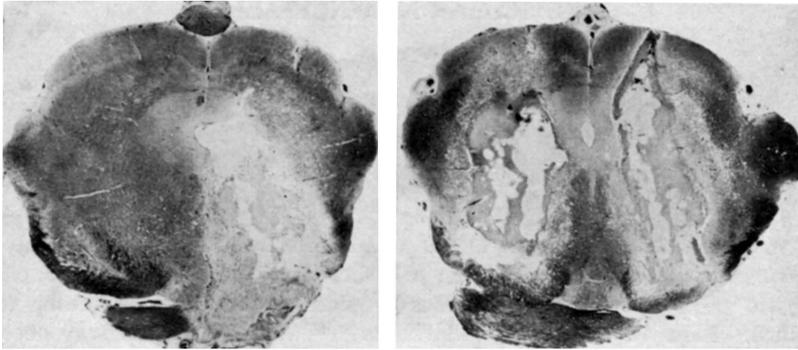


Fig. 1 — Preparações crônicas de cérebro isolado (coloração pelo método de Weil). À esquerda, lesão unilateral extensa da formação reticular mesencefálica, destruindo inclusive o pedúnculo cerebral ipsilateral. À direita, lesão bilateral menos ampla, porém suficiente para destruir totalmente a formação reticular do mesencéfalo.

Descreveremos separadamente as características comportamentais e eletrocorticográficas encontradas nos animais em preparação crônica:

1. *Comportamento* — Nas preparações com lesão de apenas uma das metades da formação reticular a recuperação da consciência era mais precoce que nos animais com lesão bilateral. Em geral 12 a 24 horas após a lesão os ratos com lesão unilateral já se apresentavam despertos, reagindo vivamente a qualquer estímulo. Nos ratos com destruição bilateral o estado de torpor era mais persistente, podendo prolongar-se por 3 ou 4 dias. Após estes períodos de tempo os animais passavam a reagir progressivamente aos estímulos ambientais. Apesar de ativos, contudo, tanto os ratos com lesão uni como bilateral, geralmente não se alimentavam nem ingeriam água, permanecendo apáticos e imóveis quando não molestados; em alguns a perda de peso chegou a atingir 10 ou 20% por semana, mesmo quando alimentados artificialmente.

Um fato observado em todos os ratos com lesão uni e bilateral foi a sonolência praticamente constante que apresentavam. Estes animais dormiam com extrema facilidade, mesmo quando colocados em ambientes ruidosos ou excessivamente iluminados. Passavam a maior parte do tempo dormindo, mesmo durante os períodos em que os ratos normais apresentam intensa atividade. Este caráter, que era muito acentuado nos primeiros dias, geralmente ia se atenuando com o passar do tempo. No entanto, mesmo nos animais observados por mais tempo (20 dias), não houve normalização dos ciclos de sono e vigília, permanecendo sempre mais sonolentos que os normais.

Quanto à motricidade, nos ratos com lesão unilateral era observada hipertonia e paralisia dos membros contralaterais à formação reticular destruída. Em con-

seqüência deste fato apresentavam marcha adversiva, girando continuamente para o lado oposto ao da lesão quando tentavam caminhar. Nos animais com lesão bilateral havia paresia, e às vezes também hipertonía, dos quatro membros com predomínio do trem posterior. Os déficits motores, contudo, geralmente desapareciam ou se atenuavam dentro de poucos dias. De regra, nas preparações com lesão unilateral, que comumente era mais ampla e comprometia em maior extensão as vias motoras do lado destruído, o déficit se mantinha por tempo mais prolongado.

2. Atividade eletrocorticográfica.

a) *Preparações agudas com animais previamente lesados* — Em quatro ratos foi praticada lesão unilateral e em um, lesão bilateral da formação reticular mesencefálica. Nos primeiros foram feitos registros eletrocorticográficos 5 a 20 dias depois da lesão, os quais não mostraram a presença de fusos. No ECOG do rato em que o registro foi feito 5 dias depois da lesão havia potenciais de fuso esparsos bilateralmente, mais evidentes no lado correspondente à lesão, mesclados com atividade de base predominantemente dessincronizada e com ondas lentas raras. Nos outros 3 ratos (cujos registros foram feitos 7, 9 e 20 dias após a lesão) o traçado era praticamente simétrico e constituído por ondas rápidas de baixa voltagem, não sendo observados potenciais de fuso nem ondas lentas.

