



Neuroscience: The Science of the Brain

This is the Portuguese language translation of the public education booklet. This translation was made for IBRO by:

João O Malva : Inst.Biochem, Fac. Med Univ Coimbra,Int Biochem Fac Med Univ Coimbra, Portugal

The British Neuroscience Association (BNA) commissioned the booklet for the purposes of teaching young people in the UK about their Brain and Neuroscience the science of the brain. The booklet contains short explanatory chapters on different subjects written by experts in each topic. The original booklet was published in 2004.

In 2005 the International Brain Research Organisation (IBRO) purchased the copyright of the booklet. We have commissioned members of our organisation to translate the booklet in multiple languages. In addition to the Portuguese version that you are now reading the booklet is available in a further sixteen languages also contained on this CDROM.

We hope that you will use these translations for the purpose of improving public understanding and awareness of the brain and the importance of brain research. IBRO and the BNA are happy for you to make printed copies or clone these PDFfiles. However this should not be done for profit. For more information please read the additional information that is appended at the end of the booklet.



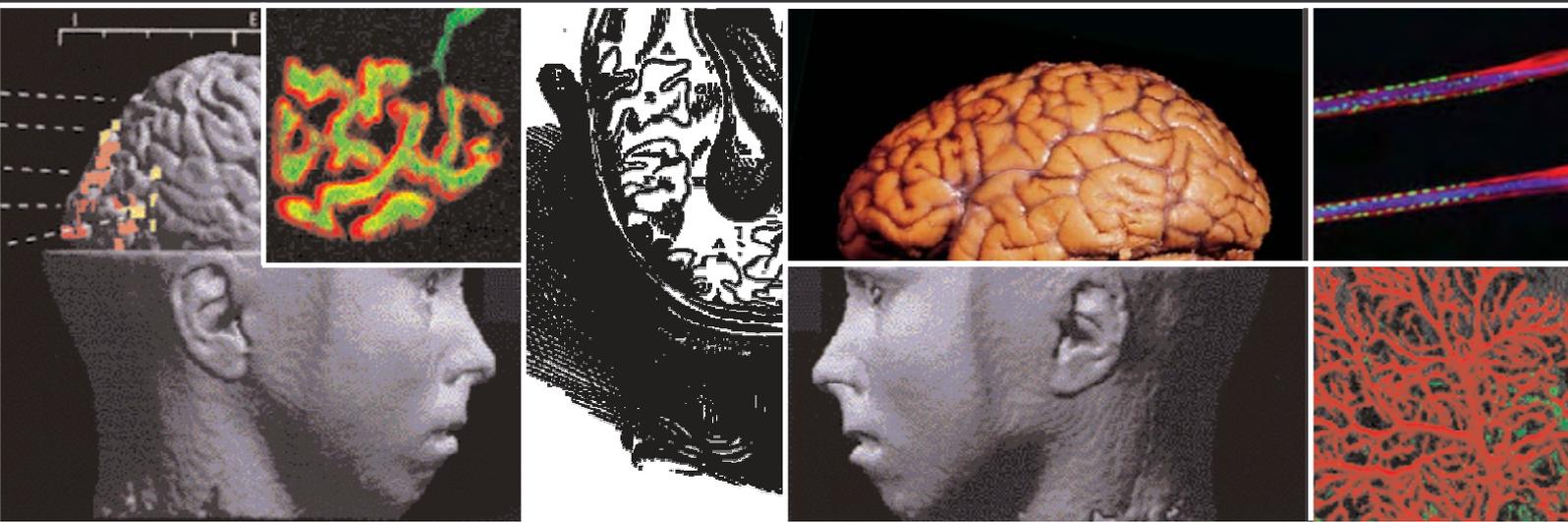
Contents

Pages 2-61: Neuroscience The Science of the Brain (Portuguese version)

Page 62-72: Additional information (English).

An introduction to IBRO and the CDROM:

NEUROCIÊNCIAS



CIÊNCIA DO CÉREBRO

UMA INTRODUÇÃO PARA JOVENS ESTUDANTES

Associação Britânica de Neurociências
Aliança Europeia Dana para o Cérebro

Este livro, na sua versão em inglês, foi preparado e editado por Richard Morris (Universidade de Edimburgo) e por Marianne Fillenz (Universidade de Oxford) sob patrocínio da **Associação Britânica de Neurociências** e da **Aliança Europeia Dana para o Cérebro**. Esta é uma das 25 traduções promovidas pela Comissão de Educação Pública da **Organização Internacional para a Investigação do Cérebro (IBRO)**, e tem o objectivo de divulgar o Cérebro na Sociedade. A IBRO agradece aos voluntários que trabalharam nestas traduções. Esta tradução para Português foi realizada por João O. Malva (Centro de Neurociências e Biologia Celular, Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra) e por Arsélio Pato de Carvalho (Centro de Neurociências e Biologia Celular, Departamento de Zoologia, Universidade de Coimbra).

A concepção gráfica foi realizada por Jane Grainger (Grainger Dunsmore Design Studio, Edimburgo). Agradecemos a contribuição dos nossos colegas da Divisão de Neurociências, em particular a Victoria Gill, mas também a muitos mais colegas da comunidade de Neurocientistas de Edimburgo. Também agradecemos a colaboração dos membros do Departamento de Fisiologia da Universidade de Oxford, particularmente a Colin Blakemore. Agradecemos ainda a colaboração de colegas que trabalham noutras instituições. Os seus nomes aparecem listados na contra-capá.

A **Associação Britânica de Neurociências (BNA)**, é a organização que no Reino Unido representa os neurocientistas, e o seu principal objectivo é o de contribuir para compreender o funcionamento do sistema nervoso, na saúde e na doença. A natureza sócio-profissional dos seus membros é diversa, representando cientistas seniores, com vínculo às Universidades e Unidades de Investigação, e estudantes de pós-graduação. A reunião anual da BNA, que normalmente ocorre na Primavera, constitui um fórum para apresentação das últimas novidades da investigação. Diversos grupos por todo o país organizam frequentemente seminários e outras actividades dedicadas ao público, tais como visitas a escolas e exposições em museus. Consulte <http://www.bna.org.uk/> para mais informações.

A **Aliança Europeia Dana para o Cérebro (EDAB)** tem como principal objectivo informar o público, em geral, e os decisores sobre a importância da investigação do cérebro. A EDAB promove o conhecimento sobre os benefícios públicos e individuais da Neurociência, e também fornece informação acessível e relevante sobre o cérebro, na saúde e na doença. As disfunções neurológicas e psiquiátricas afectam milhões de pessoas de todas as idades e têm um grande impacto nas economias nacionais. Na procura de soluções para estes problemas, 70 eminentes neurocientistas europeus assinaram, em 1977, uma “Declaração de Objectivos Científicos a Atingir”, e comprometeram-se a aumentar o esforço de divulgação sobre as disfunções cerebrais e a importância das Neurociências. Desde então, muitos mais neurocientistas foram eleitos para a EDAB, representando 24 países europeus. A EDAB possui mais de 125 membros. Consulte <http://www.edab.net/> para mais informações.

A **Organização Internacional para a Investigação do Cérebro (IBRO)** é uma organização internacional dedicada à divulgação da Neurociência, e à comunicação entre neurocientistas em todo o Mundo. Representa os interesses de cerca de 51 000 neurocientistas, em 111 países. Desde a sua fundação, em 1960, desenvolveu um conjunto de programas dedicados a estimular o contacto internacional entre os investigadores do cérebro. Patrocina Simpósios, Reuniões de Trabalho e Escolas de Neurociências, em todo o Mundo. Atribui bolsas de pós-doutoramento e bolsas para participação em congressos a estudantes provenientes de países mais desfavorecidos. Também publica a revista científica “Neuroscience”. Consultar <http://www.ibro.info/> para mais informações.

Neurociência: A Ciência do Cérebro foi publicado por
The British Neuroscience Association
The Sherrington Buildings
Ashton Street
Liverpool L69 3GE
UK
Copyright British Neuroscience Association 2003

Este livro tem direitos de autor. Não é permitida a reprodução de nenhuma parte deste livro, salvo excepções legais ou acordos de licenciamento relevantes. A reprodução, sem fins lucrativos, das traduções é permitida.

First Published 2003
ISBN: 0-9545204--0-8

Tradução publicada em 2007
ISBN:

As imagens desta página representam neurónios do córtex cerebral microinjectados com corantes.

Neurociência: Ciência do Cérebro

1	O Sistema Nervoso	P2
2	Os Neurónios e o Potencial de Acção	P4
3	Mensageiros Químicos	P7
4	As Drogas e o Cérebro	P9
5	Tacto e Dor	P11
6	Visão	P14
7	Movimento	P19
8	Desenvolvimento do Sistema Nervoso	P22
9	Dislexia	P25
10	Plasticidade	P27
11	Aprendizagem e Memória	P30
12	Stress	P35
13	O Sistema Imunitário	P37
14	Sono	P39
15	Imagiologia Cerebral	P41
16	Cérebros Artificiais e Redes Neurais	P44
17	Quando as Coisas Correm Mal	P47
18	Neuroética	P52
19	Formação e Carreira	P54
20	Bibliografia Adicional e Agradecimentos	P56



Dentro da nossa cabeça possuímos um órgão fabuloso, pesando só cerca de 1,5 kg mas constituído por biliões de pequenas células. Permite-nos sentir o meio envolvente, pensar e falar. O cérebro humano é o órgão mais complexo do corpo e provavelmente a coisa mais complexa na Terra. Este livro procura introduzir as Neurociências e o Cérebro a jovens estudantes.

Neste pequeno livro descrevemos o nosso conhecimento sobre o funcionamento do cérebro e o que temos pela frente para aprender. O seu estudo envolve cientistas e médicos de diversas especialidades, que vão desde a biologia molecular à psicologia experimental, assim como anatomia, fisiologia e farmacologia. A junção dos seus interesses criou uma nova área de investigação chamada **neurociência – a ciência do cérebro**.

O cérebro, que descrevemos neste livro, pode fazer imensas coisas... mas não tudo. Possui células nervosas - as suas unidades principais - que estão ligadas entre si formando redes. Estas redes estão em permanente actividade eléctrica e química. O cérebro pode ver e sentir. É sensível à dor e através de estratégias químicas ajuda a controlar o sofrimento. Possui várias áreas dedicadas à coordenação dos nossos movimentos, e assim permitem o desempenho de acções bastante complexas.

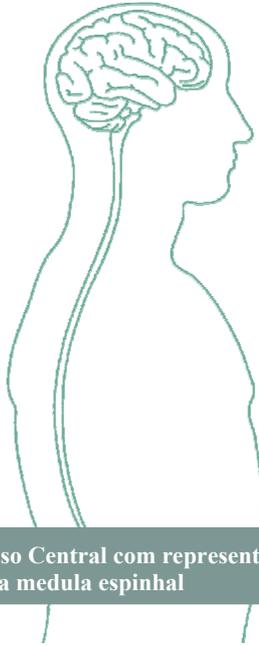
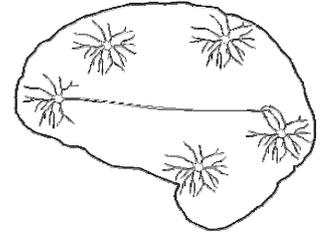
Um cérebro que pode fazer estas coisas (e muitas outras) não aparece logo completamente formado. Desenvolve-se gradualmente, e aqui descrevemos alguns dos principais genes envolvidos no seu desenvolvimento. Quando um ou mais destes genes apresentam deficiências podem aparecer complicações entre as quais a dislexia. Existe uma relação entre o desenvolvimento cerebral e os mecanismos responsáveis pela eficiência nas ligações entre as células nervosas - processo designado como plasticidade sináptica. Pensa-se que a plasticidade está na base da aprendizagem e da memória. O nosso registo cerebral pode lembrar-se, por exemplo, de números de telefone eventualmente do que fizeste no último Natal. Apesar de poder lembrar-se das férias em família não é capaz, directamente, de comer ou de beber... é por isso também um pouco limitado. No entanto, fica stressado, como todos nós, em condições de ansiedade extrema quando estamos para entrar na sala para um exame. Neste livro abordamos alguns dos mecanismos hormonais e moleculares que estão na base destas condições. O sono é muito importante para o descanso do cérebro, especialmente em época de exames. Infelizmente, nem sempre o cérebro funciona bem e pode adoecer ou estar sujeito a agressões.

Novas técnicas, incluindo o uso de eléctrodos especiais que podem tocar na superfície das células, imagiologia óptica, maquinaria de imagiologia cerebral, "chips" de silício constituídos por circuitos cerebrais artificiais, estão a mudar a face da neurociência moderna. Aqui apresentamos estes aspectos da neurociência e tocamos em alguns aspectos da ética e das implicações sociais que emergem através da investigação do cérebro.



**The European
Dana Alliance
for the Brain**

O Sistema Nervoso



Sistema Nervoso Central com representação do cérebro e da medula espinhal

Estrutura básica

O sistema nervoso é constituído pelo **cérebro, medula espinhal e nervos periféricos**. As suas unidades básicas são as **células nervosas, ou neurónios**, e células de suporte físico e metabólico designadas **células da glia**.

Existem três tipos principais de **neurónios**. **Neurónios sensoriais** são células associadas a receptores especializados para detectar e responder a diversas condições dos ambientes interno e externo. Os receptores sensíveis à luz, som e estímulos mecânicos e químicos são a base da capacidade sensorial, respectivamente da visão, audição, tacto, olfacto e paladar. Quando a estimulação mecânica, térmica ou química excede determinada intensidade pode ocorrer lesão do tecido causando a activação de um grupo especial de receptores designados **nociceptores**. Este processo desencadeia reflexos de defesa do organismo e a sensação de dor (consultar capítulo 5, sobre Tacto e Dor). Os **neurónios motores**, que controlam a actividade dos músculos, são responsáveis por todo o tipo de comportamentos, incluindo a fala. Entre os neurónios sensoriais e os neurónios motores existem interneurónios. Este tipo de neurónios é largamente maioritário (no cérebro humano). Os **interneurónios** participam em reflexos simples mas também são responsáveis por funções superiores do cérebro. As **células da glia** foram consideradas, durante muito tempo, “exclusivamente” como células de suporte ao funcionamento dos neurónios. Sabe-se agora que estas

células contribuem de modo determinante para o desenvolvimento do sistema nervoso e para a fisiologia do cérebro adulto. Apesar de serem mais numerosas, as células da glia não transmitem informação pelos mesmos processos que os neurónios.

Os neurónios são formados por um **corpo celular** e por dois conjuntos de **ramificações**. Um destes tipos de ramificações designa-se axónio; a sua função é transmitir informação do neurónio a outras células a que está funcionalmente ligado. O outro conjunto designa-se dendrites; a sua principal função é a de receber a informação transmitida pelos axónios de outros neurónios. Os dois tipos de ramificações desempenham um papel nos contactos especializados designados **sinapses** (consultar os capítulos 2 e 3 sobre Potenciais de Acção e Mensageiros Químicos). Os neurónios organizam-se em circuitos e redes bastante complexos, que constituem as vias de transmissão da informação no sistema nervoso.

O cérebro e a medula espinhal estão ligados a receptores sensoriais e a músculos, através de longos axónios que formam os nervos periféricos. A **medula espinhal** tem duas funções principais: participa em reflexos simples, como o reflexo do joelho ou a retirada rápida de um membro quando entra em contacto com um objecto quente ou após uma picada, e também em reflexos mais complexos; a medula espinhal funciona também como a principal via de comunicação bidireccional entre o corpo e o cérebro.

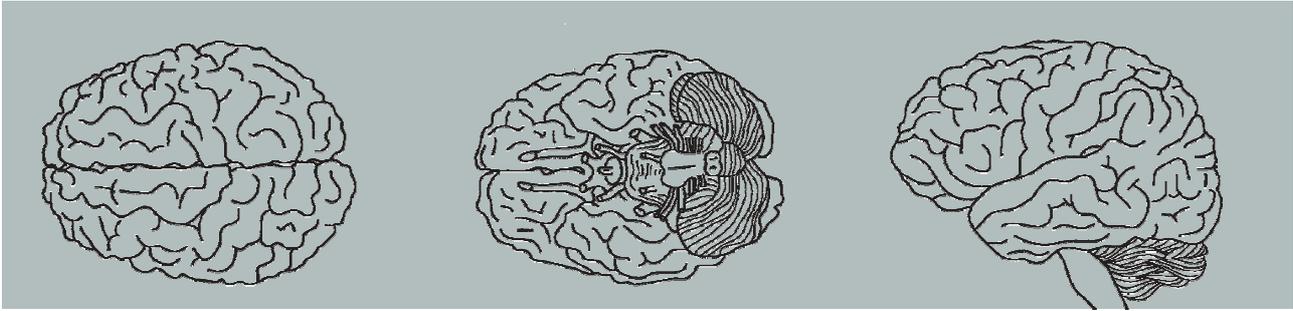
A estrutura básica do sistema nervoso é semelhante em todos os vertebrados. O que distingue o cérebro humano é o seu grande tamanho relativamente ao tamanho do corpo. Esta característica deve-se sobretudo ao aumento do número de interneurónios ao longo da evolução, apetrechando o ser humano com uma diversidade de possíveis reacções a mudanças no ambiente.

Anatomia do Cérebro

O cérebro consiste, “em termos gerais”, no **tronco cerebral** e nos **hemisférios cerebrais**.

O tronco cerebral apresenta uma região mais distal relativamente ao cérebro (bolbo raquidiano), uma região média (mesencéfalo) e uma “região de transição para os hemisférios cerebrais” designada diencéfalo. O bolbo raquidiano está na continuidade da medula espinhal. Possui redes de neurónios que constituem centros de controlo de funções vitais como a respiração e a pressão sanguínea. O **cerebelo** é uma estrutura que está fisicamente associada ao bolbo raquidiano e que desempenha um papel crucial no controlo e coordenação dos movimentos (consultar os capítulos 7 e 9, sobre Movimento e Dislexia).

O mesencéfalo contém grupos de neurónios que projectam para os hemisférios cerebrais e usam mensageiros químicos distintos. Pensa-se que estes grupos podem modular a actividade de neurónios em centros superiores do cérebro, regulando funções como o sono, a atenção ou o prazer.



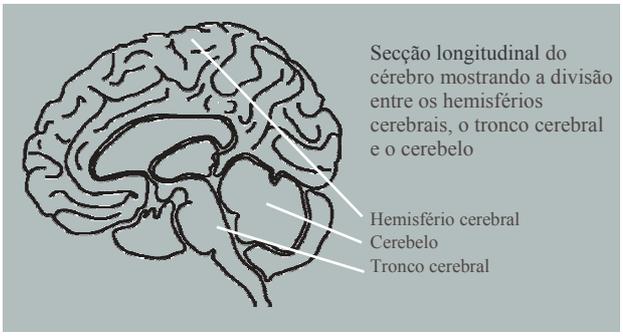
O cérebro humano visto de cima, de baixo, e de lado.

O diencéfalo divide-se em duas áreas bastante distintas designadas tálamo e hipotálamo: o tálamo transmite impulsos provenientes de todos os sistemas sensoriais para o córtex cerebral, que por sua vez reenvia mensagens de volta ao tálamo. Este processamento bidireccional de informação no cérebro é um pouco intrigante. O hipotálamo controla funções como comer e beber, e também a libertação de hormonas envolvidas na regulação sexual.

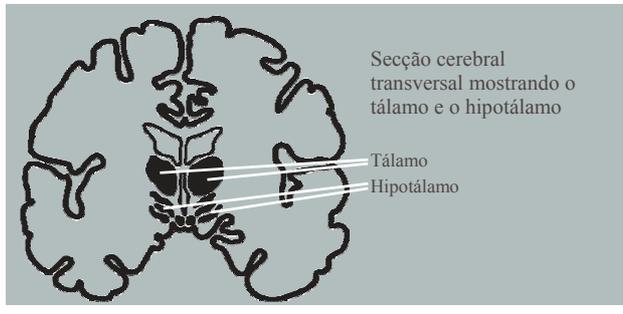
Os hemisférios cerebrais são constituídos por núcleos centrais, os gânglios da base, e uma camada fina e extensa de neurónios que formam a matéria cinzenta do córtex cerebral. Os gânglios da base desempenham um papel central na iniciação e controlo dos movimentos (consultar capítulo 7 sobre Movimentos). Condensado no pequeno espaço ocupado pelo crânio, o córtex cerebral é bastante irregular, com grande número de dobras e sulcos, contribuindo assim para aumentar a superfície da matéria cinzenta, e também o número de neurónios no córtex. O tecido cortical constitui, assim, a área cerebral mais desenvolvida nos humanos – cerca de quatro vezes mais do que em gorilas. Divide-se num grande número de áreas distintas, cada qual com camadas e ligações características. As principais funções de muitas destas áreas são bem conhecidas – incluindo a função visual, auditiva e olfactiva, sensorial primária que recebe informação vinda da pele (somatossensorial), e também áreas motoras primárias.

As vias provenientes de receptores sensoriais com destino ao córtex e as vias do córtex para os músculos cruzam, no seu trajecto, de um lado para o outro do corpo. Por isso os movimentos do lado direito do corpo são controlados pelo lado esquerdo do córtex (e vice-versa). Do mesmo modo, o lado esquerdo do corpo envia sinais sensoriais para o hemisfério direito de modo que, por exemplo, sons no ouvido esquerdo são enviados ao córtex direito. Apesar disto, os dois lados do cérebro não funcionam isoladamente – os lados esquerdo e direito do cérebro estão ligados entre si por um conjunto espesso de fibras designado **corpo caloso**.

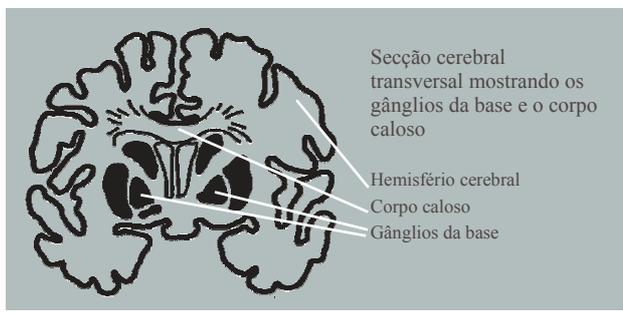
O córtex cerebral é indispensável para acções voluntárias, linguagem e funções superiores como o pensamento e a memória. Muitas destas funções são desempenhadas pelos dois lados do cérebro, no entanto outras são predominantemente lateralizadas num hemisfério cerebral. Áreas envolvidas no processamento de algumas funções superiores, como as da fala (que se encontra lateralizado no hemisfério esquerdo da maioria das pessoas), têm sido identificadas. No entanto, ainda há imenso para aprender, em particular sobre aspectos fascinantes como os que envolvem a consciência, e assim, o estudo destas funções do córtex cerebral constitui uma das áreas de investigação mais excitantes e activas em neurociências.



Secção longitudinal do cérebro mostrando a divisão entre os hemisférios cerebrais, o tronco cerebral e o cerebello
 Hemisfério cerebral
 Cerebello
 Tronco cerebral

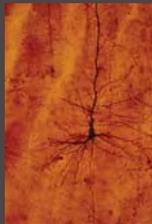
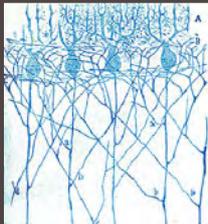


Secção cerebral transversal mostrando o tálamo e o hipotálamo
 Tálamo
 Hipotálamo



Secção cerebral transversal mostrando os gânglios da base e o corpo caloso
 Hemisfério cerebral
 Corpo caloso
 Gânglios da base

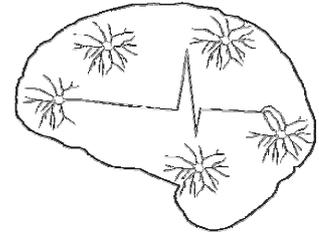
O pai da Neurociência moderna, Ramon y Cajal, no seu microscópio em 1890.

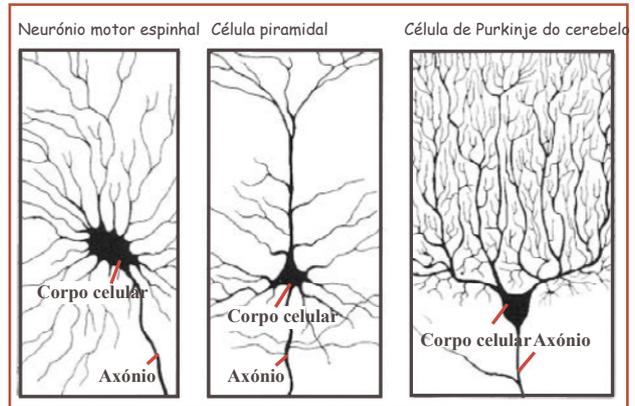
Primeiras fotografias de neurónios e suas dendrites – Ramon y Cajal.

