

# Sonho, memória e o reencontro de Freud com o cérebro

## Dream, memory and Freud's reconciliation with the brain

Sidarta Ribeiro

Departamento de Neurobiologia, Duke University Medical Center. Durham, EUA

**Resumo** Para que serve sonhar? A vasta contribuição sobre a função dos sonhos dada por Freud e Jung foi em grande parte ignorada pela ciência, pela falta de um método quantitativo e de hipóteses testáveis. Não obstante, vários resultados experimentais corroboram dois importantes “insights” psicanalíticos: 1) que os sonhos freqüentemente contêm elementos da experiência do dia anterior, denominados de “restos do dia”, e 2) que estes “restos” incluem atividades mnemônicas, levando portanto a uma facilitação do aprendizado. Em particular, dados recentes sugerem que os sonhos podem desempenhar um papel essencial na consolidação das memórias, levando aquelas recentemente adquiridas a migrar do hipocampo para o neocórtex. Tomados em conjunto, estes resultados indicam a necessidade de reavaliar cientificamente o legado psicanalítico.

**Descritores** Sonho. Memória. Aprendizado. Sono REM. Freud. Hipocampo. Neocórtex.

**Abstract** *What is the function of dreaming? The vast contribution on dreams made by Freud and Jung has been largely ignored by science, which harshly criticized their approach for the lack of a quantitative method and of testable hypotheses. Here I review a series of experimental results that corroborate two important psychoanalytical insights regarding dreams: 1) that dreams often contain a “day residue” of the preceding waking experience, and 2) that such “residue” includes cognitive and mnemonic activities, therefore leading to a facilitation of learning. In particular, recent data suggests that dreams may play an essential role in memory consolidation, allowing recently-acquired memories to exit the hippocampus and settle in the neocortex. Taken together, these results call for a comprehensive scientific reassessment of the psychoanalytical legacy.*

**Keywords** *Dream. Memory. Learning. REM sleep. Freud. Hippocampus. Neocortex.*

### Introdução

*[A] far more significant branch of psychological research that originated from medical psychiatry remains remarkably isolated and disconnected, although it deserves more than any other field of psychology to be labeled as scientific. (...) However much we may reject the theoretical edifice constructed by Sigmund Freud and Carl Jung (...) there can be no disagreement that both of these depth psychologists are observers, indeed gifted observers, who saw for the first time certain facts that are irrevocable, inalienable components of collective human behavior (Konrad Lorenz, 1948).*

Para que serve sonhar? No início do século XX esta pergunta ancestral pareceu subitamente ao alcance da Razão, com a publicação de “A Interpretação dos sonhos”.<sup>1</sup> Neste livro Freud

fundou uma nova e ambiciosa psicologia, repleta de novas idéias sobre a mente humana e seus sonhos. A despeito do impacto profundo destas idéias na sociedade ocidental, sua formulação<sup>1</sup> e desenvolvimento<sup>2,3</sup> não se deram sobre uma base empírica e quantitativa, marcando um divórcio progressivo de método e discurso entre a psicanálise e a biologia. Como resultado, pouca ou nenhuma influência é atualmente atribuída a Freud no que diz respeito à investigação científica do fenômeno onírico.

O fosso não poderia ser mais profundo. Predomina nas ciências exatas a noção de que a contribuição da psicanálise para o entendimento dos sonhos resume-se a um amontoado de observações isoladas, teorias não-testáveis, imperativos ideológicos e argumentos de autoridade. Por outro lado, as diferentes vertentes da psicanálise ocupam-se pouco ou nada do estudo

experimental e quantitativo dos sonhos, voltando-se exclusivamente para os símbolos e jamais para seu substrato material, o sistema nervoso.