No rato com lesão bilateral da formação reticular o ECOG, feito 5 dias depois da lesão, mostrava-se predominantemente constituído por ondas lentas (200 a 600 ms) moduladas por atividade rápida e de baixa voltagem. Mesclados com tais ondas eram também observados potenciais de fuso isolados ou agrupados em fusos complexos muito curtos (3 a 5 potenciais). A estimulação dolorosa da cauda deste animal provocava intensa dessincronização do ECOG.

b) *Preparações crônicas* — Durante as primeiras 24 a 48 horas a configuração eletrocorticográfica se mantinha praticamente idêntica à observada nas preparações agudas²¹. A partir de então já se notava que os períodos de dessincronização, inicialmente breves (2 a 3 s) e independentes de estímulos externos, tornavam-se mais longos, substituindo progressivamente a atividade sincronizada. Estímulos sonoros, visuais, tácteis e dolorosos passavam também a provocar dessincronização do ECOG. Geralmente o aparecimento da atividade dessincronizada era um pouco mais precoce no hemisfério isolado, assim como sua progressão no tempo era mais rápida.

Visando a evitar a interferência de fatores estranhos sobre os resultados, procuramos manter constantes as condições em que eram feitos os traçados. Com tal finalidade, as sessões, para o mesmo animal, eram sempre iniciadas à mesma hora do dia, a temperatura da gaiola, mantida entre 28 e 32°C e o animal previamente alimentado. Apesar desses cuidados os registros de dias consecutivos não mostravam aumento regular dos períodos de dessincronização em relação aos de sincronização. Ocorria, ao contrário, oscilação muito acentuada dessa relação, havendo dias nos quais o traçado era predominantemente dessincronizado e outros em que predominava amplamente a sincronização. Da mesma forma, o período máximo de dessincronização de cada sessão também variava irregularmente, podendo ser longo num dia e muito breve no seguinte. A tabela 1 mostra a evolução percentual da dessincronização (em relação à duração total do traçado), assim como o período máximo de dessincronização contínua de cada sessão, nos registros diários de um rato com lesão bilateral da formação reticular. Observamos que ambos oscilavam de maneira irregular, refletindo maior ou menor sonolência do animal em cada sessão. Na mesma tabela podemos verificar que a duração da dessincronização total de cada hemisfério cerebral não era obrigatoriamente a mesma.

Apesar da oscilação diária observada entre as atividades sincronizada e dessincronizada nos animais em preparação crônica, a maioria destes animais apresentava capacidade de manter dessincronizado o ECOG durante mais de 50% do traçado, em torno do quinto ao sétimo dias após a lesão. Em geral nos ratos com lesão unilateral a dessincronização evoluía mais rapidamente que nos animais com lesão bilateral, observando-se traçados praticamente simétricos entre o quarto e o quinto dias.

| N.º de horas | Dessincronização total (%) | | Período máximo de dessincronização (min.) | |
|--------------|----------------------------|----|---|----|
| | HE | HD | HE | HD |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 9 | 13 | 0,8 | 1 |
| 48 | 38 | 40 | 9 | 9 |
| 72 | 18 | 20 | 2 | 2 |
| 120 | 60 | 60 | 9 | 9 |
| 144 | 50 | 50 | 8 | 8 |

Tabela 1 — Evolução percentual da dessincronização total, em relação à duração total do traçado, e período máximo de dessincronização contínua de cada sessão, nos registros diários de um rato com lesão bilateral da formação reticular mesencefálica.

Nos primeiros dias de evolução era muito comum ocorrer um fato paradoxal nos registros: os animais, apesar de estarem em alerta comportamental, às vezes movimentando-se pela gaiola ou com o eletromiograma (EMG) cervical mostrando intensa atividade, continuavam a exibir configuração sincronizada do ECoG, inclusive sem bloqueio dos fusos (fig. 2). Este fato era mais frequentemente observado nos ratos com lesão unilateral da formação reticular. Com o passar dos dias tal dissociação entre a configuração do ECoG e o comportamento desaparecia progressivamente.

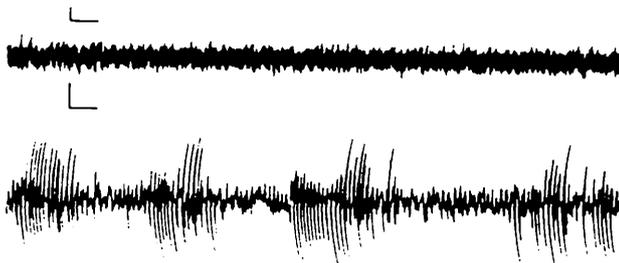


Fig. 2 — Preparação crônica com lesão bilateral da formação reticular mesencefálica. Registro feito 48 horas após a lesão, observando-se em cima o EMG cervical mostrando intensa atividade (alerta) e em baixo o ECoG, obtido da área 2, com fusos e atividade sincronizada. Calibração: 50 μ V e 1 s.