Desenhos de neurónios complexos do cerebello – Ramon y Cajal.

Os Neurónios e o Potencial de Acção

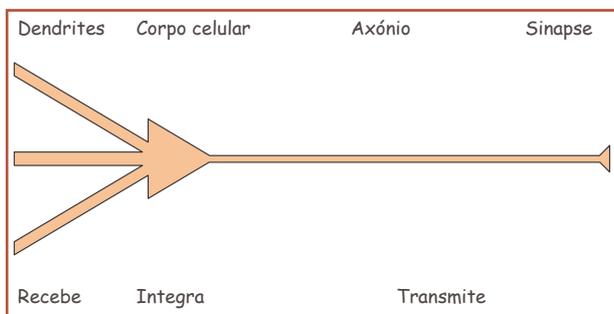


Tanto neurónios sensoriais como neurónios motores, grandes ou pequenos, todos têm em comum uma base funcional eléctrica e química. Na regulação do sistema nervoso os neurónios tanto competem como cooperam uns com os outros, de modo semelhante ao papel dos indivíduos na sociedade cooperando ou competindo nas tomadas de decisão. Os sinais químicos que passam dos axónios para as dendrites são transformados em sinais eléctricos. Estes sinais são integrados (reforçando ou inibindo) com sinais eléctricos recebidos por todas as outras sinapses do neurónio e deste processo resulta a decisão final de enviar, ou não, o sinal através do axónio para a célula seguinte. Os potenciais eléctricos gerados são enviados pelo axónio até sinapses com dendrites do neurónio seguinte, onde o processo se repete.



O neurónio é dinâmico

Como descrevemos no capítulo anterior, um neurónio é formado por dendrites, um corpo celular, um axónio e terminais sinápticos. Esta estrutura reflecte a sua divisão funcional em compartimentos especializados em receber, integrar e transmitir informação. De modo simples podemos dizer que as dendrites recebem, o corpo celular integra e os axónios transmitem a informação nervosa – este fluxo unidireccional de informação também é conhecido por polarização neuronal.

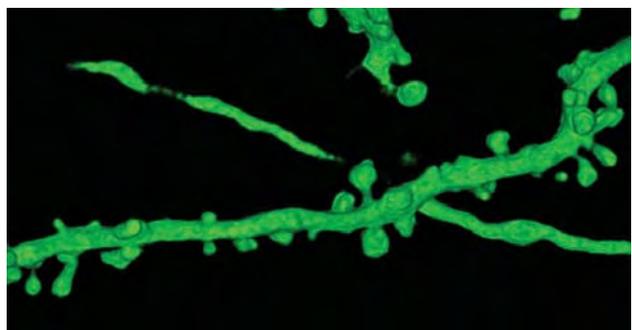


Conceitos chave sobre o neurónio

O neurónio tem que manter a sua forma e integridade, tal como qualquer outra estrutura biológica. A membrana externa dos neurónios, feita de matéria gorda, contorna e limita o citosqueleto, que é constituído por proteínas filamentosas e tubulares que não se limitam ao corpo celular mas também existem nas dendrites e axónios. A estrutura da membrana faz lembrar o revestimento de uma tenda com uma tela estendida sobre a estrutura tubular do citosqueleto. As diferentes partes do neurónio estão em mobilidade constante, um processo de rearranjo que reflecte a sua actividade celular e a actividade do ambiente envolvente. As dendrites sofrem alterações de forma, criam novas ligações e eliminam outras. Consequentemente, à medida que os neurónios lutam por terem um papel mais ou menos activo na rede nervosa os axónios desenvolvem novas ligações e novos terminais nervosos.

Três tipos diferentes de neurónios

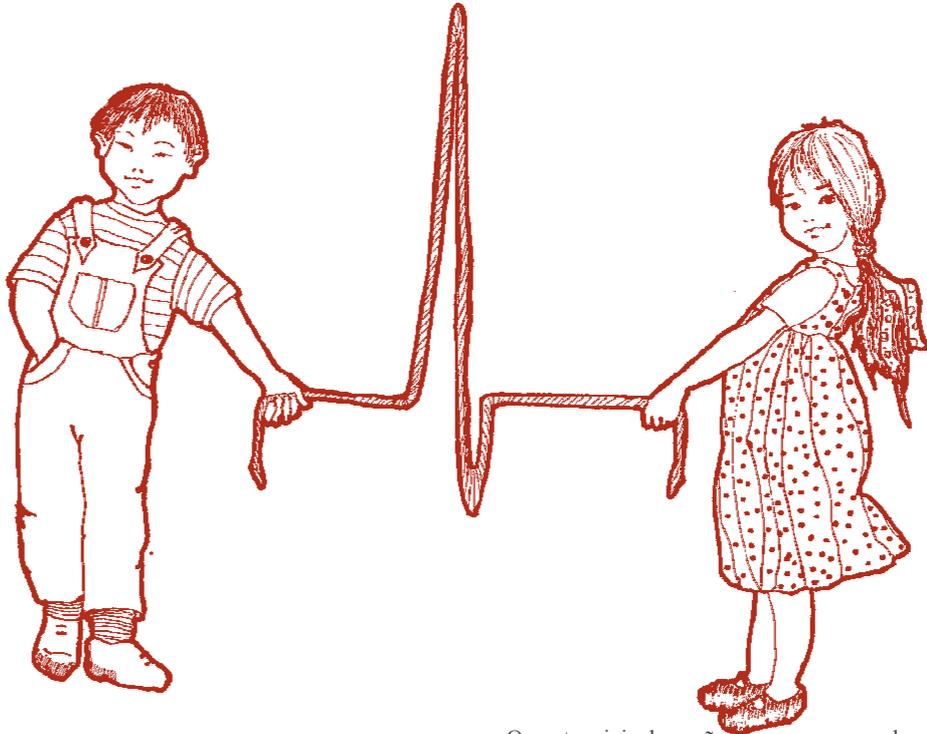
Existem vários compartimentos no interior dos neurónios. Nestes compartimentos há proteínas que são fabricadas no corpo celular e transportadas ao longo do citosqueleto para todas as partes da célula, incluindo as dendrites. As espinhas dendríticas são pequenas protuberâncias das dendrites e constituem os principais locais de ligação com os axónios dos outros neurónios. As proteínas transportadas para as espinhas dendríticas são importantes para criar e manter as ligações neuronais. Estas proteínas são constantemente renovadas e substituídas após realizarem as suas tarefas. Esta actividade precisa de energia, que é produzida em compartimentos especializados chamados mitocôndrias que produzem a energia que mantém a célula a funcionar. Os pontos terminais dos axónios também respondem a moléculas designadas factores de crescimento. Estes, são captados do exterior para o interior do terminal nervoso e transportados até ao corpo celular onde vão influenciar a expressão de genes e, conseqüentemente, a produção de novas proteínas. Alguns factores de crescimento estimulam os neurónios a desenvolverem dendrites maiores ou promovem outras alterações de forma ou de função. Existe um fluxo bidireccional constante de informação, de nutrientes e de mensageiros entre o corpo celular e os seus prolongamentos.



As espinhas dendríticas são as pequenas protuberâncias verdes que se projectam da dendrite (também a verde) de um neurónio. Este é o local onde se formam as sinapses.

Receber e decidir

Nos locais da célula responsáveis por receber os sinais, as dendrites estabelecem contactos com os axónios de outras células, e cada um destes contactos está separado por um espaço minúsculo (quase tão pequeno como o que se obtém ao dividir um milímetro por um milhão de vezes, 20-40 nm). Uma dendrite pode receber contactos de um, alguns, ou até de milhares de neurónios. Estes contactos são chamados sinapses, palavra que deriva do Grego e quer dizer “que junta”. A maior parte das sinapses do córtex cerebral estão localizadas nas



espinhas dendríticas, que se projectam das dendrites como pequenos microfones à procura de sinais. A comunicação entre neurónios nestes locais de contacto é conhecida como transmissão sináptica e envolve processos químicos que iremos descrever no próximo capítulo. Numa sinapse o terminal do axónio liberta mensageiros químicos para o espaço sináptico, que o separa da espinha dendrítica. Após interagir com receptores, o mensageiro induz a formação de pequenas correntes eléctricas dentro da espinha dendrítica. Normalmente, estas correntes entram na célula, processo designado excitação do neurónio, ou podem, noutros casos, sair da célula, processo designado inibição do neurónio. Tanto as ondas de correntes positivas como negativas acumulam-se nas espinhas dendríticas e daqui viajam até ao corpo celular. Quando estas ondas não possuem muita actividade, depressa perdem força e terminam. No entanto, quando as ondas de corrente possuem actividade que ultrapassa um determinado limite, o neurónio gera uma mensagem que é enviada para outros neurónios.

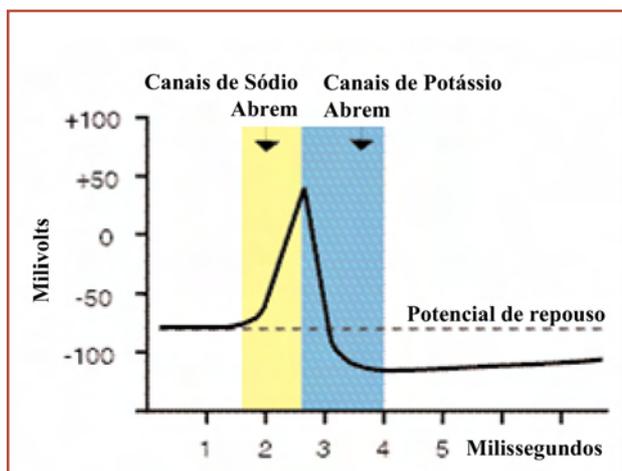
Assim, podemos ver um neurónio como uma pequena calculadora – sempre a somar e a subtrair sinais. As parcelas das adições e das subtracções são formadas pelas mensagens que recebe de outros neurónios. Algumas sinapses produzem excitação, outras inibição. O modo como estes sinais resultam nas sensações, pensamentos e movimentos dependem muito da rede de neurónios na qual o neurónio em causa está integrado.

O potencial de acção

O sinal do neurónio tem que viajar ao longo do axónio para permitir a comunicação de um neurónio com o neurónio seguinte. Como é que os neurónios realizam esta tarefa?

A resposta encontra-se na enorme quantidade de energia acumulada em gradientes físicos e químicos e na capacidade que os neurónios têm de colocar estas energias a trabalhar de um modo eficiente. Os axónios dos neurónios transmitem pulsos de electricidade chamados potenciais de acção.

Os potenciais de acção propagam-se ao longo das fibras nervosas, como uma onda se propaga numa corda de saltar esticada quando é agitada uma das pontas. Isto é possível porque a membrana do axónio contém canais iónicos que podem abrir e fechar de modo a controlar a passagem de iões com carga eléctrica. Alguns canais deixam passar iões sódio (Na^+), enquanto que outros deixam passar iões potássio (K^+). Quando os canais abrem, os iões Na^+ ou K^+ movimentam-se de acordo com gradientes eléctricos e químicos, respectivamente para dentro ou para fora da célula.



O potencial de acção

Um potencial de acção inicia-se no corpo celular com a abertura de canais de Na^+ . Este acontecimento leva à entrada de iões sódio e ao rápido estabelecimento de um novo equilíbrio em poucos milissegundos. Num instante, o campo eléctrico entre os dois lados da membrana do neurónio altera em cerca de 100 mV. Muda de uma voltagem negativa no lado interior da célula (cerca de -70 mV) para um valor positivo (cerca de +30 mV). Quase imediatamente depois abrem canais de K^+ que permitem a saída de potássio da célula, contribuindo deste modo para o restabelecimento do potencial de membrana de repouso, negativo no interior. O potencial de acção dura muito menos tempo do que aquele que é necessário para abrir e fechar a mão quando se apanha uma mosca. O neurónio consegue fazer tudo isto com a passagem só de alguns iões, não havendo mudanças grandes nas concentrações citoplasmáticas de Na^+ e de K^+ durante o potencial de acção. No entanto, a manutenção estável dos gradientes destes iões depende do funcionamento constante de **bombas iónicas** que expõem Na^+ para o exterior da célula. Este processo pode ser comparado com a remoção eficiente de água do interior de um barco com um pequeno furo no casco, recorrendo a um simples balde. Se o tamanho do buraco for diminuto e a eficiência de remoção de água for suficiente, entra-se em equilíbrio e o casco do barco mantém a capacidade de suportar a pressão de água indispensável à flutuação do barco.

O potencial de acção é simplesmente um acontecimento eléctrico, no entanto, bastante complexo. As fibras nervosas comportam-se como condutores eléctricos (apesar de serem bem menos eficientes do que fios eléctricos isolados) e, assim, os potenciais de acção gerados num ponto criam gradientes de voltagem entre pontos adjacentes da membrana em estado de repouso ou em actividade. Por este processo o potencial de acção é activamente propagado numa onda de despolarização que migra de uma ponta da fibra nervosa até ao outro extremo.

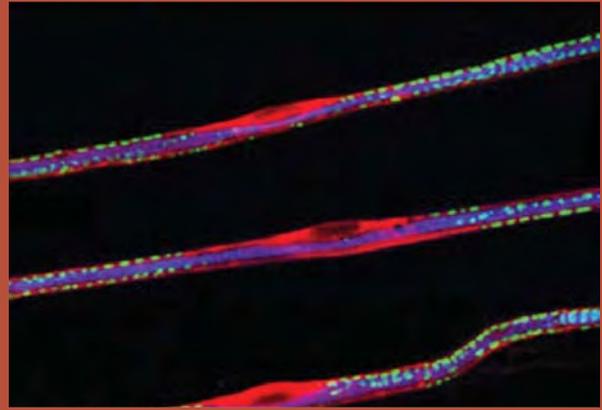
Uma analogia que te pode ajudar a compreender a condução do potencial de acção é o movimento de energia ao longo de uma barrinha de fogo de artifício depois de acesa. A primeira ignição induz localmente uma grande intensidade de faíscas (equivalente ao movimento de entrada e saída de iões do axónio no local de geração do potencial de acção), no entanto, a progressão da onda de faíscas ao longo da barrinha é muito mais lenta. Uma característica admirável das fibras nervosas é que, mesmo após um brevíssimo período de repouso (**período refractário**) entre potenciais de acção, a membrana recupera a sua capacidade explosiva e fica apta a desenvolver um novo potencial de acção.

Muito deste conhecimento já existe há cerca de 50 anos, sobretudo devido a experiências admiráveis realizadas em neurónios e axónios gigantes de algumas criaturas marinhas. O grande tamanho destas estruturas permitiu aos cientistas a colocação de microeléctrodos dentro dos axónios e assim medir as alterações eléctricas de voltagem entre os dois lados da membrana. Actualmente, uma técnica moderna de registo de actividade eléctrica designada por “**patch-clamp**” permite aos neurocientistas estudar o movimento de iões através de canais iónicos individuais em todo o tipo de neurónios. Deste modo, podem proceder a medidas muito rigorosas de correntes eléctricas em cérebros de organismos complexos, inclusivamente no homem.

O isolamento dos axónios

Num tipo de axónios os potenciais de acção propagam-se de um modo razoavelmente eficiente, mas relativamente lento. Noutro tipo de axónios os potenciais de acção propagam-se “em saltos”. Neste caso, porções significativas do axónio estão envolvidas por uma película gordurosa isolante. Esta película é constituída por várias camadas de membrana de células da glia, designada **camada de mielina**.

Fronteiras da Investigação

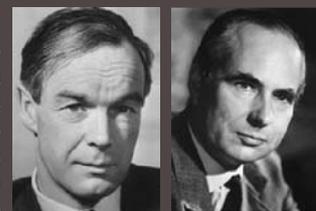


As fibras nervosas da figura (a cor púrpura mostra os axónios) são envolvidas por células de Schwann (vermelho) que isolam os nervos do meio envolvente, aumentando a eficiência da transmissão eléctrica. A cor verde indica a presença de químicos marcados com fluoresceína que estão a reconhecer um recém-descoberto complexo proteico. A instabilidade deste complexo proteico causa uma doença hereditária que provoca afinamento dos músculos.

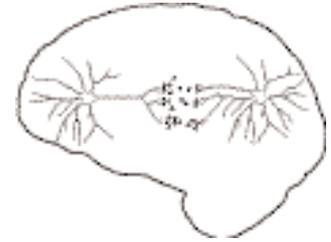
Estudos recentes têm dado indicações preciosas sobre as proteínas existentes na camada de mielina. Esta camada isolante impede a saída de corrente. No entanto, ao longo do axónio, as células da glia deixam pequenos espaços não isolados que são extremamente úteis à condução dos potenciais de acção. Nestes locais, o axónio concentra os seus canais iónicos de Na^+ e de K^+ . Estes aglomerados de canais iónicos funcionam como amplificadores que potenciam e mantêm os potenciais de acção à medida que eles saltam ao longo do axónio. Este processo pode ser muito rápido. De facto, em neurónios mielinizados, os potenciais de acção podem propagar-se a uma velocidade de 100 metros por segundo!

Os potenciais de acção possuem a característica bem distintiva de se gerarem por um processo fisiológico do tipo **tudo-ou-nada**: não variam em tamanho, variam sim na frequência em que ocorrem. Assim, a intensidade ou duração de um estímulo pode ser decodificada numa célula individual e reflectir-se na variação da frequência de potenciais de acção gerados por esta célula. Os axónios mais eficientes podem conduzir potenciais de acção com frequências até 1000 vezes por segundo.

Alan Hodgkin e Andrew Huxley receberam o Prémio Nobel por terem descoberto os mecanismos da transmissão do impulso nervoso. Usaram “axónios gigantes” da lula em estudos realizados no Laboratório de Biologia Marinha de Plymouth



Mensageiros Químicos



Os potenciais de acção são transmitidos ao longo dos axónios até regiões especializadas, designadas sinapses, onde os axónios contactam com as dendrites de outros neurónios. As sinapses são constituídas por um terminal pré-sináptico separado, por uma pequena fenda, da componente pós-sináptica que se localiza numa espinha dendrítica. Normalmente, as correntes eléctricas responsáveis pela propagação do potencial de acção ao longo do axónio não conseguem atravessar o espaço entre as componentes pré-sináptica e pós-sináptica. A transmissão do sinal, através deste espaço, é realizada por mensageiros químicos chamados neurotransmissores.

Transmissores químicos, acumulados em sacos esféricos, são libertados para as junções sinápticas

Armazenamento e libertação

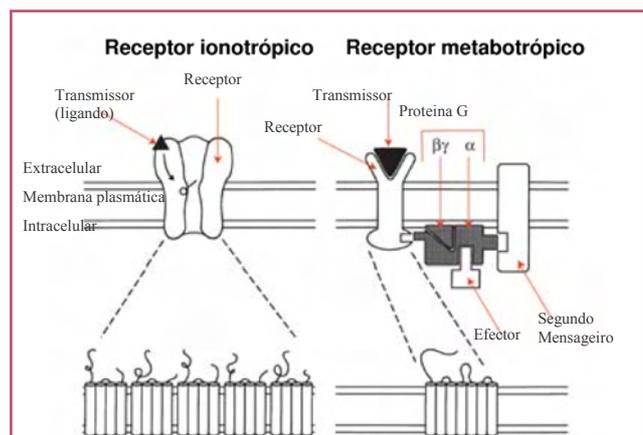
Os neurotransmissores são armazenados nos terminais dos axónios, em pequenos sacos esféricos designados **vesículas sinápticas**. Existem vesículas de armazenamento e outras vesículas próximas da membrana prontas a libertar os neurotransmissores. A chegada de um potencial de acção induz a abertura de canais iónicos que permitem a entrada de cálcio (Ca^{2+}). Esta acção leva à activação de enzimas que actuam num conjunto de proteínas pré-sinápticas com nomes exóticos tais como “snare”, “tagmin” e “brevin” – nomes realmente bons como exemplo desta aventura científica. Os neurocientistas só recentemente descobriram que estas proteínas pré-sinápticas são muito dinâmicas, modificando umas proteínas e ligando-se a outras. Estes processos induzem a fusão das vesículas sinápticas com a membrana, abrindo o seu interior para o espaço sináptico e, assim, libertam os mensageiros químicos para fora do terminal nervoso.

Os mensageiros libertados difundem num pequeno espaço de 20 nanómetros, que se chama **fenda sináptica**. As vesículas sinápticas voltam à sua forma quando as membranas são de novo reintroduzidas no interior do terminal nervoso. Depois de novamente formadas, as vesículas sinápticas são “carregadas” com neurotransmissor de modo a serem posteriormente usadas na neurotransmissão, num ciclo contínuo de reciclagem. Assim que o mensageiro atinge a estrutura pós-sináptica, um processo que ocorre muito rapidamente – menos do que um milissegundo – interage com estruturas moleculares especializadas, designadas **receptores**, na membrana do neurónio seguinte. As células da glia estão sempre de guarda à fenda sináptica.

Algumas destas células possuem “micro-aspiradores”, sempre prontos a remover os neurotransmissores - os **transportadores**. O papel destes transportadores é o de remover eficientemente o transmissor da fenda sináptica. Assim, o mensageiro químico é retirado da fenda sináptica antes da chegada do próximo potencial de acção. Neste processo nada é perdido – de seguida as células da glia alteram o transmissor e devolvem-no aos neurónios para ser de novo acumulado em vesículas sinápticas do terminal nervoso, que são armazenadas até utilização futura. Os neurotransmissores não são removidos da sinapse só através do trabalho de limpeza das células da glia. Por vezes, estes são bombeados de volta ao interior do terminal nervoso. Noutros casos, os neurotransmissores são degradados por outras moléculas existentes na fenda sináptica.

Mensageiros que abrem canais iónicos

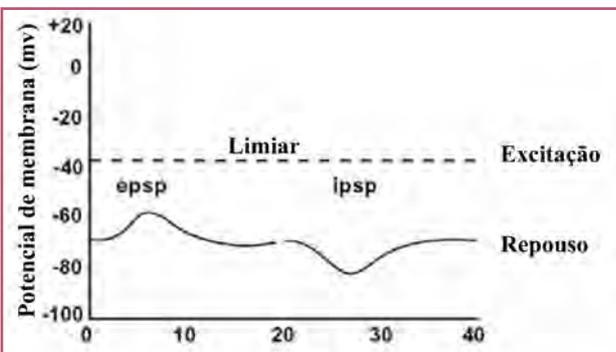
A interacção entre os neurotransmissores e os receptores ocorre por um processo do tipo “**chave e fechadura**”. A ligação do transmissor (a chave) com os receptores (a fechadura) causa geralmente a abertura de um canal iónico; estes receptores designam-se **receptores ionotrópicos** (consultar figura). Se o canal iónico permite a entrada de iões positivos (Na^+ ou Ca^{2+}) o influxo de corrente positiva leva a excitação. Isto produz uma oscilação no potencial de membrana designado potencial pós-sináptico excitatório (EPSP). Normalmente, um neurónio recebe um elevado número de sinapses e, em qualquer momento, algumas estão activas e outras inactivas. Quando o somatório destes EPSPs atinge o limiar de disparo de um impulso, gera-se um novo potencial de acção que se propaga ao longo do axónio do neurónio, como foi descrito no capítulo anterior.



Receptores ionotrópicos (esquerda) têm um canal através do qual passam iões (como o Na^+ e K^+). O canal é constituído por cinco subunidades organizadas em círculo. Os receptores metabotrópicos (direita) não possuem canais, mas estão ligados a proteínas G no lado interior da membrana celular que é responsável por passar a mensagem ao interior da célula.

O principal neurotransmissor excitatório no cérebro é o **glutamato**. Para que haja um controlo eficiente da actividade nervosa é indispensável que a actividade excitatória de alguns neurónios seja acompanhada pela supressão da actividade noutros neurónios. Esta acção depende da **inibição**. Nas sinapses inibitórias, a activação de receptores leva à abertura de canais iónicos que permitem o influxo de iões carregados negativamente e consequente alteração do potencial de membrana, designado potencial pós-sináptico inibitório (IPSP) (consultar a Figura). Este efeito contraria as acções da despolarização, e assim torna mais difícil a geração de um potencial de acção no corpo celular do neurónio. Existem dois neurotransmissores inibitórios principais – o **GABA** e a **glicina**.

A transmissão sináptica é um processo bastante rápido: o tempo dispendido desde a chegada de um potencial de acção à sinapse até à geração de um EPSP no neurónio seguinte é muito curto - 1/1000 de um segundo. Diferentes neurónios têm que sincronizar a libertação de glutamato em neurónios alvo, aproveitando a pequena oportunidade em que os EPSPs se podem converter num novo impulso. De igual modo, a inibição tem que operar dentro do mesmo intervalo de tempo, para exercer uma acção inibitória eficiente.