Na contramão deste divórcio, pretendo aqui demonstrar que os avanços da psicologia experimental e da neurociência convergiram nos últimos anos para dois importantes *insights* psicanalíticos. O primeiro consiste na observação concreta de que os sonhos, muito freqüentemente, contêm elementos da experiência do dia anterior, denominados de “restos do dia”.<sup>1</sup> O segundo é o reconhecimento de que estes “restos” incluem atividades mnemônicas e cognitivas da vigília, persistindo nos sonhos na medida de sua importância para o sonhador.<sup>1-3</sup> Assim, ainda que de maneira difusa, a psicanálise prevê que a consolidação de memórias e o aprendizado sejam importantes funções oníricas.<sup>1-3</sup> A seguir, descrevo a trajetória gradual da neurociência e da psicologia experimental rumo à corroboração destes *insights*.

### Sono e memória

O marco de fundação da neurobiologia dos sonhos foi a descoberta, em humanos, de que longos episódios de sono sem sonhos, caracterizados por ondas eletroencefalográficas lentas (‘slow-wave sleep’, SWS), são sucedidos por episódios curtos de sono com sonhos, caracterizados por eletroencefalograma cortical rápido e movimentos oculares involuntários (‘rapid-eye-movement sleep’, REM).<sup>4,5</sup> Este achado deflagrou um grande progresso no entendimento dos mecanismos cerebrais responsáveis pela geração dos sonhos, preenchendo capítulos inteiros de livros-texto de neurobiologia.<sup>6</sup> No entanto, a elucidação das funções biológicas dos sonhos demorou bem mais a amadurecer. A despeito de estudos experimentais pioneiros,<sup>7</sup> não foi se não depois de 1970 que a ciência começou a reconhecer o papel decisivo do sono na consolidação de memórias. Os principais achados a favor desta visão são: o efeito negativo da privação de sono sobre a aprendizagem,<sup>8-13</sup> o aumento da quantidade de sono após a aquisição de memórias,<sup>14-16</sup> e o fato de que ritmos hipocâmpais típicos do estado de alerta comportamental<sup>17</sup> também caracterizam o sono REM.<sup>18</sup> Dado o envolvimento do hipocampo na aquisição de memórias,<sup>19-21</sup> estes resultados sugeriram que o sono facilita o processamento de novas de informações.<sup>22-24</sup>

A investigação dos mecanismos subjacentes ao papel mnemônico do sono levou a dois resultados importantes: 1) o bloqueio de síntese protéica durante o sono danifica a aquisição de memórias,<sup>25</sup> e 2) padrões de atividade neuronal relacionados às experiências da vigília reaparecem no hipocampo durante o sono.<sup>26</sup> Tendo em vista que o aprendizado duradouro requer modificações sinápticas dependentes de atividade neuronal e de síntese protéica *de novo*,<sup>27,28</sup> sugere-se que o sono abriga ambos os mecanismos postulados por Hebb<sup>29</sup> como necessários e suficientes para explicar a consolidação de memórias: reativação neuronal pós-estímulo (‘reverberação’) e plasticidade sináptica (‘mudança estrutural’).

A exploração do primeiro postulado produziu muitos resultados. A reverberação de atividade neural durante o sono foi detectada em roedores,<sup>30-33</sup> humanos<sup>34</sup> e mesmo pássaros ca-

noros.<sup>35</sup> Demonstrou-se que tal reverberação neural preserva relações temporais da atividade neuronal da vigília,<sup>35,36</sup> correlaciona-se com o conteúdo aprendido em tarefas cognitivas,<sup>37</sup> prediz quantitativamente as taxas de aprendizado antes do sono,<sup>12,38</sup> chega a durar até 48 horas em várias estruturas telencefálicas,<sup>39</sup> e é mais robusta durante o sono SWS que durante a vigília ou o sono REM,<sup>26,39</sup> como se vê na Figura 1.