Fases do sono nas preparações crônicas

Nos primeiros dias depois da lesão da formação reticular, quando os fusos e ondas lentas predominam amplamente no ECoG, a atividade elétrica cortical pouco se modifica durante todo o traçado. A medida, porém, que o animal se vai recuperando a configuração eletrocorticográfica varia acentuadamente no decorrer do registro. Estas modificações estão relacionadas com os ciclos de sono que o animal apresenta durante as sessões.

Em geral no quarto ou quinto dias após a lesão as fases do sono se tornam bem evidentes nos traçados. Durante o alerta o ECoG se apresenta predominantemente

dessincronizado, ocorrendo potenciais de fusos isolados e ondas lentas raras; à medida que o animal se torna sonolento os fusos passam a predominar no traçado, ocorrendo ainda períodos de atividade dessincronizada entre os surtos de fusos, assim como ondas lentas esporádicas. Progressivamente a atividade lenta vai aumentando até se tornar contínua, mesclando-se e compondo-se com os potenciais de fuso, que deixam de ser agrupados. Durante estas fases o EMG cervical apresenta atividade tônica. A seguir o tono cervical desaparece e o ECoG continua sincronizado ou se torna dessincronizado (fig. 3).

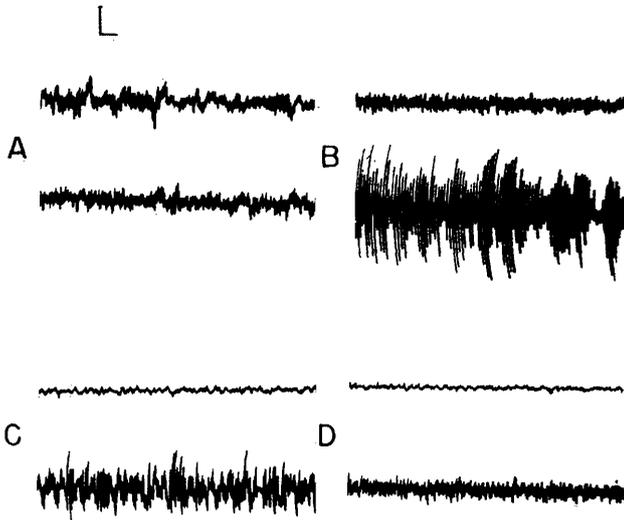


Fig. 3 — Fases do sono em preparação crônica com lesão bilateral da formação reticular mesencefálica (registro feito 5 dias após a lesão). Em A, o animal está alerta: o EMG cervical (traçado superior) mostra intensa atividade tônica e o ECoG (traçado inferior), atividade dessincronizada. Em B, o rato está em sono superficial: o EMG exibe ainda atividade tônica e o ECoG, fusos puros. Em C, o tono cervical desaparece e a atividade cortical continua sincronizada (fase pré-paradoxal). Em D, o tono cervical permanece ausente e o ECoG se apresenta dessincronizado (fase paradoxal). Calibração: 100 μ V e 1s.

A seqüência que acabamos de descrever, e que nem sempre ocorre de maneira tão regular e esquemática, caracteriza as fases de sono sincronizado e dessincronizado observadas em animais intactos.

Encontramos nos ratos com lesão da formação reticular mesencefálica, tanto uni como bilateral, tôdas as fases do sono. A fase paradoxal, no entanto, só era observada quando o animal já apresentava capacidade de dessincronizar o ECoG. Em alguns ratos com lesão unilateral observamos atividade rápida, na ausência de tono cervical (fase paradoxal), apenas no hemisfério cerebral oposto ao da lesão; no hemisfério cerebral isolado a atividade elétrica geralmente se tornava menos ampla e os fusos eram bloqueados, porém não surgia atividade dessincronizada (fig. 4).

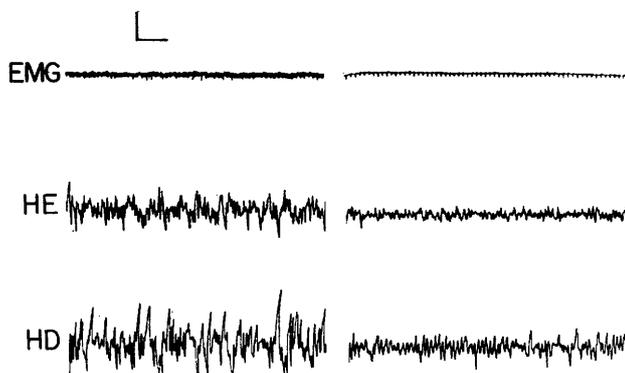


Fig. 4 — Fase paradoxal em preparação crônica com lesão unilateral (direita) da formação reticular mesencefálica. À esquerda observa-se o ECoG dos dois hemisférios cerebrais durante o sono sincronizado: o EMG cervical apresenta atividade tônica. À direita, durante a fase paradoxal (abolição do tono cervical), nota-se que a atividade elétrica do hemisfério cerebral direito ainda permanece sincronizada, embora menos que no traçado anterior, enquanto no hemisfério esquerdo a atividade é dessincronizada. Calibração: 100 μ V e 1s.