O potencial sináptico excitatório (EPSP) é uma mudança no potencial de membrana de -70 mV até um valor próximo de 0 mV. Um potencial sináptico inibitório (IPSP) resulta em efeito oposto.

Mensageiros moduladores

A procura de novos neurotransmissores excitatórios e inibitórios revelou a existência de um grande número de outros agentes químicos libertados pelos neurónios. Muitos destes agentes influenciam mecanismos neuronais através da sua interacção com proteínas localizadas nas membranas dos neurónios - **receptores metabotrópicos**. Estes receptores não possuem canais iónicos, não estão exclusivamente localizados na região da sinapse e, ainda de modo mais distinto, não geram potenciais de acção. Estes receptores são vistos hoje em dia como receptores envolvidos na regulação ou modulação dos diversos processos intracelulares. Assim, a acção desencadeada pelos receptores metabotrópicos é designada **neuromodulação**.

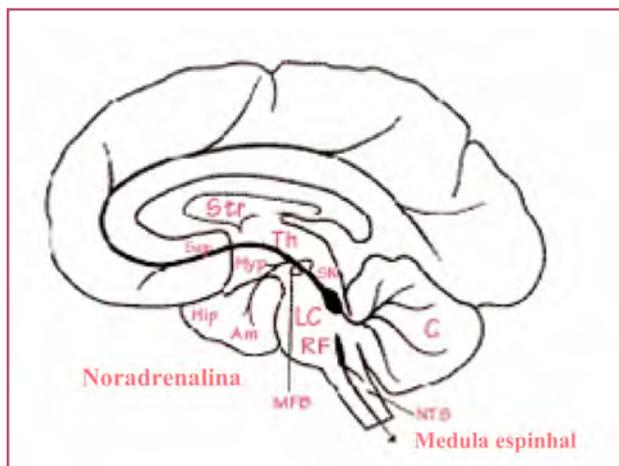
Os receptores metabotrópicos são normalmente encontrados em complexos de proteínas que ligam funcionalmente o exterior com o interior da célula e, uma vez activados, afectam o metabolismo celular através de enzimas. Quando um receptor metabotrópico reconhece e liga um neurotransmissor provoca a activação colectiva de enzimas associadas à membrana, incluindo moléculas de sinalização como as **proteínas G**. A ligação de um transmissor a um local de reconhecimento do tipo metabotrópico pode ser comparada à acção iniciada por uma chave de ignição do automóvel. Não abre a porta a iões, na membrana, tal como fazem os

receptores ionotrópicos, mas induz a rápida formação de segundos mensageiros, e desencadeia uma sequência de acontecimentos bioquímicos (consultar a Figura). A maquinaria metabólica do neurónio inicia o trabalho e rapidamente é desligada. Os efeitos da neuromodulação incluem modificações em canais iónicos, receptores, transportadores e até na expressão de genes. Estas modificações ocorrem mais lentamente e são mais duradouras do que as modificações desencadeadas pelos transmissores excitatórios e inibitórios e, além disso, as modificações produzidas têm impacto em locais distantes da sinapse. Apesar de não iniciarem potenciais de acção, os receptores metabotrópicos têm efeitos profundos no tráfego do impulso através de redes neuronais.

Identificando os mensageiros

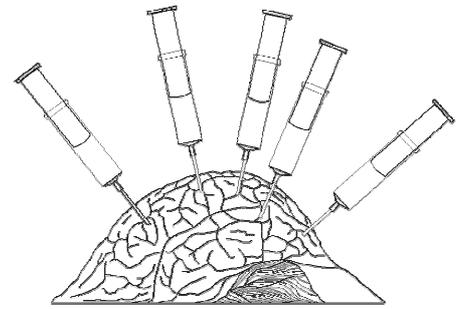
Entre os diversos mensageiros que actuam em receptores associados a proteínas G encontram-se a **acetilcolina**, **dopamina** e **noradrenalina**. Os neurónios que libertam estes neurotransmissores exercem diversos efeitos nas células alvo, e têm, além disso, uma organização anatómica admirável, já que, sendo em pequeno número, os seus axónios distribuem-se largamente por todo o cérebro (consultar a Figura). Existem somente cerca de 1600 neurónios noradrenérgicos no cérebro humano, mas enviam axónios para todas as partes do cérebro e da medula espinhal. Estes transmissores com propriedades neuromoduladoras não enviam informação sensorial fina, mas ajustam o funcionamento de conjuntos neuronais otimizando a sua actividade e função.

A noradrenalina é libertada em resposta a modificações no meio e em resposta a stress, e ajuda o indivíduo a organizar respostas complexas a estes desafios. A resposta do organismo ao stress envolve, por vezes, conjuntos diversos de redes neuronais. A dopamina está associada a diversas condições interpretadas de modo gratificante para o organismo (consultar capítulo 4). Em contraste, a acetilcolina desempenha um papel duplo, actuando em receptores ionotrópicos e metabotrópicos. A acetilcolina foi o primeiro neurotransmissor a ser descoberto. Usa mecanismos iónicos na sinalização da junção de neurónios motores com fibras de músculo estriado. No entanto, também pode funcionar como neuromodulador: isto acontece, por exemplo, quando nos concentramos em algo – afinando a actividade de neurónios no cérebro de modo a concentrar toda a energia na informação relevante.



As células com noradrenalina estão localizadas no "locus coeruleus" (LC). Os axónios destas células distribuem-se através do mesencéfalo, hipotálamo (Hipot), cerebelo (C) e córtex cerebral.

As drogas e o cérebro



Existem muitas pessoas com um desejo constante de alterar o estado de consciência recorrendo ao uso de drogas. Usam drogas estimulantes de modo a permanecerem acordadas e dançarem a noite inteira. Outras usam sedativos para ficarem mais calmas, ou mesmo substâncias que lhes permitem experimentar novas formas de consciência e esquecer os problemas diários. Todas as drogas interagem de modo particular com neurotransmissores e outros sistemas de mensageiros químicos. Em muitos casos, as drogas tomam conta de sistemas cerebrais envolvidos no prazer e recompensa – processos psicológicos importantes no acto de comer, beber, relações sexuais e até aprendizagem e memória.

O caminho para o vício e a dependência

Algumas drogas que actuam no cérebro, ou no fornecimento sanguíneo ao cérebro, são extremamente importantes – como as drogas que aliviam a dor. O consumo de outras drogas “de recreio” tem objectivos bem diferentes, e podem levar à dependência. Com grande facilidade o consumidor pode tornar-se **viciado** ou até **dependente**. Ele, ou ela, passa então a sofrer sintomas de sofrimento físico e psicológico quando interrompe o consumo de drogas. Este estado de dependência pode levar os consumidores a desejar a droga, apesar de com isto estarem a prejudicar o seu trabalho, saúde e família. Em casos extremos, o consumidor pode afundar-se socialmente e dedicar-se ao crime para poder continuar a pagar a droga.

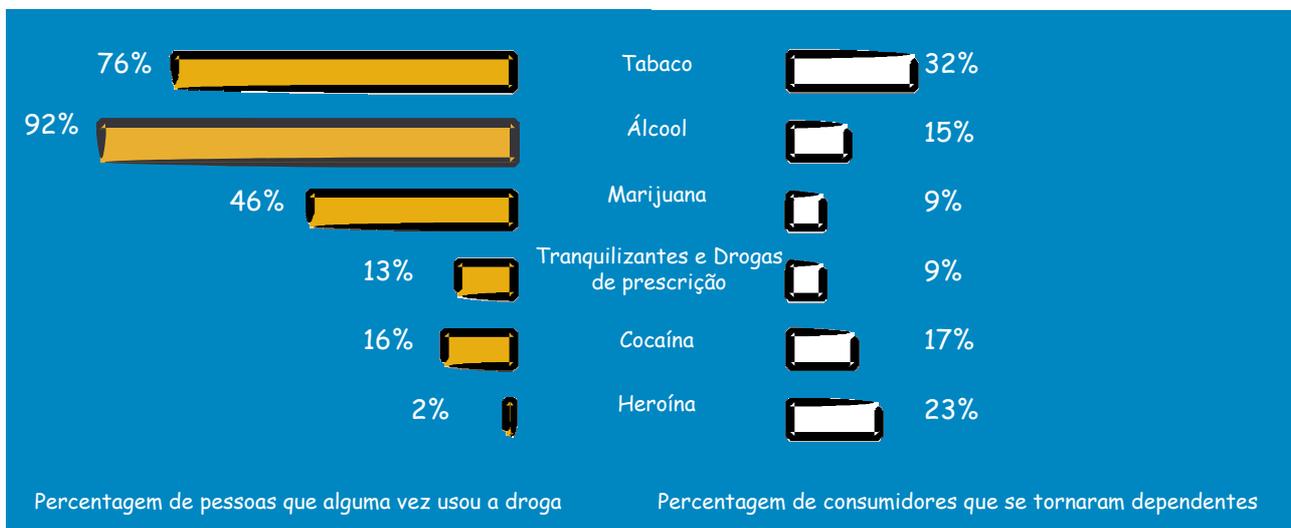
Felizmente nem toda a gente que consome drogas de recreio se torna dependente. As drogas diferem muito relativamente à capacidade de induzirem dependência – desde drogas de risco elevado, como a **cocaína**, **heroína** e **nicotina**, a drogas de baixo risco, como o **álcool**, **canabis**, **ecstasy** e **anfetaminas**. No processo de desenvolvimento de dependência das drogas,

o corpo e o cérebro adaptam-se lentamente à presença da droga. Apesar dos locais de acção primária da heroína, anfetaminas, nicotina, cocaína e cannabis serem todos diferentes, estas drogas partilham em comum a capacidade de promoverem a libertação do mensageiro químico **dopamina**, em algumas regiões do cérebro. No entanto, a libertação de dopamina não implica necessariamente o desenvolvimento da sensação de “prazer”. Pensa-se que a libertação de dopamina é um produto final comum a muitas vias de “prazer” no cérebro. Representa o sinal que instiga a pessoa a procurar novamente a toma da droga.

Drogas - Como funcionam e os seus efeitos negativos

Álcool

O **álcool** actua sobre mecanismos de acção de neurotransmissores de modo a diminuir a contribuição de processos excitatórios e potenciar actividade neuronal inibitória. Os efeitos do álcool vão desde estados de relaxamento e de bom humor, após o seu consumo, até à sonolência e perda de consciência. Esta é a principal razão que leva à forte vigilância policial sobre os condutores que consomem álcool, e justifica o seu apoio na opinião pública. Algumas pessoas tornam-se muito violentas sob o efeito do álcool, e cerca de um em cada dez consumidores regulares tornam-se alcoólicos com dependência. O uso prolongado de álcool causa lesões no organismo, especialmente no fígado, e pode também provocar lesões irreversíveis no cérebro. Mulheres grávidas que bebem álcool correm o risco de ter filhos com lesões cerebrais e baixos coeficientes de inteligência. Na Grã-Bretanha mais do que 30 000 pessoas morrem por ano em consequência de doenças provocadas pelo álcool.





“Caveira fumando cigarro” de Vincent Van Gogh 1885.

Nicotina

A **Nicotina** é o ingrediente activo nos produtos derivados do tabaco. A nicotina actua em receptores do cérebro que normalmente reconhecem o neurotransmissor acetilcolina, que está associado a mecanismos cerebrais de vigília e alerta. Em função disto, não é surpreendente que os fumadores digam que os cigarros melhoram a concentração e tenham acção calmante. O maior problema é que a nicotina é uma substância que causa habitação. Assim, muitos fumadores continuam a fumar só porque a falta do tabaco lhes provoca sintomas desagradáveis devidos à dependência. O prazer há muito que se perdeu... Apesar de parecer que o fumo do tabaco não provoca lesões significativas no cérebro, o fumo do tabaco é extremamente destrutivo para os pulmões. A exposição prolongada ao fumo pode levar ao aparecimento de cancro do pulmão e também a outras doenças pulmonares e do coração. Mais de 100 000 pessoas morrem por ano na Grã-Bretanha devido a doenças provocadas pelo tabaco.

Canabis

A **canabis** é uma substância intrigante pois actua em sistemas cerebrais que usam neurotransmissores quimicamente muito parecidos com a própria droga. Este sistema neuronal está envolvido no controlo muscular e na sensibilidade à dor. Usada num contexto médico e racional, a cannabis pode ser um fármaco muito útil. No entanto, em altas doses ou em administração mal controlada, a cannabis pode provocar prazer e relaxamento, e pode ainda provocar estados próximos do sonho - alterações da percepção dos sons, cores e da noção do tempo. Não parece haver casos letais devidos à “overdose” com cannabis. No entanto, alguns consumidores podem sofrer ataques de pânico após sobredosagem. A cannabis foi utilizada, pelo menos uma vez, por quase metade da população britânica com menos de 30 anos. Existem muitas pessoas que pensam que a cannabis deveria ser legalizada - e através deste meio cortar as ligações entre o fornecimento desta droga e outras drogas muito mais perigosas. No entanto, tal como no caso da nicotina, o fumo é a via de administração mais comum. Assim, o fumo da cannabis contém essencialmente a mesma mistura de tóxicos que o fumo do tabaco (e é normalmente fumada conjuntamente com tabaco). Os fumadores de cannabis são bastante susceptíveis a desenvolver doenças pulmonares, incluindo o desenvolvimento de cancro do

pulmão – apesar de não haver provas definitivas para a última condição. Cerca de um em cada dez consumidores pode tornar-se dependente, facto para o qual estão bem alertados os traficantes de droga. O consumo regular em alta dosagem é incompatível com a condução de veículos e com trabalho intelectualmente exigente. Foi demonstrado experimentalmente que pessoas intoxicadas com cannabis apresentam grande deficiência na execução de tarefas intelectualmente complexas. Apesar de ainda não estar provado, existem evidências de que o consumo pesado de cannabis, em jovens mais susceptíveis, pode levar ao desenvolvimento de doenças mentais como a esquizofrenia (consultar página 51).

Anfetaminas

As **anfetaminas** são compostos químicos sintetizados pelo homem e que incluem a “Dexedrina”, “Speed”, e o derivado da metanfetamina conhecido como “Ecstasy”. Estas drogas actuam no cérebro causando a libertação de dois neurotransmissores cerebrais. Um é a dopamina – o que provavelmente explica o forte efeito das anfetaminas associado ao estado de alerta e de prazer. O outro é a serotonina – que se pensa contribuir para o efeito de “bem-estar” e de “ilusão” que podem incluir alucinações. A Dexedrina e o Speed levam à libertação de dopamina, ao passo que o Ecstasy leva à libertação de serotonina. O d-LSD, que é um alucinogénio altamente potente, actua em mecanismos cerebrais normalmente utilizados pela serotonina. As anfetaminas são psicostimulantes potentes, mas potencialmente perigosos – especialmente em *overdose*. Experiências em animais mostraram que o Ecstasy pode provocar uma redução, prolongada ou até definitiva, no número de células serotoninérgicas. Este efeito pode estar associado a “mid-week blues” sentidos por consumidores regulares de Ecstasy ao fim de semana. Em cada ano, morrem dúzias de jovens por tomarem Ecstasy. Estados de psicose e medo semelhante a esquizofrenia podem ocorrer após consumo de Dexedrina e Speed. Podes iludir-te pensando que o Speed te pode ajudar num exame – mas não é o caso. Definitivamente não o faz!

Heroína

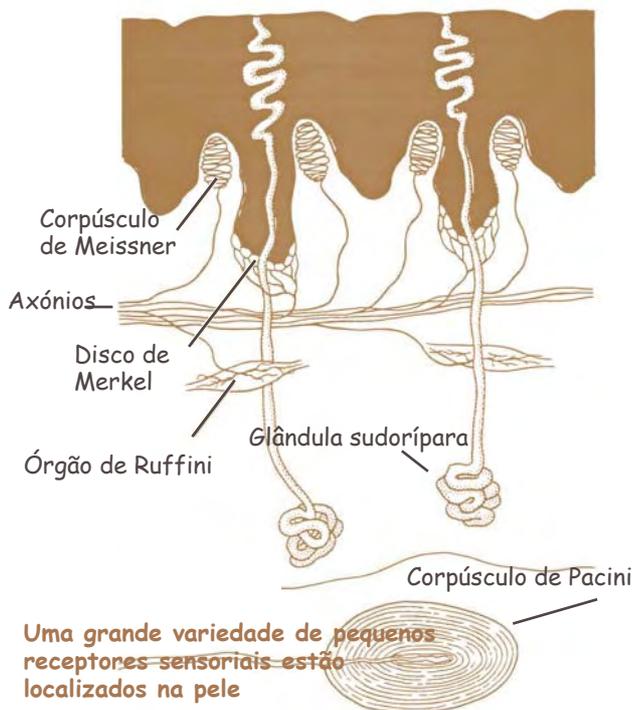
A **heroína** é um composto químico sintético, derivado da morfina, que existe em plantas. De modo semelhante ao que acontece com a cannabis, a heroína “toma conta” de um sistema de neurotransmissores cerebrais conhecido como endorfinas. As endorfinas são importantes no controlo da dor e por isso, fármacos que mimetizam as suas acções são muito importantes em medicina. A heroína pode ser injectada ou fumada, causando de imediato sensação de prazer – possivelmente devido ao efeito das endorfinas nos mecanismos de recompensa. É uma droga que origina grande dependência. À medida que se desenvolve a dependência, as sensações de prazer são substituídas por uma necessidade incessante de consumo. Além disso, é considerada uma droga altamente perigosa capaz de matar com *overdose* muito baixa (suprime os reflexos respiratórios). A heroína tem levado à destruição de muitas vidas.

Cocaína

A **cocaína** é outro químico de origem vegetal que pode provocar sensações de prazer intenso, podendo ainda actuar como um psicostimulante potente. De modo semelhante às anfetaminas, a cocaína faz com que exista mais dopamina e serotonina disponível no cérebro. No entanto, como a heroína, a cocaína é uma droga muito perigosa. As pessoas intoxicadas com cocaína, especialmente com a forma fumada designada “crack”, podem tornar-se agressivas e violentas, e existe risco de vida em situações de *overdose*. O risco de desenvolver dependência é elevado, e os custos da dependência levam muitos consumidores a trilhar os caminhos do crime.

Tacto e Dor

O tacto é especial – um aperto de mão, um beijo, as carícias da mãe. O tacto permite o nosso primeiro contacto com o mundo. Um arsenal de receptores distribuídos pelo nosso corpo sentem eficientemente diferentes aspectos do nosso mundo somatossensorial – tacto, temperatura e posição do corpo – contendo ainda outros receptores dedicados à sensação de dor. A capacidade de discriminação sensorial é variável na superfície do corpo, sendo especialmente sensível em locais como as pontas dos dedos. A exploração táctil é muito importante, e é feita em interacção funcional com o sistema motor. A dor é muito útil para nos informar e avisar sobre eventuais lesões no nosso corpo. Tem um impacto muito grande sobre as emoções e está sujeita a controlo rigoroso por parte do corpo e do cérebro.



Tudo começa na pele

Existem diversos tipos de pequenos receptores inseridos na camada dérmica da pele. Estes receptores tomaram os nomes dos cientistas que os identificaram primeiro em observações ao microscópio: corpúsculos de **Pacini** e **Meissner**, discos de **Merkel** e terminais de **Ruffini** são sensíveis a diferentes aspectos do tacto. Em comum, estes receptores abrem canais iónicos em resposta a deformação mecânica, gerando potenciais de acção que podem ser registados com recurso a microelectrodos. Há alguns anos, cientistas fizeram experiências no seu próprio corpo, inserindo eléctrodos na pele de modo a registar a actividade individual de neurónios sensoriais. Através do resultado destas experiências, e de experiências similares em animais anestesiados, sabemos que

os receptores de Pacini e de Meissner se adaptam rapidamente e, assim, respondem melhor a alterações rápidas de pressão (sentido de **vibração e agitação**), discos de Merkel respondem bem a pressão constante sobre a pele (sensação de **pressão**), enquanto os terminais de Ruffini respondem a alterações mais lentas de pressão.

“**Campo receptivo**” é um conceito importante a ter em mente no que diz respeito aos receptores somatossensoriais. Este conceito refere-se à área da pele que induz resposta num dado receptor, após estimulação apropriada. Os corpúsculos de Pacini possuem “campos receptivos” muito mais vastos do que os corpúsculos de Meissner. Trabalhando em conjunto, estes e os outros receptores asseguram a existência de sensibilidade ao tacto em toda a superfície do corpo. Uma vez detectado o estímulo, os receptores enviam impulsos pelos nervos sensoriais que entram nos gânglios dorsais da medula espinhal. Os axónios que ligam os receptores sensoriais à medula espinhal são fibras bastante longas e mielinizadas, e que transmitem informação da periferia para o córtex cerebral por mecanismos extremamente rápidos. Frio, calor e dor são detectados por axónios finos, e não revestidos, que transmitem informação de modo mais lento. Os receptores de temperatura também manifestam propriedades de **adaptação** (experiência descrita na caixa de texto). Na medula e no tálamo existem centros que funcionam como centrais de distribuição da informação sensorial, antes desta se projectar no **córtex sensorial primário**. No seu trajecto da periferia até ao córtex cerebral os nervos atravessam o eixo médio do corpo, de modo que o lado direito do corpo está representado no hemisfério cerebral esquerdo e o lado esquerdo no hemisfério cerebral direito.



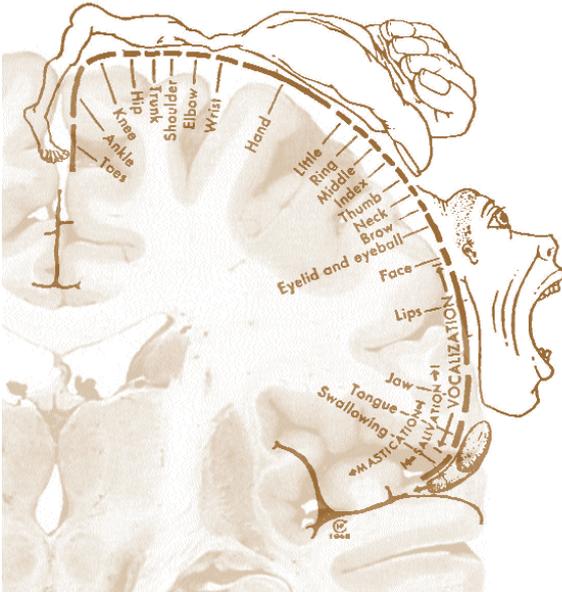
Uma experiência de adaptação à temperatura

Esta experiência é muito simples. Necessita de uma barra metálica com cerca de um metro, por exemplo de um toalheiro, e dois baldes de água. Um dos baldes deve conter água razoavelmente quente, o outro água mais fria quanto possível. Coloque a mão esquerda num balde e a direita no outro balde, mantendo-as dentro de água pelo menos durante um minuto. De seguida retire as mãos da água, seque-as rapidamente e segure na barra metálica. Sentirá os dois lados da barra com temperaturas distintas. Porquê?

A informação vinda do corpo é mapeada de modo sistemático no córtex somatossensorial, formando **representações da superfície corporal**. Algumas partes do corpo, como as pontas dos dedos e a boca, têm uma densidade de receptores muito elevada e correspondentemente um elevado número de nervos sensoriais. Áreas como as costas têm muito menos receptores e nervos. No entanto, no córtex somatossensorial, a densidade de neurónios é relativamente uniforme. Consequentemente, o mapa

da superfície do corpo, representado no córtex, está muito distorcido. O **homunculus** sensorial é um ser imaginário criado pela representação distorcida do corpo, com base na densidade de receptores de tacto com representação no córtex somatossensorial.

Pode avaliar a sensibilidade diferencial de partes do corpo com base no **teste de discriminação de dois pontos**. Vire “clips” de prender papel de modo a adquirirem a forma de “U”. Prepare os “clips” com diferentes distâncias entre as duas pontas, de modo a ter distâncias desde 0,5 cm até 3 cm. De seguida, coloque uma venda (tapando os olhos) num colega e teste os diferentes “clips” em diferentes locais do corpo desse colega, registando os resultados. Ele sente uma ponta ou duas pontas? Verá que algumas vezes ele sente uma ponta quando está a ser tocado por duas pontas. Porquê?



O homunculus. A imagem de uma pessoa desenhada na superfície do córtex somatossensorial em proporção ao número de receptores existentes nessa porção do corpo. Tem uma forma muito distorcida.