A ação no segundo front Hebbiano, i.e., a busca de um elo molecular entre a síntese protéica necessária à plasticidade sináptica e a atividade neural durante o sono, foi impulsionada pela descoberta de genes de expressão imediata capazes de acoplar a despolarização neuronal à regulação gênica de longo prazo.<sup>40</sup> A hipótese era clara: ao menos alguns destes genes imediatos (GI) deveriam ser ativados durante o sono. O primeiro teste da hipótese coube a uma equipe italiana, que comparou a expressão neural de GI após várias horas de vigília ou sono (SWS e REM combinados). Surpreendentemente, verificou-se que vários dos principais GI eram fortemente inibidos durante o sono.<sup>41-43</sup> Estes resultados foram confirmados e estendidos a outros genes,<sup>44-46</sup> rompendo a seqüência lógica que conectava a reverberação neuronal<sup>12,26,30-39</sup> aos efeitos mnemônicos do sono.<sup>8-12,14-16,47,48</sup> Esta ausência de expressão gênica durante o sono provocou um inegável paradoxo mecanístico, promovendo a ressurreição tardia da noção de que o sono nada tem a ver com a consolidação de memórias.<sup>49,50</sup> Tomando emprestado a terminologia de Thomas Kuhn,<sup>51</sup> pode-se dizer que o paradigma nascente deparou-se com uma anomalia constrangedora.

### Cristalizando memórias durante o sono REM

Uma estranha analogia, proposta por outro grupo italiano,<sup>52</sup> foi necessária para desembaraçar este novelo. Segundo Giuditta e seus colaboradores, o sono está para as novas memórias como a digestão está para a comida. De acordo com esta visão, para entender como o sistema nervoso adormecido facilita o aprendizado, é preciso contrastar variáveis neurais obtidas na presença ou ausência de informação recém-adquirida. Seguindo este preceito, investigamos a expressão neural de GI em ratos expostos a um ambiente enriquecido não-familiar por algumas horas antes de dormir. Em lugar de estudar períodos contendo tanto o sono SWS como o sono REM, optamos por analisar separadamente episódios individuais de cada fase do sono, comparando os resultados com outros obtidos durante a vigília. Controles não-expostos ao ambiente enriquecido apresentaram baixa expressão neural de GI durante ambas as fases do sono, corroborando estudos anteriores.<sup>41-46</sup> Entretanto, em animais expostos, a expressão do GI *zif-268* encontrou-se aumentada no hipocampo e córtex cerebral durante o sono REM (Figura 2), alcançando níveis comparáveis ao da vigília.<sup>53</sup>

A proteína codificada pelo gene *zif-268* tem a capacidade de regular centenas de genes diferentes,<sup>54</sup> tendo sido demonstrado o seu papel ativador da expressão das sinapsinas,<sup>55</sup> as proteínas constituintes mais abundantes nas sinapses.<sup>56</sup> Além disso, demonstrou-se que o GI *zif-268* é necessário para a formação de novas memórias e para a indução de potenciação de

longo prazo (LTP),<sup>57,58</sup> o principal modelo neurofisiológico de plasticidade sináptica.<sup>28,59</sup> Portanto, a reativação cerebral de *zif-268* durante o sono REM representa uma ligação consistente entre a reativação neuronal durante o sono REM e a plasticidade celular requerida para a consolidação de memórias.

### Expressão gênica durante o sono REM e o êxodo hipocampal das memórias

Acredita-se atualmente que novas memórias inicialmente estocadas no hipocampo são transferidas com o passar do tempo para o córtex cerebral, através de mecanismos muito pesquisados, mas até hoje misteriosos.<sup>19-21</sup> Por esta razão, consideramos de extremo interesse que a ativação de *zif-268* durante o sono REM ocorra no circuito hipocampo-cortical. Com o objetivo de investigar em mais detalhe a relação entre atividade hipocampo-cortical e expressão gênica durante o sono REM, medimos a expressão de *zif-268* em vários grupos de ratos selecionados para vigília, sono SWS ou sono REM, substituindo a exposição à ambiente enriquecido por indução de LTP hipocampal como estímulo pré-sono.<sup>60</sup> Para nossa surpresa, verificamos que a ativação do gene *zif-268* se propaga gradualmente do hipocampo para regiões neocorticais distais à medida em que episódios de sono REM se sucedem (Figura 3).