COMENTARIOS

Bremer^{5,6} considerou definitivos o comportamento e a configuração do ECoG observados no gato com secção completa do tronco cerebral ao nível da transição pontomesencefálica. Contudo, este fisiologista acompanhou tal preparação durante apenas três dias. O ECoG caracterizava-se pela presença de ondas lentas e fusos constantes, não se modificando pela estimulação olfativa ou visual. Do ponto de vista comportamental, o animal permanecia como que adormecido, exibindo miose extrema e desvio dos globos oculares para baixo “em tudo semelhantes ao que se observa no sono profundo espontâneo ou provocado por barbitúricos”. Lindsley, Schreiner, Knowless e Magoun¹⁶ observaram que, no gato com lesão eletrolítica total da formação reticular mesencefálica, poupadas as vias sensitivas específicas, ainda era possível provocar ativação do ECoG, assim como determinar certo grau de alerta comportamental, pela aplicação de estímulos somáticos e auditivos. A dessincronização do ECoG era nítida mas diferente da observada no animal intacto, pois cessava instantaneamente após o término da estimulação, mesmo quando esta era de grande intensidade, nunca persistindo mais do que poucos segundos. Lindsley e col.¹⁶ concluíram que, nestas preparações, a ativação do ECoG era mantida pela chegada de impulsos aferentes às porções da formação reticular situadas acima da zona lesada, através de colaterais das vias da sensibilidade específica; tais impulsos poderiam atingir o hipotálamo, o tálamo ou, mesmo, diretamente o córtex cerebral, provocando dessincroniza-

ção. Moruzzi, Palestini, Rossi e Zanchetti¹⁸ fizeram experiências semelhantes às de Lindsley e col.¹⁶, chegando, porém, à conclusão de que a preservação das vias lemniscais não era essencial para a ocorrência de um estado de alerta rudimentar e transitório quando eram aplicados certos estímulos sensoriais, particularmente aqueles dotados de conteúdo afetivo especial. Em alguns dos gatos, com lesão completa da formação reticular e das vias sensoriais específicas ao nível do mesencéfalo, observaram, 7 a 10 dias depois de operados, recuperação parcial do estado de vigília; estes animais reagiam à presença de alimento ou de cães (mêlo), movimentando os globos oculares, que às vezes exibiam dilatação pupilar, e com dessincronização do ECoG. Adametz¹ e Sprague, Levitt, Robson, Liu, Stellar e Chambers²⁸ demonstraram, também no gato, que mesmo a destruição eletrolítica completa da formação reticular mesencefálica não torna os animais necessariamente comatosos, constituindo fatores muito importantes para a recuperação os cuidados pós-operatórios e o parcelamento das lesões em mais de um tempo cirúrgico. Batsel³ estudou 31 cães com secção total ou parcial do mesencéfalo em diferentes alturas, verificando que em qualquer nível surgiam ondas lentas e fusos no ECoG, os quais persistiam durante, no mínimo 3 dias, mesmo que a secção fôsse incompleta. Em apenas um caso com secção completa do mesencéfalo o ECoG se manteve sincronizado durante os 28 dias de sobrevivência do animal. Nos demais, após períodos de tempo que variaram de 15 a 30 dias, iam reaparecendo progressivamente fases de dessincronização da atividade elétrica cortical. Quando estas se tornavam bem evidentes passavam a alternar com períodos de sincronização; a transição entre a dessincronização e a sincronização podia ocorrer de maneira brusca ou gradativa, com períodos intermediários de atividades rápida e lenta mais ou menos mesclados. Batsel³, ao contrário de Arduini e Moruzzi², não observou relação causal entre a ativação cortical e estímulos olfativos de forte intensidade, tanto em preparações agudas como em crônicas. A ativação cortical era também independente de estímulos visuais, pois continuava a ocorrer em animais com secção bilateral do nervo óptico. No que diz respeito ao comportamento, os cães exibiam modificações com o passar do tempo, chegando a deglutir espontaneamente, a endireitar a cabeça e, mesmo, a caminhar. Estas alterações comportamentais corriam paralelamente ao aumento progressivo de atividade dessincronizada no ECoG, não havendo, porém, relação temporal estrita entre as manifestações motoras e a ativação eletrocortical.