O elevado poder da discriminação

A capacidade para discriminar detalhes ao tacto varia muito para diferentes partes do corpo e está mais desenvolvida nas pontas dos dedos e nos lábios. A sensibilidade da pele é de tal forma grande que permite sentir um ponto em relevo 100 vezes mais pequeno do que um milímetro – capacidade indispensável para uma pessoa cega poder ler Braille. Como é que diferentes receptores contribuem para diferentes tarefas? Por exemplo, como é que se discrimina a textura e forma de um objecto? Esta é uma das questões, entre outras, activamente investigada nesta área.

O tacto não é uma actividade sensorial passiva que responde somente aos sinais que recebe. Também está envolvido no **controlo activo do movimento**. Os neurónios do córtex motor que controlam os músculos do braço, responsáveis pelo movimento dos dedos, recebem sinais sensoriais provenientes das pontas dos dedos. A comunicação rápida entre os sistemas sensoriais e motores permite um controlo eficiente do movimento. Assim, este sistema de comunicação permite agarrar a tempo um objecto que se sente deslizar da nossa mão (mesmo de olhos fechados). A comunicação cruzada entre os sistemas sensoriais e

motores começa na primeira central de distribuição de informação existente na medula espinhal, incluindo “feedback” de receptores de posição para os neurónios motores, continuando por todo o sistema somatossensorial. O córtex sensorial primário e o córtex motor primário estão localizados lado a lado no cérebro.

A **exploração activa** é crucial para o sentido do tacto. Imagine que está a distinguir pequenas diferenças na textura, por exemplo de tecidos ou de papel. Em que condições resulta maior capacidade de discriminação?

- Colocar as pontas dos dedos nas amostras?
- Passar as pontas dos dedos sobre as amostras?
- Passando as amostras sobre as pontas dos dedos, permanecendo estas imóveis?

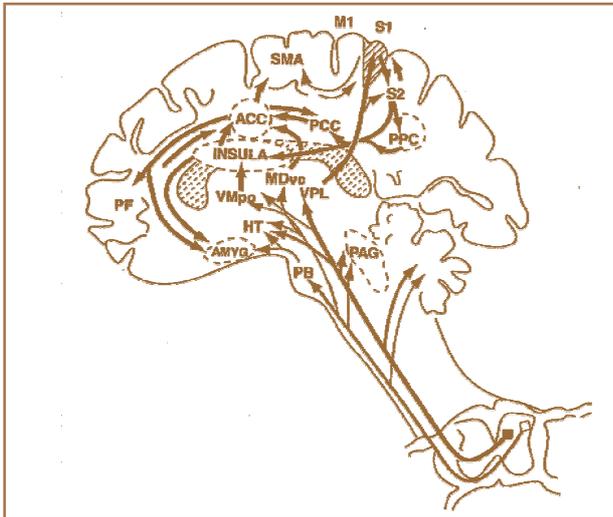
Os resultados destas experiências de comportamento levantam questões sobre os locais de processamento e análise da informação sensorial no cérebro. Imagiologia funcional do cérebro sugere que a identificação de texturas ou de objectos através do tacto envolve regiões distintas do córtex. A imagiologia cerebral também tem fornecido indicações sobre a plasticidade cortical, revelando que o mapa do corpo na área somatossensorial pode mudar com a experiência. Por exemplo, os cegos que lêem Braille têm uma representação cortical aumentada especificamente para o dedo indicador utilizado na leitura, e músicos de instrumentos de corda têm uma representação cortical dos dedos da mão esquerda aumentada.

Dor

Tal como o tacto, a dor tem sido identificada dentro das propriedades de discriminação sensorial da pele. No entanto, a dor possui um sistema de processamento de informação sensorial com organização anatómica e funções muito distintas. Os seus principais atributos são de desconforto, que variam grandemente de indivíduo para indivíduo, e pouca sensibilidade de discriminação, pois a informação veiculada pelos receptores da dor fornece pouca informação sobre a natureza do estímulo que provoca a resposta dolorosa (existe pouca diferença entre a dor provocada por abrasão ou por uma picada de agulha). Os Gregos antigos viam a dor como uma emoção e não como uma sensação.

Em animais, o registo a partir de fibras sensoriais individuais revela respostas a estímulos que danificam, ou ameaçam danificar, os tecidos do organismo – estimulação mecânica intensa (como beliscão), calor intenso, e uma variedade de estímulos químicos. No entanto, estas experiências não nos dão informação directa sobre experiências subjectivas.

As técnicas de biologia molecular revelaram a estrutura e as características de **nociceptores**. Estes incluem receptores que respondem a calor superior a 46°C, à acidificação do tecido e - surpreendentemente - ao ingrediente activo de muitos alimentos picantes, a capsaicina. Deverão existir receptores que respondem à estimulação mecânica intensa, mas os seus genes ainda não foram identificados. Existem duas classes de fibras aferentes periféricas que respondem a estímulos nócicos: fibras mielinizadas finas, que são relativamente rápidas, as **fibras Aδ**, e fibras muito finas, lentas, não-mielinizadas, as **fibras C**. Os dois tipos de fibras entram na medula espinhal, onde estabelecem sinapse com uma série de neurónios com projecções para o córtex cerebral. Estas projecções seguem por vias paralelas ascendentes, que conduzem informação responsável pela localização da dor (do mesmo modo que as vias do tacto), e outras fibras conduzem informação responsável pelos aspectos relativos à emoção da dor.



Vias ascendentes da dor partindo de uma região da medula espinhal (em baixo) chegando a diversas áreas do tronco cerebral e do córtex, incluindo o núcleo cingulado anterior (ACC) e a insula.

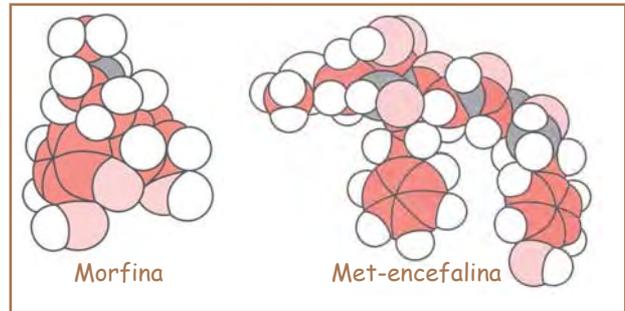
Esta via projecta-se para áreas muito distintas, além do córtex somatossensorial, incluindo o **córtex cingulado anterior** e o **córtex insular**. Em experiências de imagiologia cerebral, sob efeito da hipnose, foi possível separar a sensação da dor da sensação de desconforto provocada pela dor.

Os indivíduos sob teste introduziram as mãos em água muito quente a ponto de provocar dor e foram depois sujeitos a sessões de hipnose. Nestes testes, foram submetidos a sugestão de dor com intensidade aumentada, ou diminuída, ou a sugestão de desconforto provocado pela dor. Através do uso de Tomografia de Emissão de Positrões (“PET”), verificou-se que no decurso da exposição à dor com intensidade variável ocorre activação do córtex somatossensorial, ao passo que a vivência de desconforto doloroso é acompanhada pela activação do córtex cingulado.

Uma vida sem dor?

Considerando o nosso desejo de evitar as fontes de dor, como uma ida ao dentista, pode-se concluir que uma vida sem dor seria muito boa. Nem por isso! Uma das principais funções da dor é a de nos ensinar a evitar as situações dolorosas. Os potenciais de acção nos nociceptores, que entram na medula espinhal, iniciam automaticamente reflexos de protecção, tais como o reflexo de retirada. Também transmitem a informação necessária para que o processo de aprendizagem nos leve a evitar condições ameaçadoras ou potencialmente perigosas.

Uma outra função principal da dor é a de induzir inibição de actividade – o descanso que permite a cicatrização após a ocorrência de lesão tecidual. Claro que, em algumas condições, é importante que a actividade e a reacção de fuga não fiquem inibidas. Para lidar com estas situações, os mecanismos fisiológicos evoluíram de modo a suprimir ou a aumentar a dor, conforme necessário. O primeiro destes mecanismos de modulação da dor a ser descoberto foi a libertação de **analgésicos endógenos**. Em condições de elevada probabilidade de ocorrência de lesão, como a de um soldado em batalha, a sensação da dor é suprimida de modo surpreendente – presumivelmente porque existe libertação destas substâncias. A experimentação animal revelou que a estimulação eléctrica de áreas cerebrais como a substância cinzenta periaquedutal causa um aumento muito marcado no limiar da dor, e que isto é mediado por vias descendentes, desde o mesencéfalo até à medula espinhal.



Nestes processos está envolvida uma grande diversidade de transmissores químicos, incluindo opióides endógenos como a **met-enkefalina**. A morfina, que é uma droga supressora da dor, actua nos mesmos receptores que são sensíveis aos opióides.

O processo oposto, isto é, o aumento da dor, é conhecido por **hiperalgesia**. Nestas condições há um abaixamento do limiar para a dor, um aumento na intensidade da dor, e algumas vezes tanto um alargamento da área em que há percepção dolorosa, como até a existência de dor na ausência de um estímulo nóxico. Isto pode constituir um problema clínico de relevo. A hiperalgesia envolve um aumento de sensibilidade dos receptores periféricos, assim como fenómenos complexos a vários níveis das vias ascendentes de dor. Estes incluem interacções entre excitação e inibição mediada por mensageiros químicos. A hiperalgesia que ocorre na dor crónica resulta do aumento da excitação e da diminuição da inibição. Em grande parte, isto deve-se a modificações na resposta dos neurónios que processam a informação sensorial. Estas modificações podem envolver alterações nas moléculas dos receptores envolvidos na acção dos neurotransmissores. Apesar do grande avanço na nossa compreensão sobre os mecanismos celulares de hiperalgesia, o tratamento clínico da dor crónica ainda é bastante inadequado.

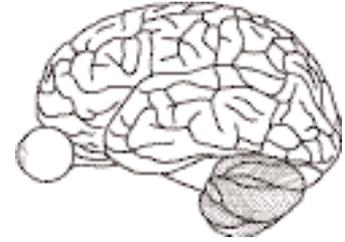
Fronteiras da Investigação




A medicina tradicional chinesa utiliza a “acupunctura”, uma técnica para o alívio da dor. Esta técnica envolve a inserção de agulhas muito finas na pele, em regiões bem localizadas do corpo – meridianos –, que são depois submetidas a rotação ou a vibração pelo terapeuta. É certo que este procedimento contribui para o alívio da dor, no entanto, até recentemente, ninguém sabia exactamente porquê.

Há quarenta anos, foi instalado um laboratório na China com o objectivo de perceber a base dos efeitos da acupunctura. Os resultados revelaram que a estimulação eléctrica a uma determinada frequência de vibração desencadeia a libertação de opióides endógenos, designados por endorfinas, como a met-enkefalina, ao passo que a estimulação a outras frequências activa um sistema sensível a outros opióides endógenos, as dinorfinas. Esta investigação resultou no desenvolvimento de um aparelho, barato, de estimulação eléctrica para acupunctura (esquerda), que pode ser usado para alívio das dores, em substituição de fármacos. Um par de eléctrodos é colocado nos pontos "Heku" na mão (direita), e outro no local doloroso.

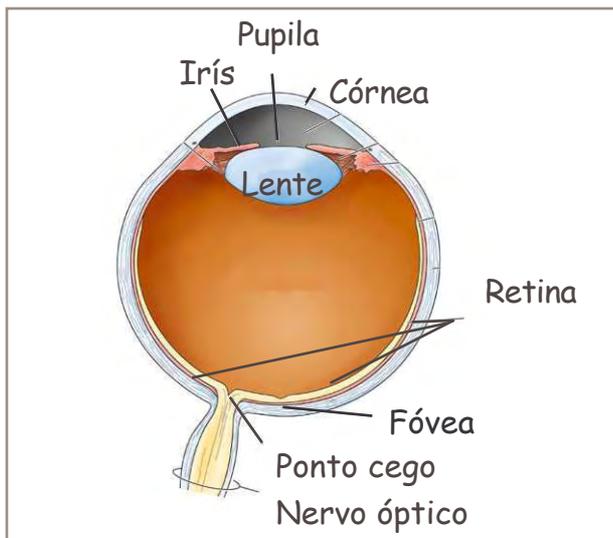
Visão



Os humanos são seres “visuais”, usando constantemente os olhos para captar informação crítica na tomada de decisões face ao meio envolvente. Tal como outros primatas com os olhos posicionados frontalmente, usamos a visão para captar informação do ambiente localizada relativamente longe do nosso corpo. A luz é uma forma de energia electromagnética que entra nos nossos olhos e actua em fotorreceptores localizados na retina. Esta acção desencadeia processos que estão na base da geração de impulsos nervosos, que são conduzidos por vias e redes neuronais do sistema visual. Vias dirigidas ao mesencéfalo ou ao córtex cerebral são responsáveis pelo processamento de funções visuais distintas – detecção e representação de movimento, forma, cores e outras características da informação visual. Alguma informação, no entanto não toda, é processada de modo consciente. No córtex, os neurónios presentes em áreas visuais distintas estão especializados na tomada de decisões visuais.

A luz e o olho

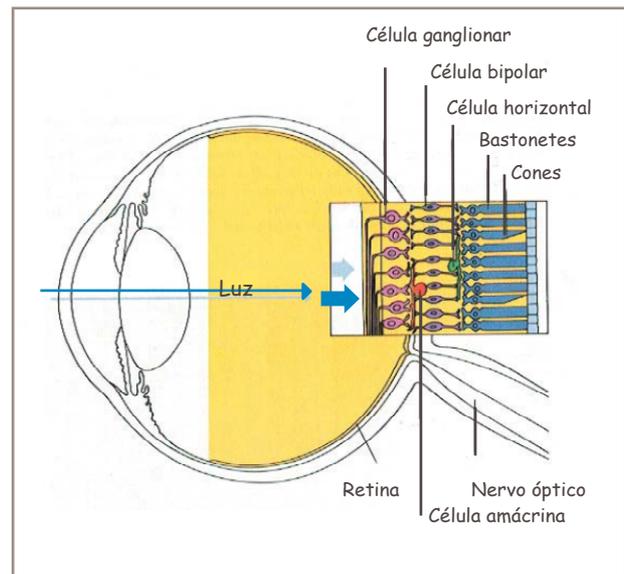
A luz entra no **olho** e é focada, pela **córnea** e pela **lente**, sobre a **retina** que se localiza na outra extremidade do globo ocular. Antes de atingir a lente a luz passa pela **pupila**, que é o espaço aberto no centro da **íris** (estrutura que contém pigmento). A íris, funcionando como um diafragma, pode expandir ou contrair e assim provocar abertura ou fecho da pupila, dependendo de haver pouca ou muita luz. É normal que se compare o olho a uma câmara responsável pela captação da imagem do mundo envolvente, mas esta é em muitos aspectos uma metáfora enganosa. Em primeiro lugar, nunca há uma imagem estática, pois o próprio olho está sempre em movimento. Em segundo, mesmo que uma



O olho humano. A luz que entra no olho é focada pela lente (ou cristalino) na retina que está localizada no outro extremo do globo ocular. Aqui, os receptores detectam a energia da luz e iniciam um processo de sinalização que gera potenciais de acção, que são encaminhados ao cérebro pelo nervo óptico.

imagem formada, de modo fiável, na retina fosse enviada ao cérebro, “a visão” desta imagem “cerebral” requeria outra pessoa que a visse – uma pessoa dentro do cérebro! Para evitar este ciclo vicioso, sem saída aparente, enfrentou-se o grande problema que o cérebro visual tem para resolver – como é que o cérebro usa mensagens codificadas, enviadas do olho, como as interpreta e usa nas tomadas de decisão?

Uma vez focada a imagem na retina, os 125 milhões de fotorreceptores distribuídos ao longo da superfície da retina respondem à luz que lhes chega, gerando pequeníssimos potenciais de acção. Estes sinais passam, através de sinapses, por uma rede complexa de células presentes na retina. Os sinais das diferentes células convergem sobre as **células ganglionares da retina** de onde partem os axónios, que em conjunto formam o **nervo óptico**. Desta maneira, os sinais são enviados ao cérebro, onde geram potenciais de acção que são distribuídos para diferentes regiões visuais com funções distintas.



A retina. A luz atravessa as fibras do nervo óptico e uma rede de neurónios (incluindo células bipolares) até estimular os bastonetes e os cones no outro extremo da retina.

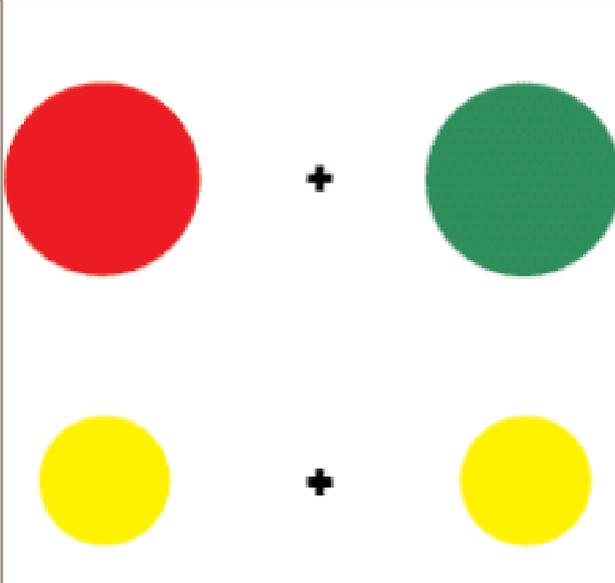
Muito se aprendeu sobre as primeiras etapas do processamento visual. Os fotorreceptores mais abundantes, os **bastonetes**, são cerca de 1000 vezes mais sensíveis à luz do que os **cones**. De um modo simplista, a visão à noite utiliza fundamentalmente bastonetes, enquanto que a visão diurna utiliza predominantemente os cones. Existem três tipos de cones com sensibilidade distinta a diferentes comprimentos de onda da luz. Não é completamente correcto dizer-se que os cones produzem exclusivamente a visão a cores – mas são de facto vitais para isso. Quando os pigmentos dos cones são sobre-expostos a uma dada cor sofrem adaptação e durante um pequeno período passam a contribuir menos para a percepção da cor (consultar a experiência indicada).

Nos últimos 25 anos foram feitas descobertas importantes sobre a função visual. Entre as principais descobertas encontram-se: os mecanismos da fototransdução (a conversão da luz em sinais eléctricos nos cones e bastonetes); a base genética da cegueira às cores (daltonismo) que se deve à ausência de alguns pigmentos visuais; a função da rede retiniana; e a presença de dois tipos distintos de células ganglionares. Cerca de 90% destas células são muito pequenas, enquanto outras 5% são grandes - designadas células **magnocelulares** (tipo M). Veremos mais tarde que disfunções nas células do tipo M podem estar na base de alguns casos de dislexia (capítulo 9).

Uma experiência de adaptação à cor

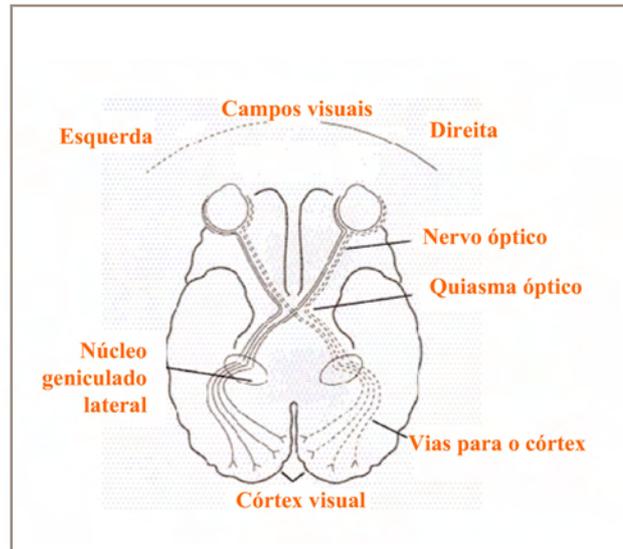


Focar a visão na cruz (+) localizada entre os dois círculos grandes, pelo menos durante 30 segundos. De seguida transferir a atenção para a cruz localizada em baixo. Agora os dois círculos amarelos parecem ter cores diferentes. Pode explicar porque isto acontece?



Condução da visão ao cérebro

O **nervo óptico** de cada olho projecta informação para o cérebro. As fibras de cada nervo juntam-se numa estrutura designada quiasma óptico. Neste ponto, metade das fibras de cada nervo cruzam-se para o outro lado do cérebro (relativamente ao olho de onde partem), onde se juntam com a outra metade das fibras do nervo óptico do outro olho (que não cruzaram de lado). Em conjunto, estes feixes de fibras formam as **fitas ópticas**, que contêm fibras dos dois olhos, e que se projectam (através de um local de distribuição localizado no núcleo geniculado lateral) até ao córtex cerebral. É neste local que são criadas as representações do espaço visual envolvente. De modo semelhante ao tacto (capítulo anterior), o lado esquerdo do mundo visual está representado no hemisfério direito e o lado direito no hemisfério esquerdo. Estas representações neuronais contêm contribuições de cada olho, e deste modo as células nas áreas visuais localizadas na parte de trás do cérebro (**área V1, V2, etc...**) podem responder a uma imagem de cada olho. Isto é chamado **binocularidade**.



As vias desde o olho até ao cérebro.

O córtex visual inclui diversas áreas que processam vários aspectos do mundo visual tais como a forma, cor, movimento, distância, etc. Estas células organizam-se em colunas. Um conceito bastante importante da resposta das células visuais é o de "**campo receptivo**" – a região da retina em que a célula responde a um tipo preferencial de imagem. Em V1, a primeira etapa do processamento cortical, os neurónios respondem melhor a linhas ou a contornos com uma determinada orientação. Uma descoberta importante foi a de que todos os neurónios, em qualquer coluna de células, disparam quando estimulados por linhas ou contornos com a mesma **orientação**, e a coluna de células vizinha dispara melhor para linhas com uma orientação ligeiramente diferente. Este padrão repete-se por toda a superfície de V1. Isto reflecte a organização intrínseca das células do córtex visual na interpretação do mundo, embora esta organização não seja imutável. A importância relativa do olho esquerdo ou do olho direito na actividade de uma célula depende da experiência. Em comum com todos os sistemas sensoriais, o córtex visual possui aquilo a que designamos **plasticidade**.



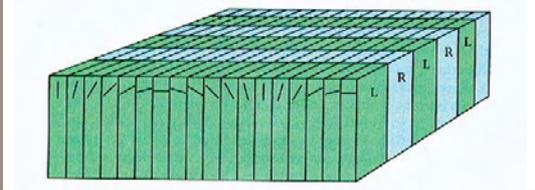
David Hube



Torsten Wiesel



Registos eléctricos feitos por David Hubel e Torsten Wiesel (em cima), em células do córtex visual (esquerda), revelaram propriedades espantosas. Isto inclui selectividade de orientação, a bela organização destas células em colunas (em baixo), e a plasticidade deste sistema. Estas descobertas estiveram na base da atribuição do Prémio Nobel.

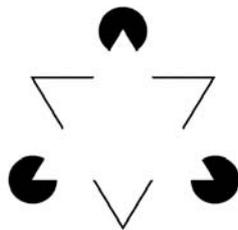


Fronteiras da Investigação

Se for cego pode ver? Seguramente que não. No entanto, a descoberta de muitas áreas visuais no cérebro mostrou que algumas capacidades visuais ocorrem de modo inconsciente. Algumas pessoas com lesões permanentes no córtex visual primário (V1), e claramente incapazes de ver coisas no seu campo visual, podem encontrar com facilidade espantosa algo que não vêem. Este fenómeno simultaneamente curioso e fascinante é conhecido como “visão do cego”, e é provavelmente mediado por ligações paralelas desde os olhos até outras parte do corpo.

Outro fenómeno normal e frequente nas pessoas é a falta de consciência relativamente ao que se vê. Se conversar com um passageiro enquanto conduz o seu carro a sua atenção consciente pode ser direccionada inteiramente para a conversação –apesar de estar a conduzir efectivamente, parando nas luzes e evitando obstáculos. Esta capacidade reflecte um tipo de “visão do cego”.

Os circuitos complexos do córtex visual constituem um dos grandes “puzzles” que tem ocupado os neurocientistas. Diferentes tipos de neurónios organizam-se ao longo das seis camadas corticais, ligados entre si por circuitos locais muito eficientes, que só agora se começam a compreender. Algumas das suas ligações são excitatórias e outras são inibitórias. Alguns neurocientistas sugeriram a existência de um **microcircuito cortical canónico** – como “chips” num computador. No entanto, nem toda a gente concorda com este conceito. Actualmente pensamos que os circuitos numa área visual têm muitas semelhanças com os circuitos de outras áreas, mas poderá haver diferenças subtis que se reflectem no modo como cada “bit” do cérebro visual interpreta aspectos distintos do mundo visual. O estudo de ilusões ópticas também forneceu muitas pistas sobre o tipo de processamento que pode ocorrer em diferentes etapas da análise visual.