Propusemos recentemente<sup>61</sup> que este padrão hipocampofugal de expressão gênica após a indução de LTP pode ser trivialmente explicado pela natureza pós-sináptica da resposta do gene *zif-268*<sup>54,55</sup> e por seus papéis na gênese e fortalecimento das sinapses.<sup>57,58</sup> Se isto for correto, a dinâmica espaço-temporal da regulação gênica durante o sono REM pode ser crucial para a transferência progressiva de memórias do hipocampo para o córtex cerebral.<sup>60,61</sup> Para testar a possibilidade de que a ativação neocortical de *zif-268* durante o sono REM esteja sob controle hipocampal, utilizamos microinjeções intracerebrais de um bloqueador de canais de sódio para inativar temporariamente o hipocampo durante o sono REM pós-LTP. Verificamos que a inativação hipocampal durante o sono REM aboliu por completo a ativação de *zif-268* no neocórtex,<sup>60</sup> indicando que o hipocampo é de fato capaz de instruir a expressão gênica cortical durante o sono REM.

Nossos resultados demonstram que os sonos SWS e REM satisfazem separadamente ambos os critérios propostos por Hebb para o aprendizado,<sup>29</sup> desempenhando papéis distintos e complementares na consolidação de memórias: enquanto a reverberação neuronal inicial depende principalmente de episódios de sono SWS,<sup>26,39</sup> a regulação gênica capaz de promover a plasticidade neuronal parece ocorrer exclusivamente durante o sono REM.<sup>53,60</sup> Nossos estudos também fornecem a

primeira evidência experimental sobre quando e como as memórias deixam o hipocampo para se instalar no córtex cerebral,<sup>60</sup> revelando interações hipocampo-corticais postuladas há décadas.<sup>19-21</sup>

### Conclusão

Conforme expus acima, a noção de que o sistema nervoso adormecido reativa-se de maneira a repetir padrões de atividade da vigília é um fato científico amplamente verificado para ambas as fases do sono. Existe ainda sólida evidência de que a reativação neural durante o sono provoca o processamento neurofisiológico e gênico das memórias recentes, explicando o papel central do sono e sobretudo dos sonhos no aprendizado. Estes resultados corroboram claramente a noção Freudiana de “restos do dia”.<sup>1-3</sup> Da mesma maneira, o papel mnemônico dos sonhos é uma observação presente na obra de Freud e Jung,<sup>1-3</sup> ainda que não tenha sido seu foco principal. Portanto, passados pouco mais de cem anos desde “A Interpretação dos sonhos”, é preciso reconhecer a clarividência de Konrad Lorenz quando afirmou que a ciência ainda redimiria a psicologia de profundidade de Freud e Jung.<sup>62</sup>

O reencontro da teoria psicanalítica com o cérebro não deveria ser motivo de surpresa, dada a importância central da neuroanatomia e da neurologia no período de formação de Freud, sob a influência de Ernst von Brucke, Theodor Meynert e Jean-Martin Charcot.<sup>63</sup> Freud jamais abriu mão de considerar sua obra uma contribuição dentro dos marcos da ciência.<sup>1-3,63</sup> Nesse sentido, é relevante notar que vários dos pioneiros da biologia dos sonhos – Nathaniel Kleitman, Eugen Aserinsky, William Dement, Michel Jouvet, Jonathan Winson, William Fishbein – foram direta ou indiretamente influenciados por Freud e seus discípulos.<sup>23,64-67</sup> Curiosamente, os aspectos do legado psicanalítico corroborados até o momento pela biologia e pela psicologia experimental são observações marginais de Freud e Jung, discretas menções *en passant* às funções biológicas do teatro dos sonhos. O cerne das suas obras trata não do substrato material deste teatro, mas sim dos enredos subjetivos ali encenados. Neste sentido, apenas um entendimento mais profundo das bases neuronais da representação simbólica<sup>68,69</sup> poderá dizer se Freud e Jung acertaram no detalhe e erraram no principal, ou se, ao contrário, anteviram a estrutura mesma da mente e de suas funções primordiais.