Batsel⁴ repetiu no gato experiências semelhantes, realizando secções totais do tronco cerebral ao nível da transição pontomesencefálica. Verificou que as fases de dessincronização do ECoG tornavam-se nítidas por volta do 7.º dia e que todos os animais exibiam alternância evidente entre sincronização e dessincronização do traçado na 2.ª ou 3.ª semanas depois das lesões. Comparativamente ao cão, os períodos de ativação do ECoG no gato eram breves. A desafferentação visual ou olfativa não interferia de maneira constante com a configuração do ECoG, sendo a dessincronização aparentemente espontânea. Batsel interpretou as alternâncias da atividade dessincronizada com a sincronizada, tanto no cão como no gato, como reminiscência dos ciclos de sono. Le-

vando em conta os trabalhos de Jouvet, admitiu que as fases de dessincronização observadas no ECoG desses animais corresponderiam sempre aos estados de vigília ou de alerta e nunca ao sono paradoxal. Além disso, o referido fisiologista chegou à conclusão de que a formação reticular do mesencéfalo, apesar de não se mostrar essencial para a ativação do ECoG (cães), era a responsável pela maior precocidade com que esta surgia nas preparações com lesões localizadas em nível mais baixo do tronco cerebral (gatos).

Villablanca^{29, 30} também estudou preparações crônicas de cérebro isolado no gato, praticando secção completa do tronco cerebral ao nível da transição mesodiencefálica, mediante abordagem cirúrgica direta; alguns animais eram operados uma segunda vez para a desaferentação visual e olfativa. Este autor verificou, por volta do 7.º ao 10.º dias após a secção do tronco cerebral, períodos breves de ativação do ECoG, os quais se tornavam longos (muitas horas consecutivas) a partir do 12.º ao 15.º dias. Estes períodos alternavam com os de sincronização de maneira cíclica, lembrando os ciclos de sono do animal intacto. A atividade sincronizada descrita por Villablanca em suas preparações não apresentava configuração estável, havendo proporções variáveis de fusos e de ondas lentas reproduzindo grosseiramente as diferentes fases do sono lento. Do ponto de vista comportamental, os animais, ao cabo de alguns dias, tornavam-se ativos, coçando-se, sentando e, mesmo, caminhando. Exibiam também, durante o sono, períodos de atonia muscular generalizada, os quais, seguramente, estavam relacionados ao sono paradoxal. No entanto, Villablanca não notou correspondência entre o traçado eletrocorticográfico e este tipo de comportamento, pois, muitas vezes, o ECoG continuava lento embora o animal se apresentasse comportamentalmente em sono paradoxal (atonía e tremores musculares, movimentos oculares rápidos, modificação dos ritmos cardíaco e respiratório). Tal dissociação entre a configuração do ECoG e o comportamento na fase paradoxal do sono já havia sido observada por Jouvet¹⁴ em preparações agudas de cérebro isolado no gato. Villablanca, concordando com Batsel, admite que as fases de dessincronização do ECoG observadas nas preparações crônicas de cérebro isolado correspondam aos estados de alerta ou vigília e não ao sono paradoxal. A desaferentação visual ou olfativa não impedia que tais fases continuassem a ocorrer, sendo este fato indicativo de que existam mecanismos autóctones no prosenséfalo capazes de regular o ritmo sono-vigília. Villablanca notou ainda que estímulos nociceptivos ou proprioceptivos provocavam freqüentemente ativação do ECoG. Para explicar este fenômeno em animais cujas conexões neurais entre o sistema nervoso periférico e o córtex cerebral estacam completamente interrompidas, este pesquisador admite a hipótese de que fatores humorais liberados periféricamente possam ativar diretamente o ECoG, tal como demonstraram Purpura²² e Monnier e col.¹⁷

Em nossas preparações crônicas de cérebro isolado verificamos recuperação progressiva da atividade dessincronizada cortical. Esta atividade já está presente por curtíssimos períodos de tempo logo após a lesão da formação reticular mesencefálica e vai aumentando com o passar do tempo. Da mesma forma que Batsel e Villablanca, constatamos que tal recuperação não se dá uniformemente, variando de dia para dia em função da maior ou

menor sonolência que o animal apresenta em cada sessão experimental. A partir do 5.^o ou 7.^o dias, nas preparações com lesão bilateral, o ECoG pode apresentar-se dessincronizado em cerca de 50% do tempo total dos registros. Quase sempre, contudo, nota-se assimetria entre os traçados dos dois hemisféricos cerebrais, ou seja, a duração dos períodos de dessincronização raramente é idêntica nos dois lados. Julgamos que este fato deva ser atribuído à assimetria da lesão da formação reticular que, apesar de ser calculada com rigor, jamais se apresenta exatamente igual nas duas metades do mesencéfalo.