Os azulejos deste café famoso, em Bristol, (esquerda) são rectangulares – mas não parecem. O padrão dos azulejos cria uma ilusão provocada por interacções excitatórias e inibitórias entre os neurónios que processam as linhas e os contornos. O triângulo de Kanizsa (direita) não existe na realidade – mas isto não faz com que deixe de o ver! O seu sistema visual “decide” que um triângulo branco está por cima dos outros objectos presentes na cena.

Decisões e indecisões

Uma função essencial do córtex cerebral é a sua capacidade de formar e actuar sobre informação sensorial proveniente de diversas fontes. A **tomada de decisão** é um elemento chave desta capacidade, isto é, o pensamento baseado em conhecimento, ou “cognitivo”. As evidências sensoriais de um



Somente pontos pretos e brancos? Inicialmente é difícil identificar os contornos ou as superfícies de uma imagem. Mas assim que sabe que representa um cão dálmata, a imagem “salta à vista”. O cérebro visual usa conhecimento interno para interpretar a cena visual.

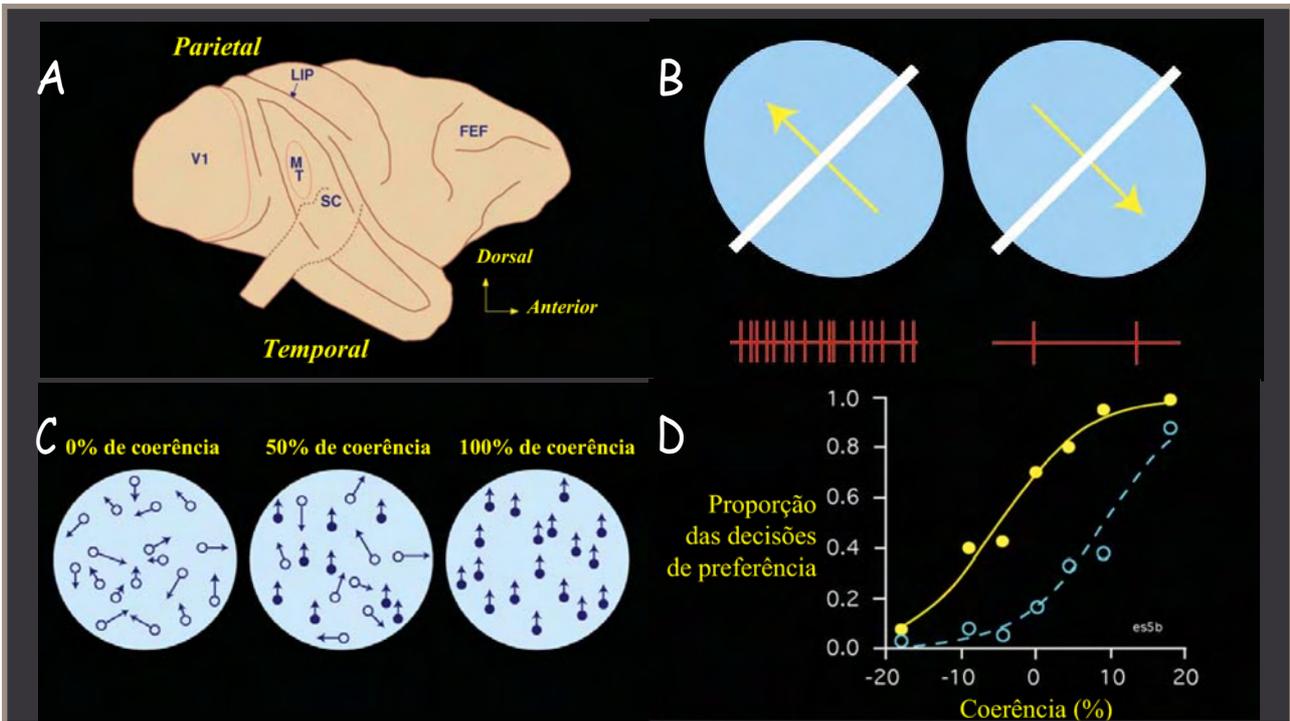
dado instantane devem ser convenientemente tidas em consideração de modo a contribuírem para a tomada de decisão (tal como actuar, ou decidir não actuar). Algumas decisões são complexas e requerem uma reflexão profunda, ao passo que outras podem ser simples e espontâneas. Até a decisão mais simples envolve interacção entre a informação sensorial e o conhecimento armazenado.

A compreensão da base neuronal da tomada de decisão poderá requerer o registo da actividade dos neurónios num indivíduo, durante o desempenho das diversas tarefas diárias. Poderemos imaginar o registo, com precisão de milissegundos, da actividade de cada neurónio individualmente, entre os 10^{11} neurónios existentes no cérebro. Assim, conseguiremos não só imensos dados como também uma tarefa gigantesca para os processar. Para ter uma ideia disto, pensemos por um momento nas diferentes razões que levam as pessoas a realizar tarefas. Uma pessoa que seja vista a dirigir-se para uma estação de comboio pode ir apanhar um comboio, pode ir ao encontro de alguém, ou até ir consultar horários. Sem que saiba quais são as suas intenções, pode tornar-se muito difícil interpretar as correlações entre padrões de actividade do seu cérebro e o seu comportamento.

Os neurocientistas experimentais gostam de manipular o comportamento sob **rigoroso controlo experimental**. Isto pode ser conseguido pela monitorização do desempenho de uma tarefa específica, realizada com eficiência, após treino específico. O melhor tipo de tarefas é aquele que é suficientemente complexo para ser interessante, mas, no entanto, suficientemente simples para permitir a compreensão do que se passa. Um bom exemplo consiste na decisão visual sobre o aparecimento de um estímulo –frequentemente não mais do que dois estímulos – em que a resposta consiste numa escolha simples (por exemplo, qual é o ponto de luz maior ou mais brilhante na informação visual). Apesar desta tarefa parecer simples, incorpora por natureza um ciclo completo de decisão. A informação visual é captada e analisada; existem respostas correctas e incorrectas para a tomada de decisão; as gratificações são atribuídas de acordo com a correcção ou incorrecção da resposta. Este tipo de investigação é semelhante a um tipo de “física da visão”.

Decisões sobre movimento e cor

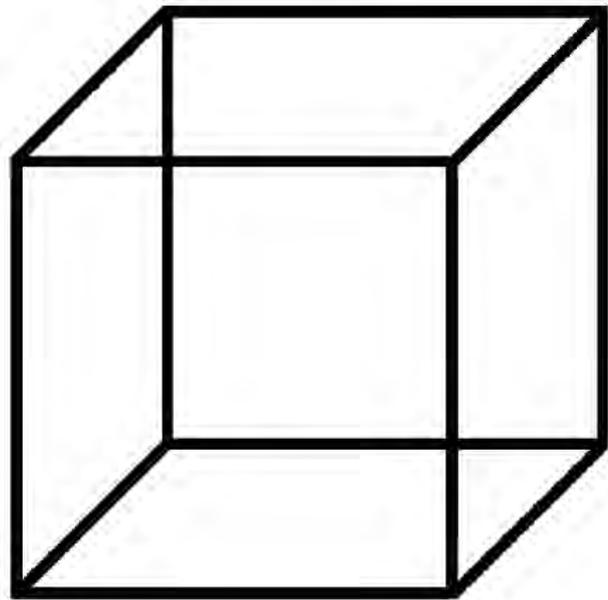
Um assunto com grande interesse e actualidade é o de como os neurónios estão envolvidos na tomada de decisões sobre **movimento visual**. Se um objecto se encontra em movimento, e em que direcção, são julgamentos muito importantes para os humanos e outros animais. O movimento relativo geralmente indica que um objecto é diferente de outros objectos próximos. O uso de tecnologias de imagiologia cerebral (capítulo 14), ou o registo da actividade de neurónios individuais em animais, permite identificar o padrão de ligações entre áreas cerebrais envolvidas no processamento de informação respeitante ao movimento.



Sensibilidade ao movimento. A. Vista lateral do cérebro de macaco onde, à esquerda, é visível o córtex visual primário (V1); área MT (também chamada V5) onde se encontram neurónios sensíveis ao movimento. B. Exemplo de um neurónio sensível ao movimento em que os potenciais de acção (linhas verticais vermelhas) ocorrem frequentemente em resposta a movimento na direcção noroeste, mas raramente na direcção oposta. Colunas distintas de células na região MT (ou V5) são sensíveis a movimentos com direcção distinta. C. Um monitor de TV circular usado em experiências de sensibilidade ao movimento em que os pontos se movem aleatoriamente em direcções ao acaso (0% coerência) ou todos em simultâneo na mesma direcção (100% coerência). D. A indicação dada pelo macaco sobre a direcção mais provável dos pontos aumenta à medida que aumenta a coerência (linha amarela). A microestimulação eléctrica das colunas de orientações desvia a estimativa das células relativamente à direcção preferencial (linha azul).

Os neurónios numa destas áreas, MT ou V5, foram registados no macaco enquanto procedia a uma tarefa de decisão visual sobre um padrão ou pontos em movimento. A maioria dos pontos é sujeita a movimento aleatório em diferentes direcções. No entanto, uma pequena fracção move-se constantemente numa única direcção – para cima, para baixo, para a esquerda ou direita. O observador tem que julgar a direcção de movimento do padrão global. Esta tarefa pode tornar-se bastante simples se um conjunto grande de pontos se deslocar consistentemente numa direcção, contrariamente ao que acontece se aumentar o número de pontos em movimento aleatório ou se diminuir o número de pontos com movimento consistente. Assim, torna-se evidente que a actividade das células em V5 reflecte de modo preciso a intensidade de sinal do movimento. Aqui os neurónios respondem de modo selectivo a direcções particulares de movimento, aumentando precisa e sistematicamente a sua actividade quando aumenta a proporção de pontos que se move na sua direcção de preferência.

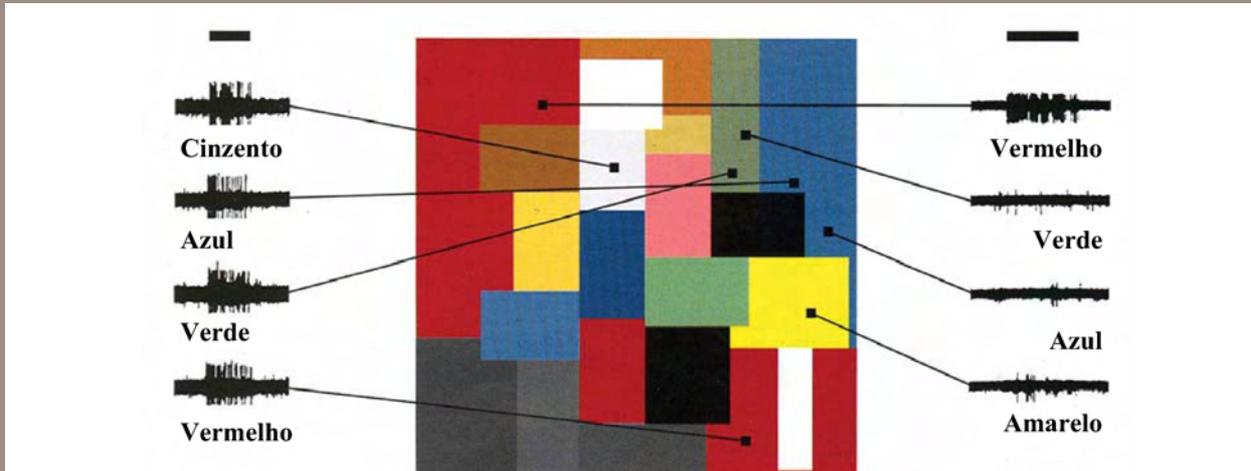
Admiravelmente, alguns neurónios **individuais** detectam tão eficientemente a direcção de movimento de pontos como o que acontece em macacos ou em humanos em experiências comportamentais. A microestimulação destes neurónios, através do eléctrodo de registo, pode até alterar o julgamento que o macaco faz sobre um dado movimento relativo. Isto é espantoso, uma vez que muitos neurónios são sensíveis a movimento detectado pela visão e poderíamos esperar que as decisões fossem baseadas na actividade de muitos neurónios e não simplesmente de alguns. As decisões sobre cor ocorrem por processos similares (consultar a Caixa Fronteiras da Investigação – de seguida).



O cubo de Necker pode ser duplamente interpretado: numa dada configuração ou de modo invertido. A imagem na retina não muda, mas vemos primeiro o cubo com o canto esquerdo próximo e depois como se estivesse a afastar. Mais raramente, é visto como um conjunto de linhas que se cruzam num plano. Existe grande variedade de figuras reversíveis, algumas das quais têm sido usadas para investigar os sinais neuronais, envolvidos na decisão do cérebro, sobre configurações num dado instante.

Fronteiras da Investigação

Células sensíveis à cor. Alguns neurónios expressam padrões de actividade distinta, quando estimulados por diferentes comprimentos de onda de luz. Alguns respondem melhor a comprimentos de onda longos, enquanto outros o fazem para curtos. Pode pensar que isto é suficiente para a percepção da cor, mas não é bem assim. Compare o padrão de disparo da célula à esquerda com o da direita. Identifica a diferença?



Esquerda. Desenho de um mosaico de cores designado Mondrian (inspirado no artista Piet Mondrian). Está feito com combinações de luz de comprimentos de onda longo, médio e curto, de modo a que cada painel reflecte exactamente a mesma mistura de luz, apesar de os percebermos como contendo cores diferentes devido ao padrão envolvente. A célula à esquerda, registada em V1, dispara do mesmo modo em qualquer caso. Não reconhece a cor, responde simplesmente à mistura idêntica de comprimento de onda em cada elemento do mosaico.

Direita. Uma célula sensível à cor em V4 dispara na área do Mondrian que vemos como vermelho, mas responde muito menos nas outras áreas, isto apesar de ser reflectido o mesmo triplo de energia em cada elemento do mosaico. V4 pode assim constituir a área do cérebro responsável pela percepção da cor, embora haja neurocientistas que pensam que esta não é a única área envolvida no processo.

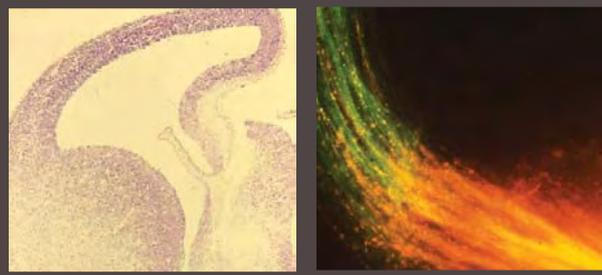
Crer é ver

A área V5 faz muito mais do que registar o movimento do estímulo visual, regista percepção do movimento. Se recorrermos a alguns pequenos truques tais como usar uma área de pontos que se interpreta como tendo movimento numa direcção, ou noutra, em função do movimento imprimido aos pontos vizinhos, isto é, a ilusão de movimento, os neurónios correspondentes à área de ilusão irão disparar de modo distinto a movimentos interpretados para a esquerda ou para a direita. Se o movimento for completamente aleatório, os neurónios que normalmente preferem movimentos para a direita dispararão um pouco mais quando o observador acreditar que os pontos se estão a movimentar mais para a direita (e vice-versa). A diferença entre decisões neuronais de “para a direita” ou “para a esquerda” reflectem o julgamento do observador e não a natureza absoluta do movimento.

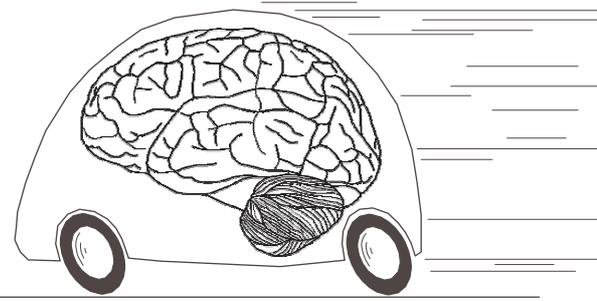
Outros exemplos de decisões e indecisões visuais incluem as reacções a alvos perceptuais genuinamente ambíguos, tais como o cubo de Necker (Figura). Com este tipo de estímulos, o observador é colocado num estado de indecisão, flutuando constantemente de uma interpretação para a outra. Uma concorrência semelhante aparece quando o olho esquerdo vê um padrão de linhas verticais, enquanto que o olho direito vê um padrão de linhas horizontais. A percepção resultante é designada **rivalidade binocular**, em que o observador descreve primeiro que dominam as linhas verticais, depois que são as linhas horizontais, de novo as verticais... Mais uma vez, os neurónios em muitas áreas do córtex visual reflectem a interpretação do observador quando muda de horizontal para vertical.

O nosso mundo visual é um local fascinante. A luz entrando no olho faz com que possamos apreciar o mundo à nossa volta, desde o objecto mais simples até obras de arte que nos deslumbram e distraem. Milhões e milhões de neurónios estão envolvidos nesta tarefa, com as suas diferentes funções que vão desde o trabalho dos fotorreceptores, que respondem a um sinal de luz, até aos neurónios na área V5 que decidem quando algo no mundo visual se está a mover. Aparentemente, tudo isto acontece sem esforço no nosso cérebro. Ainda não compreendemos todo o processo, mas os neurocientistas têm conseguido vitórias enormes.

Colin Blakemore contribuiu para a compreensão do desenvolvimento do sistema visual. Desenvolveu estudos pioneiros com culturas celulares para estudar a interacção de diferentes partes de vias visuais do cérebro embrionário (esquerda). No lado direito podemos ver axónios (corados a verde) projectando-se, do córtex em desenvolvimento, ao encontro de outras fibras (coradas de laranja).



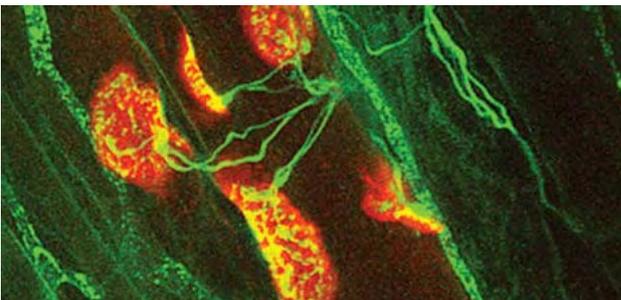
Movimento



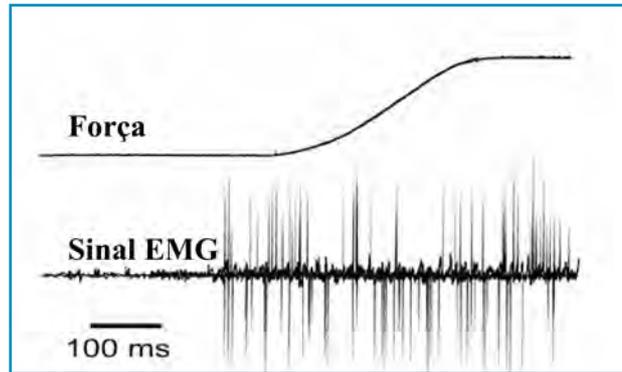
Pense em apanhar uma bola. Fácil? Pode parecer, mas para desempenhar este movimento tão simples o cérebro tem que realizar tarefas muito complexas. Para nós parece trivial, mas vejamos qual o **plano** que tem de ser executado pelo cérebro - A bola é leve ou pesada? De que direcção vem a bola e qual a sua velocidade? Acção de **coordenação** - Como é que coordenamos automaticamente os membros para apanhar a bola e qual a posição mais vantajosa? **Execução** - O braço movimenta-se para o local exacto e os dedos da mão apertam no tempo certo? Hoje os neurocientistas sabem que há muitas áreas do cérebro envolvidas neste procedimento. A actividade neuronal nestas áreas é combinada de modo a formar uma cadeia de comando bastante ampla – uma hierarquia motora – envolvendo o córtex cerebral e gânglios da base, até ao cerebelo e medula espinhal.

A junção neuromuscular

No extremo inferior da hierarquia, na medula espinhal, centenas de neurónios especializados, os neurónios motores, aumentam a sua frequência de disparo. Os axónios destes neurónios projectam-se até aos músculos onde estimulam fibras musculares contrácteis. As ramificações terminais dos axónios de cada neurónio motor formam **junções neuromusculares** especializadas, com um número limitado de fibras musculares (consultar a figura seguinte). Cada potencial de acção gerado num neurónio motor induz a libertação de neurotransmissores dos terminais nervosos e gera um potencial de acção correspondente nas fibras musculares. Este processo leva à libertação de iões Ca^{2+} de reservatórios intracelulares, localizados no interior de cada fibra muscular, que por sua vez induz a contração das fibras musculares, produzindo força e movimento.



Para contrair os músculos, os nervos formam contactos especializados com fibras musculares únicas, ao nível das junções neuromusculares. À medida que se desenvolvem, múltiplas fibras nervosas dirigem-se até uma fibra muscular mas, devido à competição entre neurónios, exceptuando uma que fica viável todas as outras são eliminadas. A fibra nervosa “vitoriosa” pode então libertar o seu neurotransmissor, acetilcolina, sobre os seus detectores moleculares (receptores) localizados nas “placas motoras” (coradas de vermelho). Esta imagem foi conseguida através de microscopia confocal.



Registos de actividade eléctrica associada aos músculos (actividade electromiográfica).

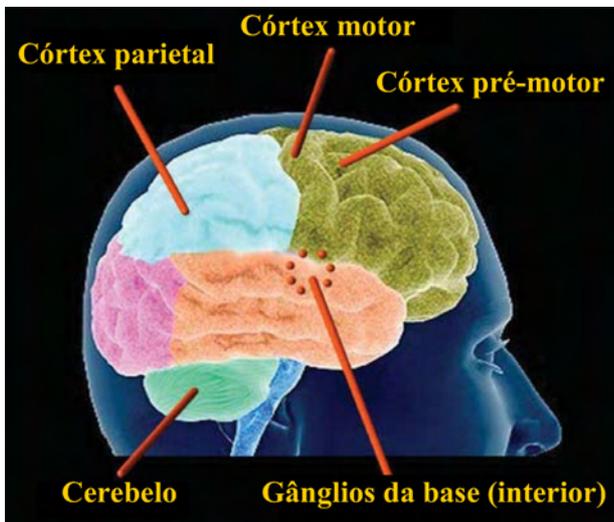
A actividade eléctrica nos músculos do braço pode ser registada com um amplificador, mesmo através da pele, e estes registos electromiográficos (EMGs) podem ser úteis para quantificar a actividade em cada músculo (consultar Figura em cima).

A medula espinhal desempenha um papel importante no controlo dos músculos, que pode incluir o uso de vias de reflexo. Entre estes encontram-se os reflexos de retirada, que nos protegem de objectos cortantes ou muito quentes, e os reflexos de distensão, que desempenham um papel importante na postura. O reflexo bem conhecido de “distensão da perna após estimulação no joelho” é um exemplo de um reflexo de distensão especial pois envolve apenas dois tipos de neurónios – neurónios sensoriais, que avaliam o comprimento dos músculos, ligados através de sinapses com neurónios motores que induzem o movimento. Estes reflexos combinam-se com outros mais complexos, em circuitos espinhais, responsáveis por comportamentos ou respostas mais ou menos complexas, tais como o movimento rítmico dos membros na acção de caminhar ou correr. Estes processos envolvem excitação e inibição coordenada dos neurónios motores.

Os neurónios motores são responsáveis pelo controlo dos músculos. No entanto, o cérebro é confrontado com enormes desafios para controlar a actividade destas células. Que músculos deve induzir a contrair, de modo a desempenhar uma dada acção? Por quanto tempo, e em que ordem?

O topo da hierarquia - o córtex motor

No lado oposto da hierarquia motora, no córtex cerebral, um número de cálculos complexos tem que ser realizado por milhares de células para controlar cada elemento do movimento. Estes cálculos permitem o desempenho de movimentos precisos e suaves. Entre o córtex cerebral e os neurónios motores da medula espinhal, áreas críticas do tronco



As diversas regiões do cérebro envolvidas no controle do movimento.

cerebral combinam informação ascendente, proveniente dos membros e dos músculos, com informação descendente proveniente do córtex cerebral.

O **córtex motor**, formado por uma fina camada de tecido na superfície do cérebro, está localizado em posição adjacente e frontal ao córtex somatossensorial (consultar a página 12). Neste local encontra-se mapeado todo o corpo: os neurónios que promovem movimento dos membros (através de ligações aos neurónios motores na medula espinhal) encontram-se organizados topograficamente. Com recurso a um eléctrodo de registo, os neurónios podem ser localizados em qualquer parte deste mapa, e apresentam actividade cerca de 100 milissegundos antes de ser detectada actividade nos músculos correspondentes. A natureza da informação codificada no córtex motor foi assunto de longo debate – as células do córtex codificam para acções que o indivíduo pretende desempenhar ou codificam simplesmente para a contracção? Verificou-se que a resposta a esta questão é na verdade bastante diferente – os neurónios individuais não codificam para nenhuma das coisas. Ao invés, é usado um **código populacional** em que as acções são codificadas pelo disparo de conjuntos de neurónios.