### Agradecimentos

Este trabalho foi financiado por um Pew Latin-American Fellowship. Agradeço a Janaina Pantoja e José Luiz Balestrini Junior por comentários úteis ao texto, e a Miguel Nicolelis pelo apoio constante.

## Referências

1. Freud S. The interpretation of dreams. Encyclopaedia Britannica. London ed. 1952; 1900.
2. Jung CG. Dreams. 1<sup>st</sup> ed. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1974.
3. Jung CG, Von Franz ML, Henderson J. Man and his symbols. New York: Doubleday; 1969.
4. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118: 273-74.
5. Dement WC, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 1957;53:339-46.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill/Appleton&Lange; 2000.
7. Jenkins JB, Dallenbach KM. Oblivescence during sleep and waking. *Am J Psychology* 1924;35:605-12.
8. Fishbein W. Disruptive effects of rapid eye movement sleep deprivation on long-term memory. *Physiol Behav* 1971;6:279-82.
9. Pearlman C, Becker M. REM sleep deprivation impairs bar-press acquisition in rats. *Physiol Behav* 1974;13:813-7.
10. Smith C, Butler S. Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. *Physiol Behav* 1982;29:469-73.
11. Stickgold R, James L, Hobson J A. Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci* 2000;3:1237-8.
12. Maquet P, Schwartz S, Passingham R, Frith C. Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003;23:1432-40.
13. Mednick SC, Nakayama K, Stickgold R. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci* 2003;6:697-8.
14. Leconte P, Hennevin E. Augmentation de la durée de sommeil paradoxal consécutive à un apprentissage chez le rat. *C R Acad Sc (Paris)* 1971;273:86-8.
15. Fishbein W, Kastaniotis C, Chattman D. Paradoxical sleep: prolonged augmentation following learning. *Brain Res* 1974;79:61-75.
16. Smith C, Kitahama K, Valatx JL, Jouviet M. Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. *Brain Res* 1974;77:221-30.
17. Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. *J Neurophysiol* 1954;17:533-57.
18. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969;26:407-18.
19. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psych* 1957;20:11-21.
20. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992;99:195-231.
21. Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 1997;68:285-316.
22. Winson J. Interspecies differences in the occurrence of theta. *Behav Biol* 1972;7:479-87.
23. Winson J. Brain and Psyche. New York: Anchor Press; 1985.
24. Winson J. The biology and function of rapid eye movement sleep. *Curr Op Neurobiol* 1993;3:243-8.
25. Gutwein BM, Shirmani PJ, Fishbein W. Paradoxical sleep and memory: long-term disruptive effects of Anisomycin. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;12:377-84.
26. Pavlides C, Winson J. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci* 1989;9:2907-18.
27. Agranoff BW, Davis RE, Brink JJ. Chemical studies on memory fixation in goldfish. *Brain Res* 1966;1:303-9.
28. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361:31-9.
29. Hebb DO. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. New York: John Wiley & Sons; 1949.
30. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994;265:676-9.
31. Nadasy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsaki G. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci* 1999;19:9497-507.
32. Louie K, Wilson MA. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* 2001;29:145-56.
33. Lee AK, Wilson MA. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 2002;36:1183-94.
34. Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, Van Der Linden M, Smith C, Cleeremans A. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 2000;3:831-6.
35. Dave AS, Margoliash D. Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science* 2000;290:812-6.
36. Skaggs WE, McNaughton BL. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 1996;271:1870-3.
37. Destrebecqz A, Peigneux P, Laureys S, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, van der Linden M, Cleeremans APM. Cerebral correlates of explicit sequence learning. *Cogn Brain Res* 2003;16:391-8.
38. Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 2000;20:8607-13.
39. Ribeiro S, Gervasoni D, Soares ES, Zhou Y, Lin SC, Pantoja P, Lavine M, Nicolelis M. Experience-dependent neuronal network reverberation and the role of sleep in memory consolidation. 2003; submetido:
40. Morgan JI, Curran T. Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes. *Trends Neurosci* 1989;12:459-62.
41. Pompeiano M, Cirelli C, Tononi G. Immediate-early genes in spontaneous wakefulness and sleep: expression of c-fos and NGIF-A mRNA protein. *J Sleep Res* 1994;3:80-96.
42. Pompeiano M, Cirelli C, Arrighi P, Tononi G. c-Fos expression during wakefulness and sleep. *Neurophysiol Clin* 1995;25:329-41.
43. Pompeiano M, Cirelli C, Ronca-Testoni S, Tononi G. NGIF-A expression in the rat brain after sleep deprivation. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 46: 143-53.
44. Basheer R, Sherin JE, Saper CB, Morgan JI, McCarley RW, Shirmani PJ. Effects of sleep on wake-induced c-fos expression. *J Neurosci* 1997;17:9746-50.
45. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res* 2000;885:303-21.
46. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 2000;20:9187-94.
47. Fishbein W, Gutwein BM. Paradoxical sleep and memory storage processes. *Behav Biol* 1977;19:425-64.
48. Hennevin E, Hars B, Maho C, Bloch V. Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav Brain Res* 1995;69:125-35.
49. Vertes RP, Eastman KE. The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci* 2000;23:867-76.
50. Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 2001;294:1058-63.