Em relação ao comportamento, nossos achados confirmam plenamente os de outros pesquisadores, demonstrando que lesões extensas da formação reticular mesencefálica são compatíveis com atividade motora quase normal. No entanto, um fato importante a se destacar é que nem sempre existe concordância entre a configuração do ECoG e o comportamento. Observamos comumente que, nos primeiros dias após a lesão uni ou bilateral do tegmento mesencefálico, o animal pode exibir atividade motora de alerta (exploração do ambiente, coçadura, marcha), enquanto o ECoG mostra ondas lentas e fusos (Fig. 2). A dissociação entre a atividade elétrica cortical e o comportamento já foi descrita por outros autores em diferentes condições experimentais. Wikler³¹ e Rinaldi e Himwich^{23,24} verificaram que a atropina provoca sincronização do ECoG ao mesmo tempo em que o animal permanece ativo ou, mesmo, excitado. Inversamente, Himwich e Rinaldi¹² demonstraram que a reserpina, apesar de causar dessincronização do ECoG, não determina insônia. Feldman e Waller⁹ constataram que lesões da formação reticular mesencefálica no gato não impedem o comportamento de alerta, embora sincronizem o ECoG; por outro lado, lesões do hipotálamo posterior levam a sono profundo e irreversível, apesar de não impedirem que o ECoG seja ativado por estimulação elétrica da formação reticular mesencefálica. Estes fatos fazem recordar a afirmativa de von Economo de que o sono cerebral e o somático são fenômenos dissociáveis.

A destruição de apenas uma das metades ou lesões parciais bilaterais do tegmento mesencefálico induzem sonolência prolongada nos animais. Os ratos com tais lesões, quando não molestados, permanecem continuamente sonolentos, adormecendo com extrema facilidade mesmo em ambientes ruidosos e durante os períodos do dia nos quais os animais intactos estão em plena atividade. Este fato sugere que exista influência quantitativamente significativa da formação reticular sobre o ECoG e o comportamento, parecendo que sua destruição, mesmo parcial, reduz consideravelmente os influxos alertantes sobre o córtex cerebral, facilitando os mecanismos de sono. Quando os estímulos são de forte intensidade o ECoG volta a ser ativado e o animal assume atitude de alerta. É provável que, apesar da formação reticular mesencefálica não ser essencial para a ativação do ECoG, ela seja necessária para a manutenção prolongada do estado de alerta.

É improvável que a dessincronização do ECoG observada nas preparações de cérebro isolado esteja relacionada com o sistema reticular talâmico. De fato, Schlag e Chaillet²⁷ demonstraram que lesões da porção rostral do tegmento mesencefálico, particularmente aquelas que destroem a região da

comissura posterior, impedem a ativação do ECoG por estimulação a alta freqüência dos núcleos não específicos do tálamo. Estes fisiologistas acreditam que as vias talamocorticais ativadoras apresentem trajeto descendente, passando pelo mesencéfalo antes de atingir o córtex cerebral; desta maneira, a lesão da porção rostral desse segmento do neureixo as interrompe, impedindo a ativação do ECoG por estimulação talâmica. Routtenberg^{25, 26} admite que a ativação do ECoG, observada nas preparações crônicas de cérebro isolado, se relacione com o "sistema de alerta II". Este sistema seria constituído por estruturas límbicas do mesencéfalo e do prosencéfalo, estando normalmente em equilíbrio funcional com o "sistema de alerta I", representado pela formação reticular mesencefálica. Em condições normais o neocórtex seria ativado pelo sistema de alerta I, mas em sua falta o sistema de alerta II passaria gradualmente a exercer tal função. Este conceito tem numerosos subsídios experimentais, como os trabalhos de Kawamura e col.¹⁵ que descreveram um centro ativador do sistema límbico situado no hipotálamo posterior, o qual ativaria secundariamente o neocórtex; Naquet e col.¹⁹ admitem a existência de um centro de vigília autônomo no subtálamo; Hernández-Peón e col.^{10, 11} descrevem um sistema de sono que, em parte, se superpõe ao sistema de alerta II admitido por Routtenberg, e que, como este, tem seu principal contingente representado pelo fascículo prosencefálico medial. É, portanto, indiscutível, em face dos fatos comentados, que o prosencéfalo, totalmente isolado de suas conexões periféricas e centrais, seja ainda capaz de manter a alternância cíclica de fases de sincronização e dessincronização da atividade elétrica cortical, reproduzindo fielmente os aspectos eletrográficos dos estados de sono e de vigília.