Mesmo em frente ao córtex motor localizam-se áreas pré-motoras envolvidas no planeamento de acções, preparando circuitos da medula espinhal para o movimento, e para a associação entre a visão dos movimentos e a compreensão dos gestos. Algumas descobertas espantosas, em macacos, incluem a identificação de “**neurónios espelho**”. Estas células respondem de igual modo quando o macaco vê um movimento ou quando o animal realiza o mesmo movimento. Os neurónios espelho são importantes na imitação e na compreensão da acção. Além do córtex motor, no córtex parietal existem áreas envolvidas na representação espacial do corpo e no processamento de informação auditiva e visual. Estas áreas parecem conter um mapa da posição dos nossos membros e da posição relativa dos alvos da nossa atenção, relativamente à posição do nosso próprio corpo. Lesões nestas áreas, por exemplo depois de um acidente vascular cerebral, podem causar deficiências na coordenação

“...os neurónios espelho farão pela psicologia o que o DNA fez pela biologia: fornecerão uma base de trabalho unificadora e ajudarão a explicar a origem de muitas capacidades mentais que têm permanecido, até agora, misteriosas e inacessíveis à experimentação. Constituem o grande salto em frente na evolução do cérebro dos primatas”. V.S. Ramachandran.



Uma experiência de movimento

Quem me move? Tente fazer esta experiência com um amigo. Pegue num livro razoavelmente pesado com a palma da mão direita. Agora passe o livro da mão direita para a mão esquerda. O desafio é manter a mão direita quieta! Isto deverá ser fácil. Agora tente novamente manter a mão completamente quieta enquanto o seu amigo retira o livro da sua mão. Poucas pessoas conseguem fazer isto. Não se preocupe, são necessárias muitas tentativas para se aproximar da eficiência conseguida quando realizou a experiência sem ajuda.

Esta experiência ilustra bem como as áreas sensorio-motoras do cérebro têm mais conhecimento daquilo que faz quando está só por sua conta, do que aquilo que acontece quando observa os outros a desencadear a acção.



necessária para apanhar objectos, ou até negligenciar ou “recusar” partes do nosso mundo envolvente. Os pacientes que sofrem de **negligência parietal** apresentam deficiências no reconhecimento de objectos (frequentemente no seu lado esquerdo), e alguns inclusivamente ignoram o lado esquerdo do seu próprio corpo.

Os gânglios da base

Os gânglios da base são um aglomerado de áreas interligadas, que se localizam profundamente nos hemisférios cerebrais, por baixo do córtex. Desempenham um papel crucial na iniciação dos movimentos. No entanto, os mecanismos envolvidos neste

processo ainda não estão esclarecidos. Os gânglios da base parecem funcionar como um filtro complexo, seleccionando informação, entre a grande diversidade de sinais que lhes chegam, proveniente da metade anterior do córtex (as regiões sensoriais, motoras, pré-frontais e límbicas). As respostas provenientes dos gânglios da base são enviadas de volta a áreas do córtex motor.

Uma doença frequente em humanos envolvendo disfunção motora é a **doença de Parkinson**, caracterizada por tremor e dificuldade em iniciar movimentos – como se o filtro dos gânglios da base estivesse bloqueado. O problema reside sobretudo na degeneração dos neurónios numa área do cérebro designada *substantia nigra* (assim designada devido à sua aparência escura). Estes neurónios têm axónios longos que se projectam para os gânglios da base onde libertam o neurotransmissor **dopamina** (consultar a caixa Fronteiras da Ciência). A organização rigorosa dos axónios dopaminérgicos sobre os seus alvos neuronais dos gânglios da base é muito complexa e intrincada, sugerindo que ocorrem interacções importantes entre neurotransmissores diferentes. Tratamentos realizados com o fármaco L-Dopa, que no cérebro é convertido em dopamina, recuperam os níveis de dopamina e reabilitam os movimentos (consultar capítulo 16).

Também se pensa que os gânglios da base são importantes para a aprendizagem, permitindo a selecção de acções conducentes à recordação (por exemplo quando se anda de bicicleta).

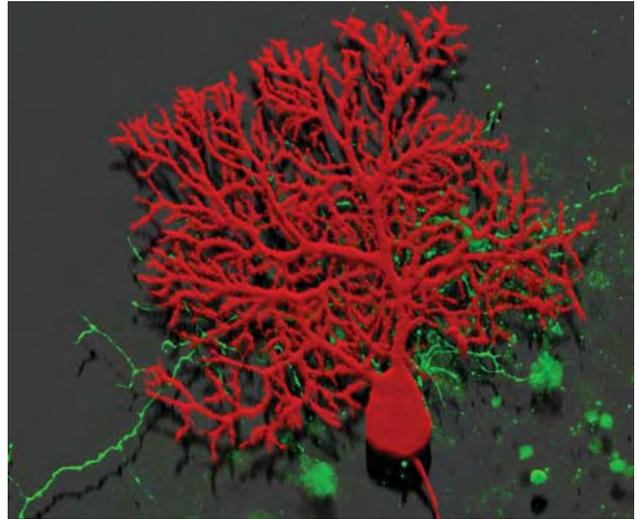
O cerebello

O **cerebello** é fundamental para o desempenho de movimentos complexos e bem precisos. É uma maquinaria neuronal, muito bela, em que a arquitectura celular intrincada foi mapeada com grande detalhe. Tal como os gânglios da base, é uma estrutura altamente interligada com áreas corticais dedicadas ao controlo motor, e também com estruturas do tronco cerebral. Lesões no cerebello provocam deficiências graves na coordenação dos movimentos, perda de equilíbrio, discurso arrastado, e também um conjunto de dificuldades cognitivas. Isto parece familiar? Sim, o álcool produz um efeito marcado sobre o cerebello!

O cerebello é também vital para a aprendizagem motora e adaptação. Praticamente todas as acções voluntárias estão sujeitas a controlo preciso por parte de circuitos motores, e o cerebello tem um papel crítico na optimização do controlo motor – nomeadamente na sincronização temporal. É possuidor de uma organização cortical bastante regular, e parece ter evoluído de modo a processar simultaneamente uma grande quantidade de informação proveniente dos sistemas sensoriais, das áreas corticais motoras, da medula espinhal e do tronco cerebral. A realização de movimentos precisos depende de mecanismos de aprendizagem celular conhecidos por “depressão de longa duração” (LTD), que reduzem a eficiência de algumas ligações sinápticas (consultar o capítulo sobre Plasticidade).

Existem algumas teorias sobre a função do cerebello, que incluem a ideia de que o cerebello gera “um modelo” de como o sistema motor funciona – uma espécie de simulador de realidade virtual do nosso próprio corpo, localizado no interior da nossa cabeça. A geração deste modelo envolve o processamento da plasticidade sináptica embutida na sua

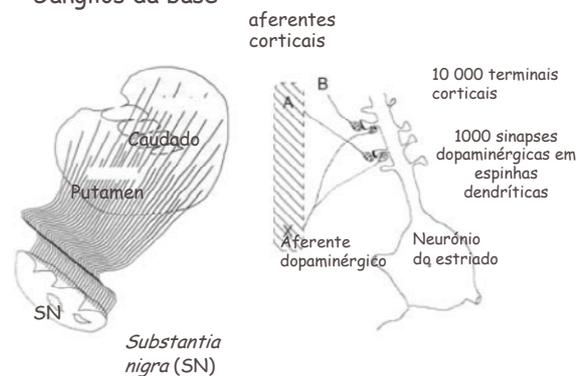
rede neuronal. Assim, quando nos passam uma bola para apanhar todos os níveis hierárquicos do sistema motor são envolvidos na acção – desde a fase de planeamento da acção em relação ao alvo visual em movimento, programação dos movimentos dos membros, e ajuste dos reflexos de postura dos braços. Nestas etapas é necessário integrar a informação sensorial no fluxo de sinais enviados aos músculos.



Uma célula de Purkinje do cerebello com a sua arborização dendrítica extensa. Esta serve para receber uma miríade de sinais, fundamentais para a coordenação temporal dos movimentos complexos que aprendemos a fazer.

Fronteiras da investigação

Gânglios da base

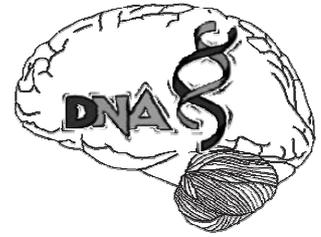


Um acontecimento, inesperado, sobre dopamina.

Vários mecanismos químicos de acção e de habituação envolvem o neurotransmissor dopamina. Este, é libertado sobre neurónios dos gânglios da base, onde actua em receptores metabotrópicos (capítulo 3). Por este processo, a dopamina actua como um mecanismo de incentivo à acção, constituindo um sinal de memória, para uma acção apropriada.

Recentemente, descobriu-se, um tanto intrigantemente, que a libertação de dopamina é maior quando não é esperada recordação. Isto é, os neurónios dopaminérgicos disparam mais fortemente durante a aprendizagem quando é útil um reforço intenso sobre o sistema motor, de modo a produzir o resultado desejado. Os movimentos podem então ser orquestrados numa sequência que envolve a libertação sucessiva de pulsos de dopamina. Mais tarde, sobretudo quando os movimentos complexos se tornam habituais, o sistema funciona livremente sem o reforço dopaminérgico. Neste ponto, particularmente se o movimento tem que ser sincronizado no tempo de modo preciso, o cerebello entra em acção.

Desenvolvimento do Sistema Nervoso



A estrutura do cérebro é virtualmente idêntica de indivíduo para indivíduo e reconhecivelmente próxima entre os diferentes mamíferos. A sua função é, em larga maioria, determinada geneticamente mas detalhes das redes neuronais são influenciados pela actividade eléctrica do cérebro, especialmente nos jovens. Perante tal complexidade, ainda estamos longe de compreender completamente o desenvolvimento do cérebro, mas recentemente emergiram elementos promissores, sobretudo graças à revolução na área da genética.

Pegar num ovo fertilizado e depois é só seguir as instruções

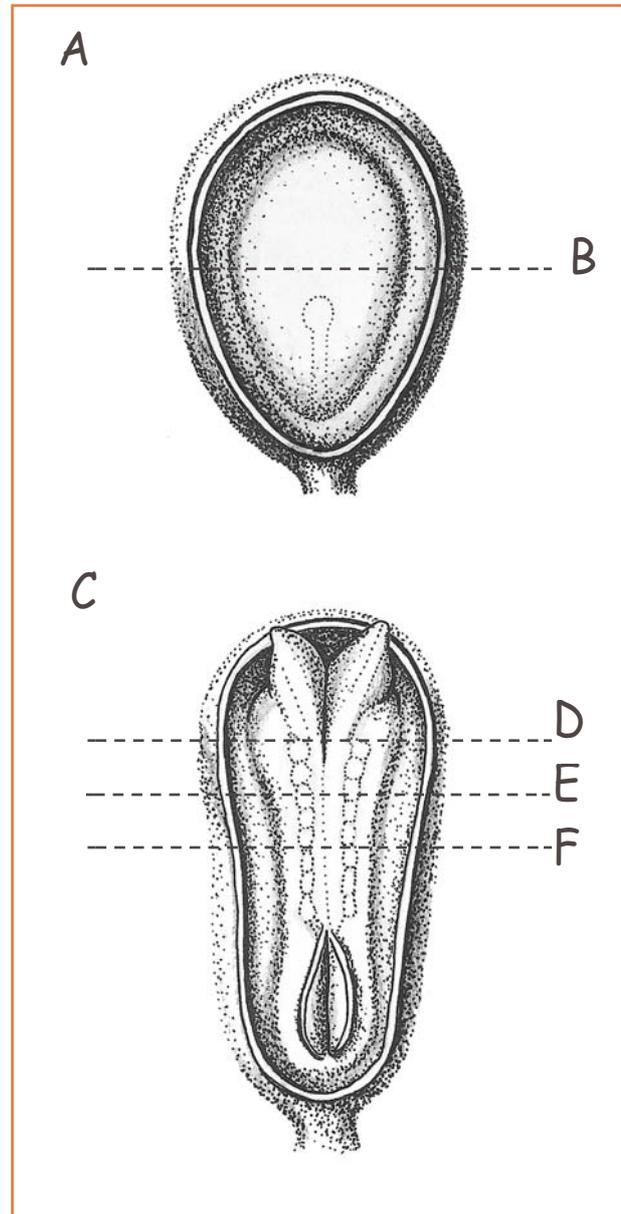
O corpo e o cérebro humano desenvolvem-se a partir de uma única célula – o ovo fertilizado. E agora? O princípio chave da biologia do desenvolvimento é que “o **genoma é um conjunto de instruções** para a construção de um órgão do corpo, e não um plano completo”. O genoma é constituído pelos cerca de 40 000 genes que comandam o processo. Seguir estas instruções é um pouco como fazer “origamis” (arte chinesa de dobrar papel) – um número limitado de dobras, curvaturas e aberturas no papel criam uma estrutura que requereria muitos esquemas para descrever completamente o projecto. Começando com o embrião, um conjunto bem pequeno de instruções genéticas consegue gerar a enorme diversidade de células e ligações que ocorrem num cérebro em desenvolvimento.

Muitos dos nossos genes são espantosamente semelhantes aos genes da mosca da fruta, *Drosophila*. De facto, graças a muitos estudos feitos na mosca da fruta, foram caracterizados grande parte dos genes que se sabe serem importantes no desenvolvimento do sistema nervoso humano. Os neurocientistas que investigam o desenvolvimento do cérebro usam como modelo de estudos várias espécies animais – **peixe-zebra, rã, pinto e murganho** – cada qual com vantagens particulares na investigação de eventos moleculares e celulares. Os embriões de peixe-zebra são transparentes – permitindo a visualização microscópica de cada célula durante o desenvolvimento. Os murganhos reproduzem-se rapidamente, e o seu genoma foi mapeado e quase completamente sequenciado. Pintos e rãs são menos apropriados para estudos genéticos, mas, por outro lado, os seus embriões são bastante grandes e permitem manipulações microcirúrgicas – importantes para ver, por exemplo, o que acontece quando as células são deslocadas para posições anormais.

Os primeiros passos...

Uma etapa essencial no desenvolvimento do cérebro ocorre quando as células individuais deixam de dividir e se diferenciam, adquirindo características específicas – tais como características neuronais ou de células da glia. A diferenciação organiza espacialmente as células. Tipos distintos de neurónios migram para regiões diferentes, por um processo designado “**regionalização**”.

O primeiro grande acontecimento na formação de padrões ocorre na terceira semana de gestação humana, quando o embrião humano tem só duas camadas interligadas de células.

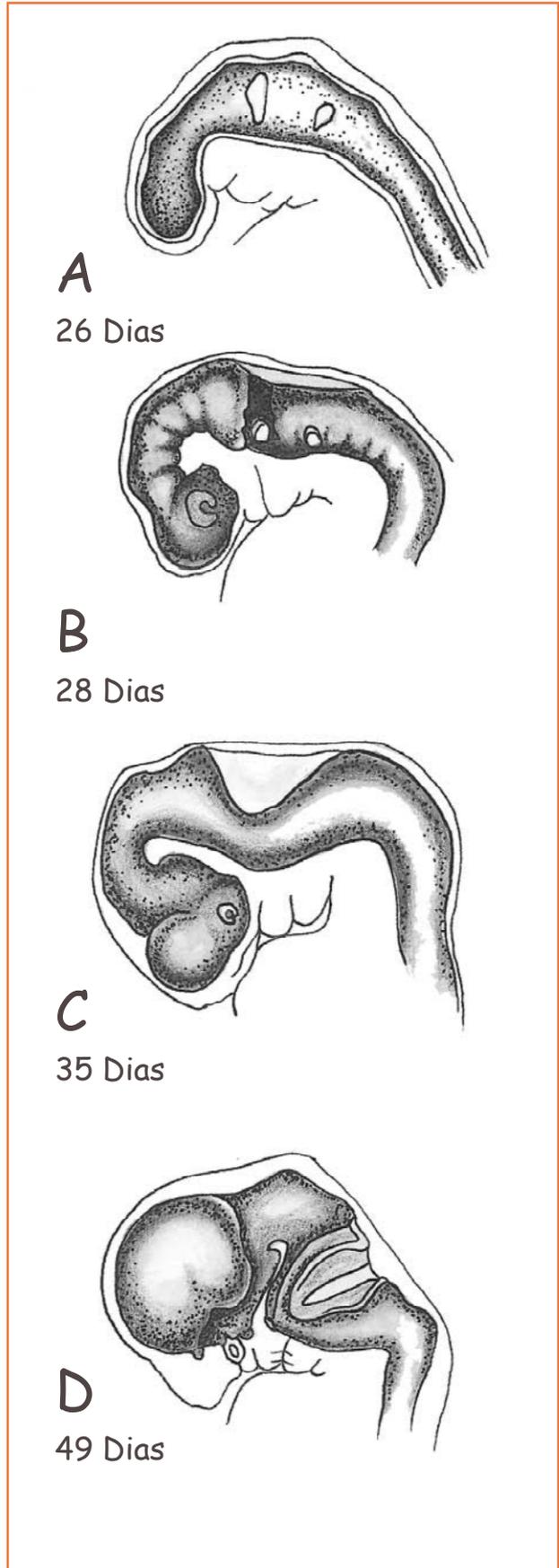
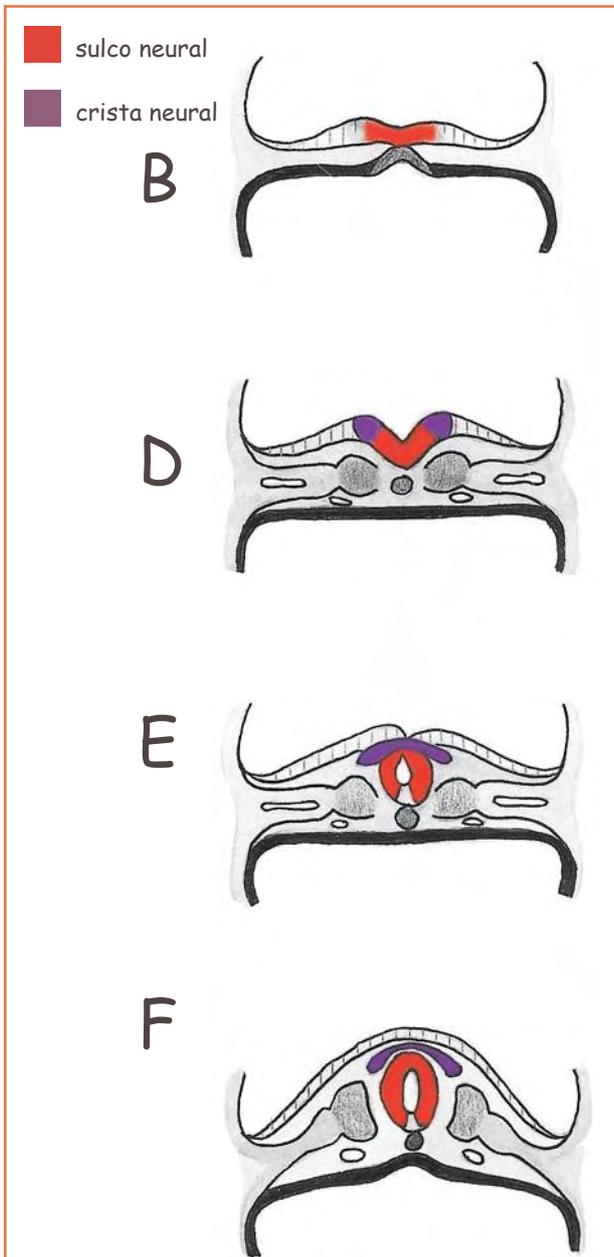


A placa neural dobra-se formando o tubo neural. A. Um embrião humano 3 semanas após a concepção. B. A placa neural formando a superfície dorsal do embrião humano. C. Alguns dias depois, o embrião desenvolve protuberâncias da cabeça no lado anterior. A placa neural permanece aberta tanto no lado da cabeça como caudal, mas fecha entre estes dois extremos. D, E, F. Diferentes níveis do eixo da cabeça à cauda, representando etapas distintas do fecho do tubo neural.

Um pequeno conjunto de células na superfície superior da bicamada possui as instruções para formar o cérebro e a medula espinhal. Estas células formam uma estrutura semelhante a uma raquete de ténis designada **placa neural**, sendo a sua parte frontal destinada ao cérebro e a parte distal à medula espinhal. Os sinais que regem o destino destas células são provenientes da camada inferior, que irá formar o esqueleto e os músculos do embrião. Várias regiões diferentes do sistema nervoso, em fase precoce de desenvolvimento, expressam grupos distintos de genes, fazendo prever o aparecimento de áreas cerebrais – telencéfalo, mesencéfalo e cérebro posterior – com arquitectura e função específicas.

O enrolamento

Uma semana mais tarde, a placa neural enrola-se, fechando em tubo que fica inserido no interior do embrião, envolvido pela futura epiderme. Nas semanas seguintes ocorrem mudanças adicionais profundas, incluindo alterações na forma das células, divisão e migração, e adesão celular. Por exemplo, o tubo neural dobra-se de modo a que a região da cabeça é inclinada em direcção à zona do tronco, em ângulo recto. Este padrão de desenvolvimento progride de modo bem controlado e



A morfogénese do cérebro humano entre 4 semanas (A), e 7 semanas (D) após a concepção. Regiões diferentes expandem-se e desenvolvem grandes curvaturas ao longo do eixo longitudinal.

confere **identidade própria** aos neurónios jovens. No entanto, as coisas podem correr mal. Quando o tubo neural não fecha leva à formação de **espinha bífida**, uma condição que normalmente está limitada à região inferior da medula espinal. Apesar de ser aflitivo não põe a vida em risco. Pelo contrário, quando esta falha ocorre na região da cabeça pode resultar na perda da capacidade de organizar um cérebro completo, uma condição designada **anencefalia**.

Conhecer a posição é viver bem

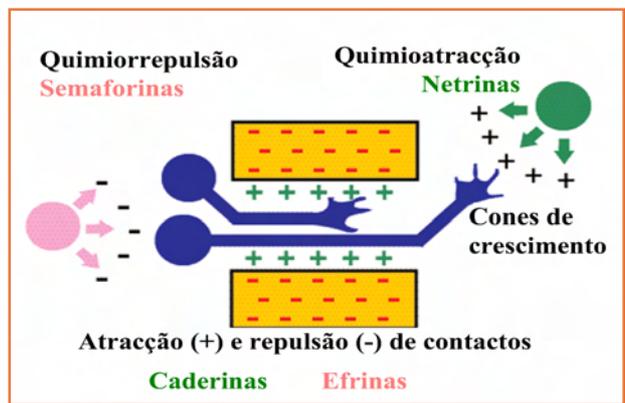
Um princípio base da organização padrão do corpo é que as células descobrem a sua posição em relação ao eixo principal – anterior/ posterior; superior / inferior. De facto, cada célula determina a sua posição relativamente a estas coordenadas, da mesma forma que o leitor de um mapa determina a sua posição, medindo distâncias a partir de posições bem determinadas. A nível molecular, o embrião define no tubo neural um número de regiões polarizadoras que segregam moléculas de sinalização. Em qualquer dos casos, as moléculas difundem para longe da sua origem, formando um **gradiente de concentração**. Um exemplo destes mecanismos sensíveis à posição reside no eixo superior-inferior (dorsoventral) da medula espinal. A parte inferior do tubo neural expressa uma proteína comum com um nome fascinante – “**Sonic hedgehog**”. As Sonic hedgehog difundem a partir da placa ventral e afectam células no eixo dorsoventral, dependendo da distância a que se encontram da placa ventral. Quando estão próximas, as Sonic hedgehog induzem a expressão de um gene que gera um tipo particular de interneurónio. Mais longe, a baixa concentração de Sonic hedgehog induz a expressão de outro gene que leva à diferenciação de neurónios motores.