51. Kuhn TS. The Structure of Scientific Revolutions. Chicago: University of Chicago Press; 1962.
52. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi GG, Vescia S. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res* 1995;69:157-66.
53. Ribeiro S, Goyal V, Mello CV, Pavlides C. Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn Mem* 1999;6:500-8.
54. Lemaire P, Vesque C, Schmitt J, Stunnenberg H, Frank R, Charnay P. The serum-inducible mouse gene Krox-24 encodes a sequence-specific transcriptional activator. *Mol Cell Biol* 1990;10:3456-67.
55. Thiel G, Schoch S, Petersohn D. Regulation of synapsin I gene expression by the zinc finger transcription factor zif268/egr-1. *J Biol Chem* 1994;269:15294-301.
56. De Camilli P. Neurotransmission: Keeping synapses up to speed. *Nature* 1995;375:450-1.
57. Jones MW, Errington ML, French PJ, Fine A, Bliss TV, Garel S, Charnay P, Bozon B, Laroche S, Davis S. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat Neurosci* 2001;4:289-96.
58. Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, Silva AJ, Davis S, Laroche S. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:805-14.
59. Bliss TVP, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:331-56.
60. Ribeiro S, Mello CV, Velho T, Gardner TJ, Jarvis ED, Pavlides C. Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *J Neurosci* 2002;22:10914-23.
61. Pavlides C, Ribeiro S. Recent evidence of memory processing in sleep in *Sleep and Brain Plasticity*. In: Maquet P, Smith C, Stickgold R, eds. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 327-62.
62. Lorenz K. The natural science of the human species: An introduction to comparative behavioral research. In: The "Russian manuscript". Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 1996, 1948.
63. Gay P. Freud: uma vida para o nosso tempo. São Paulo: Companhia das Letras; 1989.
64. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Chicago: University of Chicago Press; 1963.
65. Fishbein W. Sleep, dreams, and memory: advances in sleep research. New York: Aperture; 1980.
66. Dement WC. The sleepwatchers. Menlo Park: Nychthemeron Press; 1996.
67. Juvet M. The Paradox of Sleep: the story of dreaming. Boston: MIT Press; 1999.
68. Queiroz J, Ribeiro S. The biological substrate of icons, indexes and symbols in animal communication. In: *The Peirce Seminar Papers* (M. Shapiro, Ed). Oxford: Berghahn Books; 2002. vol. 5. p. 69-78.
69. Nicolelis M, Ribeiro S. Multielectrode recordings: the next steps. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:602-6.