Os ciclos de sono observados no ECoG das preparações crônicas de cérebro isolado são muito semelhantes aos descritos por Negrão²⁰ no rato intacto. Geralmente estes ciclos tornam-se evidentes a partir do 4.º ou 5.º dias depois da lesão. As diferentes fases do sono sincronizado eram individualizadas mais precocemente do que a fase paradoxal. Esta somente se manifestava plenamente no ECoG quando a atividade cortical dessincronizada, correspondente ao estado de alerta, já estava bem constituída. Na preparação hemisférebro isolado notamos que a ativação do ECoG da fase paradoxal ocorria mais cedo no hemisfério cerebral intacto do que no isolado, o qual mantinha, durante algum tempo, configuração sincronizada mesmo nesta fase (fig. 4). Este fato leva-nos a crer que mecanismos corticais eletrofisiológicos equivalentes atuem tanto durante o estado de alerta como na fase paradoxal do sono.

Ao contrário de Villablanca e de Batsel, observamos manifestações típicas da fase paradoxal nos registros da maioria de nossas preparações crônicas de cérebro isolado. No entanto, em nenhum animal que sobreviveu mais de 48 horas as lesões destruíam totalmente as estruturas mesencefálicas. Desta forma, portanto, nossos resultados não podem ser comparados com os daqueles autores que trabalharam com animais submetidos à secção total do tronco cerebral. Contudo, podemos asseverar que, no rato, nenhuma das estruturas existentes no tegmento mesencefálico é individualmente essencial para a ativação do ECoG durante a fase paradoxal. De fato, em

diferentes animais foram lesadas tôdas as estruturas encontradas naquela região, sendo sempre registrada atividade cortical dessincronizada simultânea com a abolição do EMG cervical e com a postura característica do sono paradoxal. Nossas observações, portanto, contrariam as de Jouvét¹⁴, que considera as formações ventromediais do mesencéfalo indispensáveis para a ativação cortical da fase paradoxal. Por outro lado confirmam os achados de Carli, Armengol e Zanchetti^{7,8} e de Hobson¹³, ambos baseados em estudos com lesões seletivas de estruturas do tronco cerebral do gato. Parece, como afirma Hobson, que a dessincronização do ECoG observada durante o sono paradoxal é determinada por vias distribuídas difusamente no tronco cerebral acima da ponte, não dependendo de qualquer estrutura em particular existente a êsse nível.

RESUMO

Para êste trabalho foram utilizados 18 ratos albinos da raça Wistar com lesões eletrolíticas crônicas da formação reticular mesencefálica, sendo 11 unilaterais e 7 bilaterais. Tôdas as lesões foram suficientemente amplas para interromper completamente o sistema ativador ascendente de uma ou de ambas as metades do mesencéfalo.

Aumento da sincronização do electrocorticograma provocado pelo sono espontâneo foi observado mesmo nos animais com lesão bilateral; êste fato fala a favor da existência de mecanismos ativadores corticais situados acima do nível mesencefálico, que são deprimidos durante o sono. Progressivamente observa-se recuperação da atividade elétrica cortical dessincronizada e da atividade motora (comportamentos de alerta e de vigília), tanto nos animais com lesão unilateral como nos com bilateral. Nos primeiros, contudo, a recuperação é mais precoce e rápida. O sono fisiológico se desenvolve com tôdas as suas fases normais a partir do 4.º ou 5.º dias depois da lesão. A atividade dessincronizada do neocórtex observada durante a fase paradoxal do sono independe de qualquer estrutura em particular existente no tegmento do mesencéfalo.

SUMMARY

Behavioral and electrographic studies on rats after chronic lesion of the midbrain reticular formation

This study was performed on 18 albino rats subjected to either unilateral (11) or bilateral (7) electrolytic destruction of the midbrain reticular formation. In all preparations a complete unilateral or bilateral interruption of the ascending activating system was achieved.

The electrocorticographic pattern of synchronized sleep occurred in both unilaterally and bilaterally lesioned rats. This was found as soon as the animal recovered from the surgical trauma, when slow waves still predominated. Such finding support the hypothesis that activating systems other than the midbrain reticular activating system exist whose functional block during sleep furthers the synchronization of the cortical electrical activity. An increasing reco-

very of desynchronization and motor activity as a function of time was shown by all rats. However, recovery occurred earlier and more quickly in the animal with unilateral lesions. Physiological sleep evolved with all its phases by the fourth or fifth day after the lesion was made. It seems that desynchronization of the paradoxical phase of sleep does not involve any particular structure arising from and/or passing through the midbrain tegmentum.