Saber para onde se vai

Quando um neurónio adquire a sua identidade individual, e pára de se dividir, emite o seu axónio com uma dilatação na extremidade conhecida por **cone de crescimento**. O cone de crescimento é uma estrutura especializada para a movimentação através do tecido, usando as suas capacidades para seleccionar o percurso mais favorável. À medida que faz isto estica o axónio, um pouco como faz um cão esticando a sua trela. Quando o alvo é encontrado, o cone de crescimento perde a capacidade de movimentação e forma uma **sinapse**. A orientação do crescimento axonal é uma façanha da navegação, muito precisa tanto para distâncias curtas como para distâncias longas. A célula alvo é seleccionada pelo cone de crescimento com elevada precisão, e no seu percurso o cone de crescimento pode cruzar-se com outros cones de crescimento na procura dos respectivos alvos. Ao longo do seu percurso é ajudado a encontrar o seu caminho, em parte com a ajuda de sinais de condução que atraem (+) ou que repelem (-) o cone de crescimento. Os mecanismos moleculares responsáveis pela regulação da expressão destes sinais permanecem pouco compreendidos.

Moldar com actividade eléctrica

Apesar do arranjo espacial dos neurónios, e das suas ligações, se conseguir com elevada precisão logo desde o início, as ligações em alguns locais do sistema nervoso são posteriormente sujeitas a um **ajuste dependente da actividade**, tais como degeneração de axónios e a morte de neurónios. Estas perdas podem parecer desnecessárias, mas muitas vezes não é possível ou desejável fazer um cérebro completo e perfeito só com os elementos básicos da sua construção. A evolução é reparadora – mas também funciona como escultora. Por exemplo, o mapeamento entre neurónios no olho e no cérebro é um processo absolutamente essencial para uma visão apurada, e é conseguida em parte sob influência do padrão de **actividade eléctrica** da retina.



Existem vários tipos de sinalizadores usados pelos neurónios (azul) nos processos de crescimento dos axónios e dos cones de crescimento (projeções localizadas no terminal). Tanto sinais locais como distantes podem atrair (+) ou repelir (-) os cones de crescimento. São dados alguns exemplos de sinais moleculares que controlam o crescimento dos axónios.

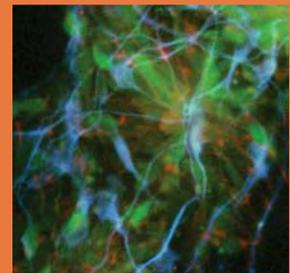
Existe ainda um **período crítico** particularmente importante na formação de ligações neuronais, que ocorre pelas oito semanas em macacos e, provavelmente, ao fim de um ano em humanos. Só após este período se completa o padrão básico de organização do sistema visual. Uma questão particularmente intrigante e relevante consiste em saber se estes programas do desenvolvimento precoce podem ser reactivados em condições de perda neuronal patológica (como as doenças de Alzheimer e de Parkinson), ou após paralisia resultante de traumatismo da medula espinal. No último caso, sabe-se que os axónios podem ser induzidos a crescer após lesão, mas para promover o estabelecimento de ligações axoniais correctas são necessários novos conhecimentos que poderão surgir como fruto da investigação nesta área.

A revolução genómica

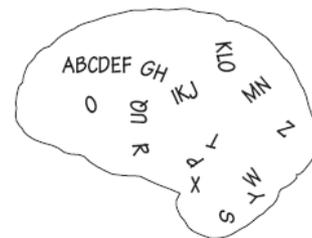
As neurociências estão a promover a identificação do conjunto de genes envolvidos na formação de um cérebro completo. Sobretudo graças à robustez dos métodos usados na biologia molecular, podemos testar a função de genes modulando localmente a sua expressão em qualquer fase do desenvolvimento. Actualmente, o maior desafio que temos pela frente é compreender a hierarquia de controlo genético que converte umas camadas de células num cérebro funcional. Este é de facto um dos maiores desafios das neurociências.

Fronteiras da Investigação

As células estaminais são células que potencialmente podem gerar qualquer célula do organismo. Algumas destas células, as células estaminais embrionárias, proliferam desde muito cedo no desenvolvimento. Outro tipo de células é encontrado na medula óssea e no cordão umbilical que liga a mãe ao seu filho, no ventre. Os neurocientistas procuram determinar se as células estaminais podem ser usadas para reparar neurónios no cérebro adulto. Muito do trabalho actual é realizado em animais não-humanos, mas existe uma grande esperança de poder vir a reparar cérebros de pacientes com doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson.



Dislexia

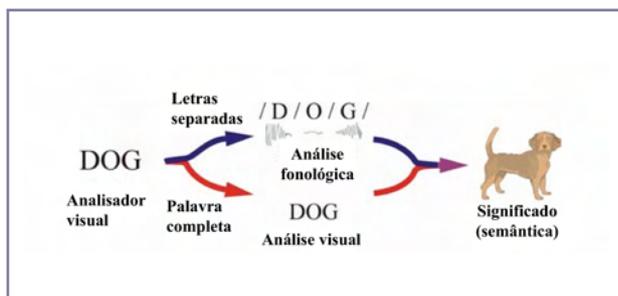


Consegue lembrar-se como foi difícil aprender a ler? Contrariamente à acção de falar, cuja origem evolutiva é muito antiga, ler e escrever são invenções humanas relativamente recentes. Provavelmente só há poucos milhares de anos é que as comunidades espalhadas pelo mundo perceberam que as palavras são construídas por um pequeno número de sons individuais (na língua inglesa são apenas 44), e que isto pode ser representado por um número mais pequeno de símbolos visuais. Aprender o significado destes símbolos requer tempo e algumas crianças apresentam muitas dificuldades nesta tarefa. Isto não se deve a falta de inteligência, mas o seu cérebro sente dificuldades em desempenhar com eficiência os procedimentos necessários para poder ler. Cerca de 1 em cada 10 pessoas apresentam este problema, que agora é conhecido pelo nome “dislexia do desenvolvimento”.

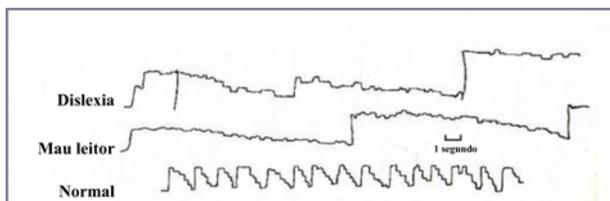
A dislexia é muito comum. A dislexia causa um verdadeiro sofrimento e perda de autoestima, uma vez que as crianças disléxicas não compreendem porque razão é que têm tanta dificuldade em ler, sendo tão inteligentes como os seus amigos que lêem facilmente. Muitas crianças perdem confiança e isso leva a uma espiral de frustração, rebeldia, agressividade e até a delinquência. Apesar disto, muitos disléxicos desenvolvem grandes talentos noutras áreas – desporto, ciência, informática, comércio ou nas artes – desde que os seus problemas iniciais com a leitura não o façam perder toda a esperança e auto-estima. Assim, a compreensão das bases biológicas da dislexia é importante não apenas como elemento científico, mas pode também contribuir significativamente para prevenir fenómenos de degradação social. A melhor compreensão das bases neuronais da leitura pode conduzir a soluções para tratar este problema.

Aprender a ler

A leitura depende da capacidade de reconhecer os símbolos visuais do alfabeto na ordem correcta – a **ortografia** da língua que se aprende – e da capacidade de reconhecer sons individuais na ordem correcta, formando palavras. Este exercício envolve a capacidade de traduzir os símbolos em sons - extracção da estrutura fonémica. Infelizmente a maior parte dos disléxicos são muito lentos e pouco precisos a analisar tanto as características ortográficas como fonológicas das palavras. A capacidade para sequenciar correctamente letras e sons depende de mecanismos visuais e auditivos. Para palavras

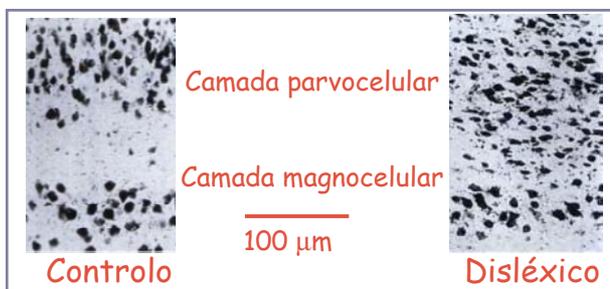


desconhecidas, e todas são desconhecidas para uma criança que começa a ler, cada letra tem que ser identificada e colocada numa ordem correcta. Este procedimento não é tão simples como parece, pois os olhos fazem pequenos movimentos oscilando de uma letra para a próxima. As letras são identificadas no instante em que são focadas pelo olho, mas a ordem é atribuída pela posição que o olho tinha antes de focar a letra. A visão fornecida pelos olhos tem que ser integrada com sinais motores do sistema responsável pelo movimento dos olhos; e é precisamente com este sistema visuo-motor que muitos disléxicos têm problemas.



Movimentos oculares durante a leitura. Movimentos para cima e para baixo da agulha do registador correspondem a movimentos oculares para a esquerda ou para a direita.

O controlo do sistema motor do olho é dominado por uma rede de neurónios grandes, conhecidos como **sistema magnocelular**. Adquiriu este nome porque os neurónios (células) são muito grandes (magno). Esta rede pode ser marcada desde a retina, pela via que vai até ao córtex cerebral e ao cerebelo, até aos neurónios motores que controlam os músculos oculares. É um sistema particularmente adaptado para responder bem a estímulos em movimento e é por isso muito importante para seguir alvos em movimento. Outra característica importante deste sistema é que gera sinais de movimento no processo de leitura pois, quando os olhos passam sobre as letras são induzidos a fixar. Isto gera **sinais de movimento de erro** que são enviados ao sistema motor ocular de modo a reposicionar o olho sobre as letras. O sistema magnocelular desempenha um papel crucial na leitura, ajudando os olhos a posicionarem-se adequadamente sobre cada letra e determinar a sua ordem.



Cortes histológicos do núcleo geniculado lateral mostrando uma boa organização de células parvocelulares e magnocelulares de um indivíduo normal, mas bastante desorganizadas num indivíduo disléxico.

Os neurocientistas descobriram que o sistema visual magnocelular tem ligeiras deficiências em muitos disléxicos. Uma maneira de determinar isto consiste em observar fatias de tecido cerebral (Figura). Adicionalmente, a sensibilidade para visão em movimento dos disléxicos é muito mais pobre do que em leitores normais. Além disso, as ondas eléctricas cerebrais geradas por exposição a estímulos em movimento também estão muito alteradas em disléxicos. A imagiologia cerebral também revelou alterações nos padrões de activação funcional em regiões sensíveis ao movimento visual (consultar capítulo 15 sobre Imagiologia Cerebral). O controlo dos olhos nos disléxicos é menos eficiente; muitas vezes queixam-se de que as letras andam a fugir e mudam de lugar quando tentam ler. Estas anomalias visuais resultam provavelmente de falhas na estabilização dos olhos pelo sistema visual magnocelular, processo que é eficiente nos bons leitores.

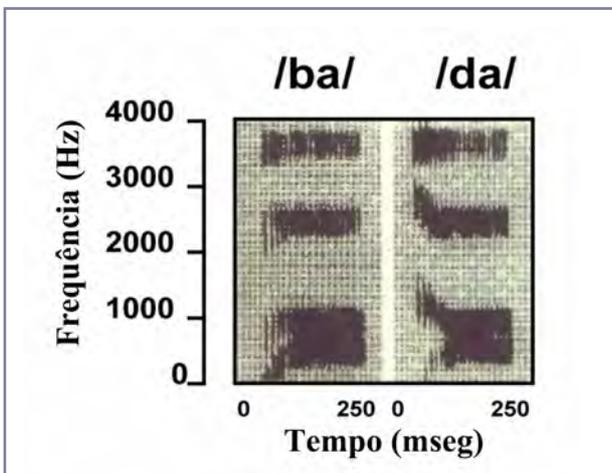
Colocar os sons na ordem correcta

Muitos disléxicos também apresentam problemas na ordenação dos sons que constituem as palavras, tendendo a pronunciar mal as palavras (por exemplo **lollypop** em vez de **pollypop**) e são muito limitados em pronunciar palavras difíceis. Quando finalmente conseguem ler, são normalmente mais lentos e pouco precisos na tradução de letras nos seus sons. De modo similar aos problemas visuais, esta deficiência fonológica tem provavelmente a sua origem num “deficit” ligeiro das capacidades auditivas básicas.

Distinguimos sons de letras, fonemas, através da detecção de diferenças subtis e características na frequência e intensidade dos sons. A detecção desta modulação acústica é da responsabilidade de um sistema de grandes neurónios auditivos que diseca as variações na frequência e intensidade dos sons. Existem cada vez mais evidências de que ocorrem falhas no desenvolvimento destes neurónios nos disléxicos, em comparação com os bons leitores, e também que as fronteiras entre sons semelhantes, tais como “b” e “d” são muito mais difíceis de distinguir nos disléxicos (ver Figura).

Muitos disléxicos apresentam sintomas que reflectem atraso no desenvolvimento das células cerebrais, que vão além dos problemas auditivos e de leitura. Estes problemas ocorrem em neurónios que formam redes neuronais, através do cérebro, especializadas na detecção de diferenças temporais. As células destas redes têm na sua superfície as moléculas de reconhecimento que são importantes no estabelecimento dos contactos sinápticos. Estas moléculas podem constituir um alvo sensível em algumas patologias em que há ataque anormal de anticorpos contra estruturas do próprio corpo.

O sistema magnocelular forma projecções particularmente importantes para o cerebelo (consultar capítulo 7 sobre



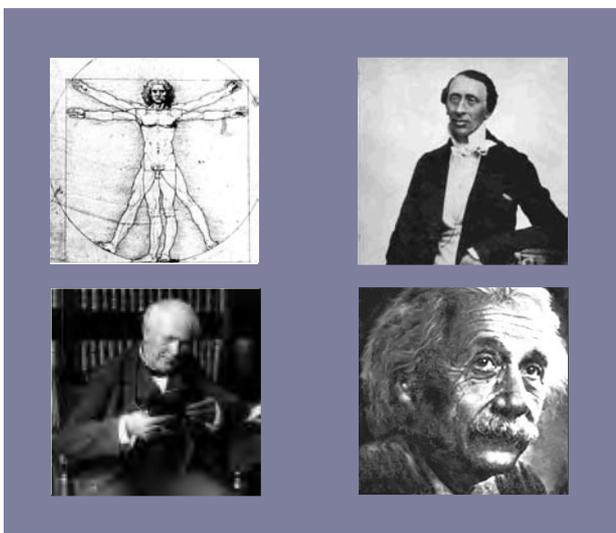
Movimento). Curiosamente, alguns disléxicos são particularmente desajeitados e a sua caligrafia é muito pobre. A neuroimagiologia (ver página 41) e estudos metabólicos do cerebelo indicaram que pode haver disfunção desta área cerebral em disléxicos, podendo estar na origem da sua dificuldade com a caligrafia. Alguns neurocientistas acreditam que o cerebelo está envolvido em muito mais do que a execução de movimentos, tais como os que ocorrem no acto de escrever e falar, e que o seu papel inclui aspectos de planeamento cognitivo. Se esta hipótese estiver correcta, deficiências na função do cerebelo também podem contribuir para deficiências na aprendizagem da leitura, escrita e verbalização.

O que pode ser feito?

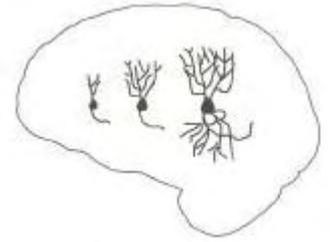
Existem alguns tratamentos para a dislexia, cada qual associado à hipótese específica sobre a sua causa. Algumas incidem sobre a hipótese magnocelular, mas outras consideram diferentes formas de dislexia adquirida, conhecidas como dislexia superficial e profunda, que podem requerer tratamentos distintos. Todos os tratamentos dependem de um diagnóstico precoce, para serem eficientes.

Nem sempre os cientistas estão de acordo. A melhor maneira de tratar a dislexia é uma das áreas em que há grande debate. Recentemente foi sugerido que os problemas de processamento de sons fazem com que alguns disléxicos usem vias erradas para aprender sons, incluindo os mecanismos normais de plasticidade sináptica cerebral. A ideia é que as crianças podem voltar à via normal se forem encorajadas a jogar jogos de computador em que ouvem sons tornados mais lentos, permitindo a melhor distinção dos limites fonéticos. De seguida os sons são gradualmente acelerados. Foi descrito que este procedimento funciona muito bem, mas ainda há testes em curso para solidificar estas observações. Algo cientificamente interessante nesta ideia é que processos cerebrais normais interagem com anormalidades genéticas precoces de modo a produzirem um efeito exagerado. Este é um exemplo paradigmático em como os genes e o ambiente podem interagir.

É importante frisar que os disléxicos podem ser ligeiramente melhores do que os bons leitores em alguns julgamentos perceptuais, tais como distinção de cores e discriminação de forma global (em contraposição à local). Isto pode fornecer elementos para compreender porque é que muitos disléxicos têm capacidades especiais em proceder a associações de largo espectro, associações não previsíveis, e no pensamento “visionário” em geral. É interessante recordar que **Leonardo da Vinci, Hans Christian Andersen, Edison, Einstein,** e muitos outros artistas criativos e inventores eram disléxicos.



Plasticidade



O nosso cérebro vai mudando constantemente ao longo das nossas vidas. Esta característica do cérebro é conhecida como plasticidade – em analogia aos modelos de plastilina que podem ser constantemente moldados e mudar de forma. Apesar do cérebro como um todo ser relativamente imutável, os neurónios individuais podem ser modificados por diferentes razões – durante o desenvolvimento enquanto são jovens, em resposta a agressão cerebral, e durante aprendizagem. Existem vários mecanismos de plasticidade, sendo a plasticidade sináptica o mais importante – esta área de estudo procura perceber como é que os neurónios alteram a sua capacidade para comunicar entre si.

Moldando o nosso futuro

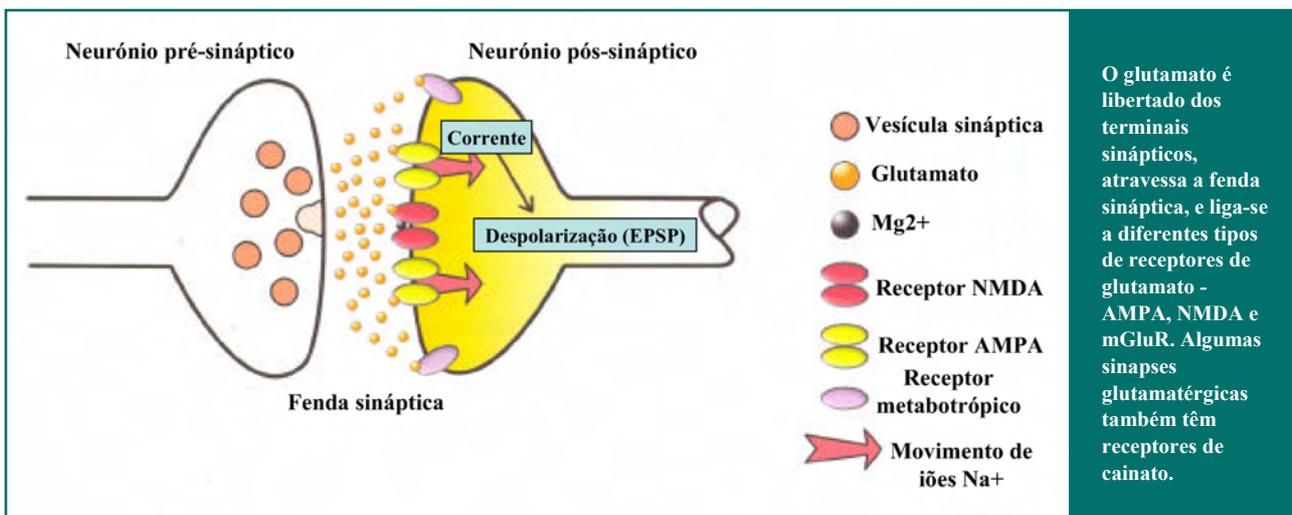
Como vimos no capítulo anterior, durante o desenvolvimento as ligações entre neurónios requerem um ajuste muito fino. À medida que interagimos com o ambiente, estas ligações sinápticas começam a mudar – há formação de novas sinapses, o reforço das sinapses com actividade útil, e as ligações pouco usadas tornam-se mais fracas ou desaparecem. As sinapses activas e aquelas que estão em transformação são mantidas, enquanto as outras são suprimidas. Esta regra obedece ao princípio “usa-a ou perde-a” através do qual moldamos o futuro dos nossos cérebros.

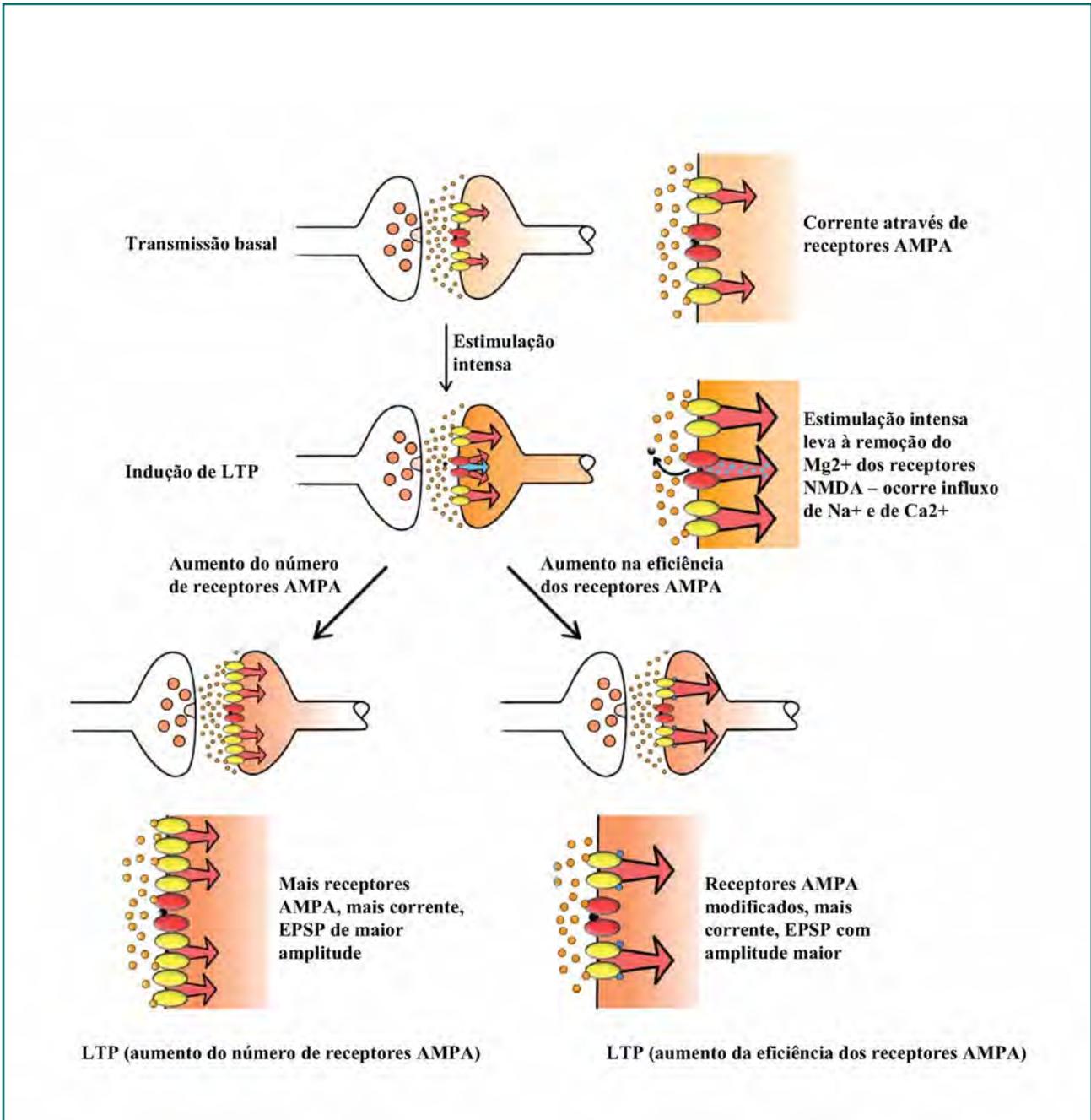
A transmissão sináptica envolve a libertação de neurotransmissores químicos que, por sua vez, activam moléculas proteicas específicas designadas receptores. A actividade eléctrica que se gera em resposta à libertação do neurotransmissor é uma medida da **força sináptica**. Esta pode variar e as mudanças podem durar alguns segundos, alguns minutos ou até por toda a vida. Os neurocientistas estão particularmente interessados nas mudanças duradouras da força sináptica que podem ser produzidas por breves períodos de actividade neuronal, particularmente em dois processos designados **potenciação de longa duração (LTP)**, que aumenta a força sináptica, e a **depressão de longa duração (LTD)**, que a enfraquece.