**Correspondência:** Sidarta Ribeiro

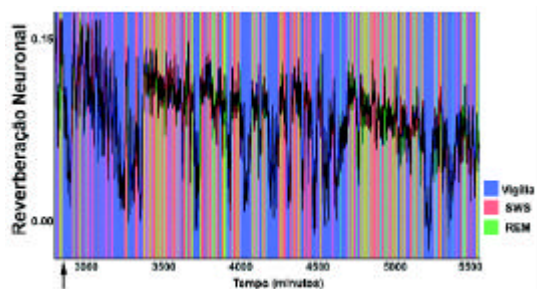
Departamento de Neurobiologia, Duke University Medical Center  
101 Research Drive, Bryan Research Building, Box 3209 - Durham, NC 27707 EUA  
E-mail: ribeiro@neuro.duke.edu

---

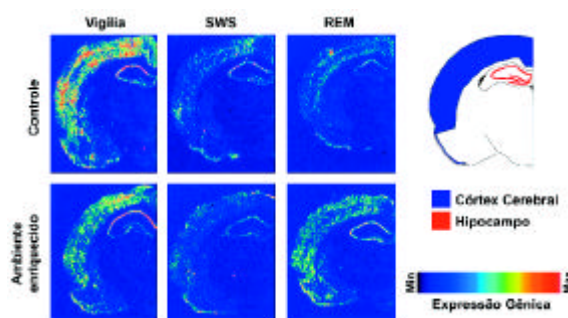
# Anexo

Sonho, memória e Freud - p. 59-63

**Figura 1** - O traçado negro indica a reverberação de um padrão de atividade neuronal (nove segundos de atividade, 38 neurônios registrados no córtex somestésico primário) por mais de 2.500 minutos (~41 horas) após a ocorrência do padrão de referência (seta). O código de cores à direita designa os principais estados comportamentais verificados eletrofisiologicamente. A figura ilustra a forte influência do estado comportamental na reverberação neuronal ao longo do ciclo sono-vigília, com evidente aumento da reverberação durante o sono SWS e diminuição da reverberação durante a vigília. Note que quase todos os picos do traçado se alinham com segmentos vermelhos (SWS), enquanto os vales ocorrem durante segmentos azuis (vigília). Figura adaptada de Ribeiro et al (2003).



**Figura 2** - Efeito de experiência sensório-motora prévia na expressão cerebral do gene *zif-268* durante o ciclo sono-vigília. Os seis painéis à esquerda mostram autorradiogramas de cortes coronais encefálicos processados por hibridização *in situ* para o gene *zif-268*. Em controles, a expressão de *zif-268* decai da vigília para os sonos SWS e REM (painéis superiores). Em animais pré-expostos a ambiente enriquecido, a expressão decai da vigília para o sono SWS, mas volta a aumentar durante o sono REM (painéis inferiores). O efeito é particularmente robusto no córtex cerebral e no hipocampo (esquema anatômico no canto superior direito). Figura modificada de Ribeiro et al (1999).



**Figura 3** - Painéis superiores: Indução unilateral de LTP por estimulação de alta frequência (raio amarelo) do hipocampo (para anatomia, ver figura 2). Painéis centrais: 30 minutos após a estimulação hipocampal de alta frequência, observa-se um pico de ativação do gene *zif-268* no hipocampo. Painéis inferiores: durante episódio subsequente de sono REM, quatro horas após a indução de LTP, o gene *zif-268* encontra-se ativado no córtex cerebral do hemisfério estimulado, mas não mais no hipocampo. Figura modificada de Ribeiro et al (2002).