REFERÊNCIAS

1. ADAMETZ, J. H. — Rate of recovery of functioning in cats with rostral reticular lesions. *J. Neurosurg.* 16:85, 1959.
2. ARDUINI, A. & MORUZZI, G. — Olfactory arousal reaction in the "cerveau isolé" cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 5:243, 1953.
3. BATSEL, H. L. — Electroencephalographic synchronization and desynchronization in the chronic "cerveau isolé" of the dog. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 12:421, 1960.
4. BATSEL, H. L. — Spontaneous desynchronization in the chronic cat "cerveau isolé". *Arch. ital. Biol.* 102:547, 1964.
5. BREMER, F. — Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 118:1235, 1935.
6. BREMER, F. Quelques propriétés de l'activité électrique du cortex cérébral "isolé". *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 118:1241, 1935.
7. CARLI, G.; ARMENGOL, V. & ZANCHETTI, A. — Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. *Science* 140:677, 1963.
8. 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, 1965.
9. FELDMAN, S. & WALLER, H. — Dissociation of electrocortical activation and behavioral arousal. *Nature (London)* 196:1320, 1962.
10. HERNÁNDEZ-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, 1962.
11. HERNÁNDEZ-PEÓN, R.; CHAVES-IBARRA, G.; MORGANE, P. J.; & TIMO-IARIA, C. — Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exp. Neurol.* 8:93, 1963.
12. HIMWICH, H. C. & RINALDI, F. — A comparison of effects of reserpine and some barbiturates on the electrical activity of cortical and subcortical structures of the brain of rabbits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61:27, 1955.
13. HOBSON, J. A. — The effects of chronic brain-stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 19:41, 1965.
14. JOUVET, M. — Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.* 47:117, 1967.
15. KAWAMURA, H.; NAKAMURA, Y. & TOKIZANE, T. — Effect of acute brain stem lesions on the electrical activities of the limbic system and neocortex. *Jap. J. Physiol.* 11:564, 1961.
16. 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, 1950.
17. 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, 1963.
18. MORUZZI, G.; PALESTINI, M.; ROSSI, G. F. & ZANCHETTI, A. — Comportamento e quadro elettroencefalografico nel gatto dopo lesioni complete o parziali della sostanza reticolare mesencefalica. *Boll. Soc. ital. Biol.* 32:958, 1956.
19. NAQUET, R.; DENAVIT, M.; LANOIR, J. & ALBE-FESSARD, D. — Altérations transitoires ou définitives des zones diencephaliques chez le chat: leurs effets sur l'activité électrique corticale et le sommeil. In *M. Jouvet: Neurophysiologie des États de Sommeil*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1965, pg. 107.
20. NEGRÃO, N. — Ciclos de sono, fusos de sono natural e anestésico e potenciais de recrutamento no rato. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1967.
21. PEREIRA, W. C.; ROCHA, T. L. & TIMO-IARIA, C. — Atividade elétrica cerebral do rato com lesões da formação reticular mesencefálica. *Arq. Neuro-psiquiat.* (São Paulo) 28:185, 1970.
22. PURPURA, D. P. — A neurohumoral mechanism of reticulo-cortical activation. *Amer. J. Physiol.* 186:250, 1956.
23. RINALDI, F. & HIMWICH, H. E. — Alerting responses and action of atropine and cholinergic drugs. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 73:38, 1955.

24. RINALDI, F. & HIMWICH, H. E. — Cholinergic mechanism involved in function of mesodiencephalic activating system. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 73:396, 1955.
25. ROUTTENBERG, A. — Neural mechanisms of sleep: changing view of reticular formation function. *Psychol. Rev.* 73:481, 1966.
26. ROUTTENBERG, A. — The two arousal hypothesis: reticular formation and limbic system. *Psychol. Rev.* 75:51, 1968.
27. SCHLAG, J. D. & CHAILLET, F. — Thalamic mechanism involved in cortical desynchronization and recruiting responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 15:39, 1963.
28. SPRAGUE, J. M.; LEVITT, M.; ROBSON, K. C. N.; STELLAR, E. & CHAMBERS, W. W. — A neuroanatomical and behavioral analysis of the syndromes resulting from midbrain lemniscal and reticular lesions in the cat. *Arch. ital. Biol.* 101:225, 1963.
29. VILLABLANCA, J. — Electroencephalogram in the permanently isolated fore-brain of the cat. *Cience* 138:44, 1962.
30. VILLABLANCA, J. — The electrocorticogram in the chronic "cerveau isolé" cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 19:576, 1965.
31. 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, 1952.

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