Um cheirinho sobre como funciona

O glutamato é um aminoácido comum usado no nosso corpo como constituinte de proteínas. Já pode ter tido um encontro com ele na forma de condimento conhecido como glutamato monossódico. É o neurotransmissor que funciona nas sinapses mais plásticas do nosso cérebro – aquelas que expressam LTP e LTD. Os receptores do glutamato, que se concentram especialmente no lado da sinapse responsável por receber sinais, podem pertencer a quatro categorias distintas: três delas correspondem a receptores ionotrópicos e são conhecidos por receptores **AMPA**, **NMDA** e **cainato**. O quarto tipo de receptores é metabotrópico e é conhecido por **mGluR**. Apesar de todos os receptores do glutamato responderem ao mesmo neurotransmissor, desempenham funções muito distintas. Os receptores ionotrópicos do glutamato contêm um canal iónico, para gerar um potencial excitatório pós-sináptico (EPSP), enquanto que os receptores metabotrópicos do glutamato modulam a intensidade e natureza da resposta, de modo semelhante ao exemplo dado na página 8. Todos os tipos de receptores são importantes para a plasticidade sináptica, mas são os receptores AMPA e NMDA que são mais bem conhecidos e que são muitas vezes referidos como **moléculas de memória**. Muito deste conhecimento gerou-se na sequência do trabalho pioneiro realizado com o desenvolvimento de fármacos que actuam especificamente nestes receptores, modificando a sua actividade (consultar a caixa da página 29).

Os receptores AMPA são os mais rápidos na sua acção. Assim que o glutamato se liga aos receptores, estes rapidamente abrem o seu canal iónico produzindo um potencial excitatório pós-sináptico transitório (os EPSPs são descritos no capítulo 3). No entanto, o glutamato só se liga por uma fracção de segundos aos receptores AMPA, desligando-se e sendo rapidamente removido da sinapse. Com a saída do glutamato o canal iónico fecha e o potencial eléctrico volta ao estado de repouso. Isto é o que acontece no cérebro quando os neurónios enviam informação rápida.





Os receptores NMDA (vermelho) constituem a maquinaria molecular da aprendizagem. O neurotransmissor é libertado durante actividade basal e durante a indução de LTP (topo, esquerda). O local onde o Mg^{2+} (círculo pequeno e preto, topo direito) bloqueia o canal permeável a Ca^{2+} situa-se no interior da membrana celular. A inibição do canal termina em resposta à despolarização intensa (no diagrama imediatamente abaixo). A expressão de LTP pode dever-se à presença de mais receptores AMPA (receptores a amarelo, em baixo esquerda) ou à presença de receptores AMPA mais eficientes (fundo direita).

Receptores NMDA: máquinas moleculares da plasticidade

O glutamato também se liga aos receptores NMDA no neurónio pós-sináptico. Estes receptores constituem a maquinaria molecular que é crítica para a geração da plasticidade sináptica. Quando a sinapse é activada muito lentamente os receptores NMDA não desempenham um papel na plasticidade, ou fazem-no em pequena escala – assim que os receptores NMDA abrem o seu canal iónico este é rapidamente ocupado por um ião, o magnésio (Mg^{2+}). No entanto, quando as sinapses são activadas por uma sucessão de pulsos rápidos e repetidos, os receptores NMDA sentem esta excitabilidade. Esta actividade sináptica aumentada causa uma despolarização intensa do neurónio pós-sináptico, retirando o Mg^{2+} do canal iónico do receptor devido à repulsão eléctrica. Os receptores NMDA ficam então aptos a participar na comunicação sináptica.

Os receptores NMDA contribuem para a transmissão sináptica por duas vias: primeiro, e de modo semelhante aos receptores AMPA, conduzem Na^+ e K^+ que induzem despolarização; em segundo, permitem a entrada de cálcio (Ca^{2+}) no neurónio. Noutras palavras, os receptores NMDA sentem actividade neuronal intensa e enviam um sinal ao neurónio sob a forma de uma onda de Ca^{2+} . Esta onda de Ca^{2+} é muito breve, não durando mais do que cerca de 1 segundo - enquanto o glutamato está ligado ao receptor NMDA. Além disso, o Ca^{2+} é uma molécula crucial, na sinalização do neurónio, especialmente quando os receptores NMDA estão activos.



Instrumentação usada na monitorização de pequenas alterações de voltagem que ocorrem na sinapse.

Uma vez dentro do neurónio, o ião cálcio liga-se a proteínas estrategicamente colocadas próximo da sinapse e onde os receptores NMDA são activados. Muitas destas proteínas estão fisicamente ligadas aos receptores NMDA, constituindo uma complexa maquinaria molecular. Nestes complexos existem enzimas activadas por Ca^{2+} que promovem alterações químicas em proteínas sinápticas. Estas modificações químicas constituem as primeiras etapas na formação da memória.

Receptores AMPA: as nossas maquinarias moleculares para armazenar memórias

A activação dos receptores NMDA induz alterações na plasticidade sináptica. Mas o que é que induz alterações na força ou intensidade sináptica? É possível que tal se deva a uma maior libertação de neurotransmissor. Isto também pode ocorrer..., mas os cientistas estão convencidos que os principais processos envolvem actividade dos receptores AMPA localizados na membrana pós-sináptica. Uma das vias pode envolver um aumento de eficiência no funcionamento dos receptores AMPA, por exemplo através da passagem de mais corrente iónica para o interior do neurónio. Outra via pode envolver o recrutamento de mais receptores AMPA para a sinapse. Em ambos os casos o resultado final será um aumento dos EPSP – fenómeno de LTP. Uma mudança em sentido oposto, uma redução no número ou eficiência dos receptores AMPA, pode resultar em LTD. A beleza destes mecanismos de indução de LTP ou LTD consiste sobretudo na elegância, mas simultaneamente simplicidade de processos – tudo pode ocorrer numa única espinha dendrítica e assim alterar localmente a força sináptica. Este processo pode estar na base da formação da memória – um assunto a que voltaremos no próximo capítulo.

Exercitando o cérebro

As mudanças no funcionamento dos receptores AMPA não são os únicos elementos deste enredo. À medida que as memórias se tornam mais consolidadas, ocorrem alterações estruturais no cérebro. As sinapses em que houve inserção de mais receptores AMPA, na sequência da indução de LTP, mudam a sua forma e podem aumentar de tamanho. Alternativamente, algumas sinapses novas podem emergir das dendrites, de forma a que as tarefas desempenhadas por uma sinapse passam a ser desempenhadas por duas. Em contrapartida, as sinapses que perderam receptores AMPA, em consequência da indução de LTD, podem regredir e desaparecer. Assim, a substância da estrutura física do nosso cérebro altera profundamente em consequência da actividade cerebral. O cérebro gosta de exercício – exercício intelectual, claro! Tal como os nossos músculos crescem mais fortes quando praticamos exercício físico regular, também parece que as nossas ligações sinápticas ficam mais numerosas e mais bem organizadas quando as usamos frequentemente.

Mente e memória

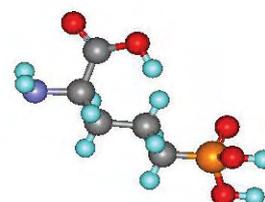
A eficiência da aprendizagem é bastante influenciada pelo nosso estado emocional – existe uma tendência para lembrarmos melhor os acontecimentos associados a experiências particularmente felizes, tristes ou dolorosas. Também nos recordamos melhor dos acontecimentos quando estamos atentos! Estes estados mentais envolvem a libertação de neurotransmissores (por vezes funcionando como moduladores), tais como a acetilcolina (acompanhando o aumento da atenção), dopamina, noradrenalina, bem como de hormonas esteróides como o cortisol (devido a surpresa, stress e ansiedade). Estes moduladores têm diversas acções nos neurónios, incluindo alterações no funcionamento dos receptores NMDA. Outras acções incluem a activação de genes especiais, especificamente relacionados com a aprendizagem. As proteínas por eles codificadas ajudam a estabilizar a LTP e LTD, e a tornar o seu efeito mais duradouro.

Reparação

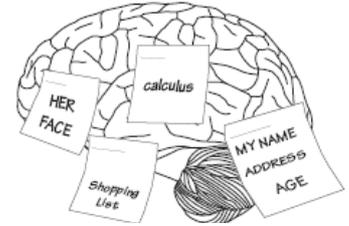
A plasticidade sináptica desempenha outras funções críticas no nosso cérebro – pode ajudá-lo a recuperar de uma agressão. Por exemplo, quando há destruição de neurónios que controlam os nossos movimentos, como acontece após acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano, nem tudo fica perdido de modo irreversível. Na maior parte dos casos os neurónios lesados não se recuperam. Em vez disso, outros neurónios adaptam-se e podem eventualmente assumir papéis similares aos dos neurónios perdidos, formando outra rede capaz de substituir funcionalmente a rede perdida. Este é um processo de reaprendizagem e põe em evidência a capacidade do cérebro em recuperar algumas funções muitas vezes tidas como perdidas.

Jeffery Watkins

Um químico-médico que transformou o estudo da transmissão excitatória no cérebro, tendo desenvolvido fármacos como o AP5 (em baixo) que actuam em receptores do glutamato específicos.



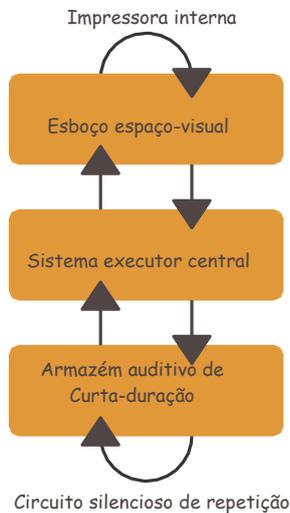
Aprendizagem e Memória



As memórias são extremamente importantes para a nossa individualidade. Aquilo que cada um de nós recorda é diferente daquilo de que os outros se lembram, mesmo no que diz respeito a situações em que estivemos juntos. No entanto, apesar da individualidade das nossas memórias, todos nós recordamos eventos, factos, emoções e desempenhos – alguns por um período curto, outros para toda a vida. O cérebro possui múltiplos sistemas de memória, com diferentes características e envolvendo diferentes redes neuronais. Sabe-se agora que a formação de novas memórias depende da plasticidade sináptica, conforme descrito no último capítulo, mas ainda não conhecemos bem os mecanismos neuronais envolvidos na recordação. Apesar de todos nós nos queixarmos de falhas de memória, na maior parte dos casos a memória é até bastante boa. Falhas mais sérias de memória ocorrem quando a idade avança ou quando surgem alguns tipos de doenças neurológicas. Podemos tentar melhorar a nossa memória, mas isto pode ser conseguido à custa de recordar coisas esquecendo outras.

A organização da memória

Não existe nenhuma área cerebral individual dedicada a armazenar toda a informação que aprendemos. A **memória de trabalho** armazena no cérebro informação consciente por um curto período de tempo. O armazenamento passivo de maior quantidade de informação é designado **memória de longa duração**.



O sistema cerebral de memória de curta duração

Memória de trabalho

Tal como folhas de notas numa secretária para escrever nomes ou números de telefone que é necessário recordar por um breve período, o cérebro tem um sistema para lidar e trabalhar muito eficientemente com um pequeno volume de informação. Usamos este sistema para lembrar as palavras o tempo suficiente para interpretar o seu significado durante uma conversa, para

fazer cálculos aritméticos mentais, e para lembrar, por exemplo, onde recentemente pousámos as chaves. A eficiência é uma das suas características centrais – uma característica conseguida à custa de uma capacidade limitada e pouco duradoura. Pode dizer-se que nos lembramos de 7 ± 2 objectos ou assuntos armazenados na nossa memória de trabalho; este é um dos motivos para que a maioria dos números de telefone não ultrapasse os 7 ou 8 dígitos (sem indicativos). Um bom desempenho da memória de trabalho é essencial. Podemos demonstrar a capacidade e durabilidade da memória de trabalho com uma experiência simples que se pode realizar com um grupo de amigos.



Uma experiência em memória de curta duração

É necessário um mínimo de duas pessoas, embora funcione melhor com um grupo (por exemplo uma turma). Em privado, um de vós escreve uma série de letras (começando com um mínimo de duas), assegurando-se que em conjunto não formam uma palavra com sentido (por exemplo XT). A mesma pessoa depois escreve outras sequências com um número crescente de letras, aumentando uma de cada vez (por exemplo uma sequência de 5 letras “QVHKZ” ou uma de 10 letras “DWCUKQBPSZ”). A experiência começa quando as sequências estão prontas. Outra pessoa (ou turma) ouve cada sequência por sua vez e, 5 segundos depois, tenta escrever de memória as letras na sequência correcta. Começando com a sequência de 2 letras o teste de memória vai avançando para as sequências maiores. A maior parte das pessoas realiza este teste perfeitamente até uma sequência de 7 ou 8 letras – mas depois aparecem os erros. Muito poucas pessoas conseguem memorizar correctamente as sequências de 10 letras. A capacidade de formar memória de curta duração tem sido descrita como “o número mágico 7 mais ou menos 2”.

Um **sistema central executor**, suportado por dois armazéns de memória suplementares, controla o fluxo de informação da memória. Existe um armazém de memória fonológica incluído num circuito silencioso de repetição – a porção do cérebro que usamos quando falamos connosco próprios. Mesmo quando vemos ou lemos palavras ou números, a informação é transcrita para um código fonológico e armazenada por um período de tempo curto neste sistema bipartido. Também existem estruturas responsáveis por elaboração de esboços visuais que podem armazenar imagens de objectos por períodos de tempo suficientes para as manipular com a memória visual.

A memória de trabalho está localizada sobretudo no córtex dos **lobos frontal e parietal**. Estudos de imagiologia cerebral (ver página 41) usando PET e fMRI identificaram um papel relevante para a informação auditiva – é comum as memórias

Outros sistemas de memória

Lesões noutras áreas cerebrais afectam outros sistemas de memória. Condições degenerativas, tais como alguns tipos de **demência semântica** (associada à doença de Alzheimer), podem provocar um padrão fascinante de perda de memória semântica. Em fases iniciais da doença, os pacientes identificarão com facilidade imagens que lhes sejam mostradas num teste, tais como imagens de gatos, cães, carros ou comboios. Mais tarde, com o desenvolvimento da doença poderão hesitar antes de dizer que a imagem de um rato é de facto de um rato, podendo mesmo dizer que é de um cão. Estas observações confirmam que a informação factual é organizada em categorias, estando, por exemplo, a informação relativa ao mundo vivo armazenada conjuntamente num local bem distinto da informação relativa ao mundo inanimado.

A neurobiologia da memória

O estudo cuidadoso de pacientes com lesões neurológicas ajuda-nos a identificar as áreas do cérebro onde as funções de memória estão localizadas. No entanto, a compreensão de como funcionam os mecanismos de memória a nível dos neurónios e dos transmissores químicos envolve investigação laboratorial minuciosa, com recurso a animais de laboratório.

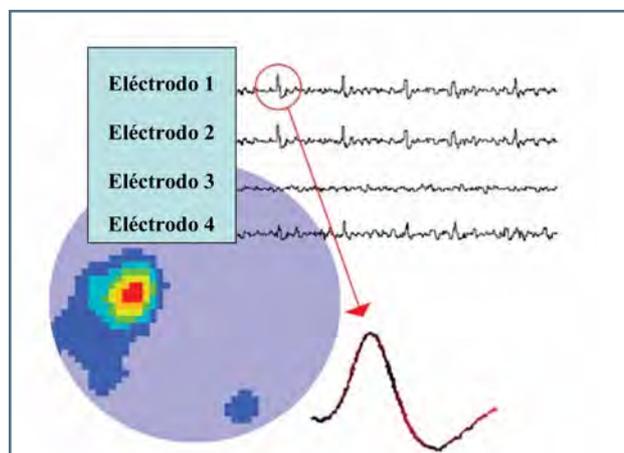
Os neurocientistas acreditam que muitos dos aspectos da regulação fina das ligações neuronais no cérebro em desenvolvimento são também usados nas etapas iniciais da aprendizagem. A forte ligação que se desenvolve entre uma criança e a sua mãe foi estudada em detalhe, em pintos, através de um processo designado “**imprinting**”. Sabemos agora onde se localiza este processo de aprendizagem no cérebro do pinto, bem como os neurotransmissores libertados e os respectivos

receptores activados. Estes, trabalhando em conjunto contribuem para que o pinto forme algum tipo de “imagem cerebral” da sua mãe. Esta imagem é espantosamente precisa, de tal modo que o jovem pinto segue sempre a sua mãe e não outra galinha por muito parecida que seja. Os animais jovens também precisam de saber que comida é que é segura, para isso vão provando pequenas quantidades de cada comida, de cada vez, de modo a aprender quais é que sabem mal e podem ser potencialmente perigosas. Estes mecanismos não podem ser deixados exclusivamente sob controlo da predisposição genética – aqui funcionam bem mecanismos de auto-aprendizagem regulada. Posteriormente à activação de receptores, que ocorre durante “**imprinting**” ou prova de comida, é gerada uma cascata de químicos que funcionam como segundos mensageiros e transmitem sinais ao núcleo das células cerebrais. Assim, são activados genes que promovem a produção de proteínas que literalmente “**fixam a memória**”.

Células de posição são outra descoberta muito importante. Estes neurónios do hipocampo disparam potenciais de acção só quando o animal se encontra a explorar um local que lhe é familiar. Células diferentes codificam para partes diferentes do meio ambiente, de modo que uma população de células pode mapear uma área espacial inteira. Outras células localizadas noutra área cerebral vizinha codificam para a direcção em que se move o animal. As duas áreas funcionando coordenadamente – o mapa espacial e a noção de direcção – ajudam o animal a encontrar o seu caminho. Isto é de facto muito importante para os animais porque a procura de comida e de água, bem como a identificação do caminho de volta ao seu abrigo é vital para a sobrevivência. Este sistema de aprendizagem da orientação depende da articulação da memória semântica e da memória episódica. Os animais constroem uma representação estável sobre onde se localizam as coisas no seu território – tal como nós fazemos com a aquisição de conhecimento factual sobre o nosso mundo. Este mapa espacial constitui um sistema de organização de memória indispensável à recordação de eventos – tais como “onde um predador foi visto pela última vez”. As células de posição podem codificar para outras coisas, além de local – podem ajudar os animais a recordar onde se passaram os acontecimentos.

O hipocampo

Esta coloração de Golgi marca um grupo de neurónios a negro



Quatro eléctrodos de registo posicionados na proximidade de células do hipocampo revelam impulsos nervosos em dois eléctrodos (1 e 2, ocasionalmente em 4) que representam neurónios em actividade, numa posição particular (o ponto vermelho localizado no círculo). A expansão da escala temporal (círculo vermelho) mostra a forma dos picos que ocorrem no cérebro.

Como é que estes mapas e outros traços de memória são formados? Uma ideia que ganha força envolve a plasticidade sináptica dependente de receptores NMDA. No último capítulo descrevemos como é que a indução de plasticidade sináptica modifica a força nas ligações sinápticas numa rede de neurónios, e que isto está envolvido no armazenamento de informação. A aprendizagem espacial é bloqueada quando são adicionados ao hipocampo bloqueadores de **receptores**

NMDA. Por exemplo, ratos e murganhos podem ser treinados a nadar numa piscina. Assim que entram na piscina vão procurar uma plataforma escondida, sob a água, de modo a sair da água (detestam-na). Usam as suas células de posição, e células que monitorizam a posição da cabeça, de modo a navegar e encontrar o seu caminho. Em conjunto estas células determinam a posição exacta da plataforma, e usam processos de plasticidade sináptica dependente de receptores NMDA para memorizar esta informação. Outro avanço importante foi conseguido com a construção de animais desprovidos (knockout) de receptores NMDA. Para isto, foram utilizadas técnicas de engenharia molecular de modo a tornar inoperacional o gene que codifica para o receptor NMDA, no hipocampo. Estes animais têm deficiências na aprendizagem e no funcionamento das células de posição. No último capítulo verificámos que as alterações da eficiência sináptica estão associadas a alterações nos receptores excitatórios do tipo AMPA. Ainda não sabemos se isto é importante para a formação da memória – este é actualmente um assunto sujeito a investigação intensa.



O rato nadou na piscina até encontrar a plataforma escondida, onde encontrou a sua fuga à água.

Podemos melhorar a memória?

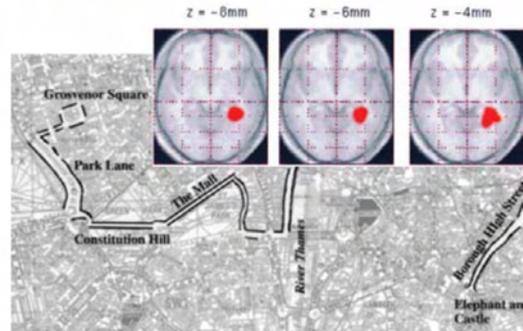
Todos nós pensamos que seria bom aumentar a capacidade ou persistência da nossa memória. As pessoas idosas queixam-se muitas vezes da sua memória. No entanto, caso ocorra melhoria da memória esta terá seguramente um preço. Isto acontece porque uma boa memória envolve um equilíbrio entre recordar e esquecer. Se conseguíssemos melhorar a nossa memória poderíamos depois ter dificuldade em esquecer todas as banalidades que nos acontecem diariamente, e que não nos trazem vantagem nenhuma em serem memorizadas. A dupla face da boa memória (“yin e yang”) funciona em equilíbrio de modo a recordar e organizar no cérebro o que é necessário, mas permite ao mesmo tempo esquecer as coisas que são menos importantes. Parece improvável que alguma vez venhamos a ter um comprimido mágico para aumentar a memória, pelo menos em pessoas normais. A evolução trabalhou de modo a assegurar que este sistema funciona em equilíbrio.

Problemas de memória mais sérios podem ser parcialmente aliviados com fármacos que melhoram o funcionamento de receptores NMDA e AMPA, ou então com fármacos que estimulam a cascata de segundos mensageiros identificados em estudos de aprendizagem. Também deveria ser útil identificar alguma via para contrariar a evolução de doenças neurodegenerativas, com a doença de Alzheimer que afecta precocemente a memória. Esta é uma área de investigação actual e muito apelativa para neurocientistas a trabalhar em universidades, em institutos de investigação e companhias farmacêuticas. Além disto, uma vez que as populações dos países desenvolvidos se encontram a envelhecer, novos tratamentos que ajudem a viver uma vida independente, por mais tempo, são extremamente importantes.

No entanto, alguns cientistas acreditam que a **engenharia cognitiva** terá que ser desenvolvida a par de novos fármacos. Talvez não tenha lido ou não tenha ouvido falar tanto em

Fronteiras da investigação

Os condutores de táxi que estão a imaginar um percurso mostram um aumento de actividade no hipocampo e áreas vizinhas



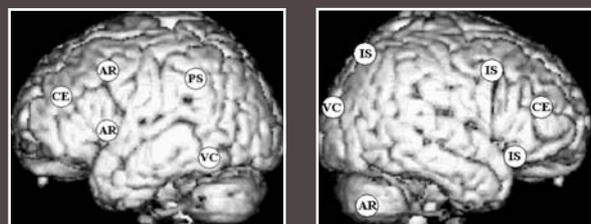
Os condutores de táxi de Londres têm que conhecer muito bem a cidade antes de serem autorizados a trabalhar na cidade. Quando os investigadores colocaram taxistas experientes num aparelho de imagiologia cerebral e lhes pediram para imaginar um percurso desde Marble Arch até Elephant and Castle, observaram uma grande activação no córtex parahipocampal direito (área a vermelho). Os “scans” estruturais de MRI dos condutores de táxi revelaram alterações no tamanho relativo de partes do hipocampo que poderão estar correlacionadas com a eficiência na sua capacidade de recordar os percursos citadinos – embora possa haver interacção de outros factores

engenharia cognitiva como em novos fármacos, mas não é nada menos importante. A ideia, neste caso, é aprender como é que a informação é codificada, armazenada, consolidada (o processo de “fixação”) e depois recordada. Alguns exemplos incluem: prestar atenção, treino de navegação de modo a desenvolver capacidade de orientação, e procurar frequentemente recordar elementos que se querem memorizar, de modo a promover o processo de “fixação” de memórias. Alguns pacientes idosos com falhas de memória encontraram um sistema auxiliar bastante útil, chamado “Neuropágina” – lembra o que devem fazer de seguida, e assim ajuda a estruturar as tarefas do seu dia, que de outro modo seriam esquecidas. A identificação dos princípios que funcionam na memória episódica e na aprendizagem de tarefas também é essencial – nunca irá aprender a desempenhar uma tarefa só por ouvir falar dela, se bem que isto funciona bem com a memória episódica. Qualquer pessoa que tente aprender a realizar uma tarefa terá que treinar bastante, por exemplo os alunos de música têm que treinar repetidamente.

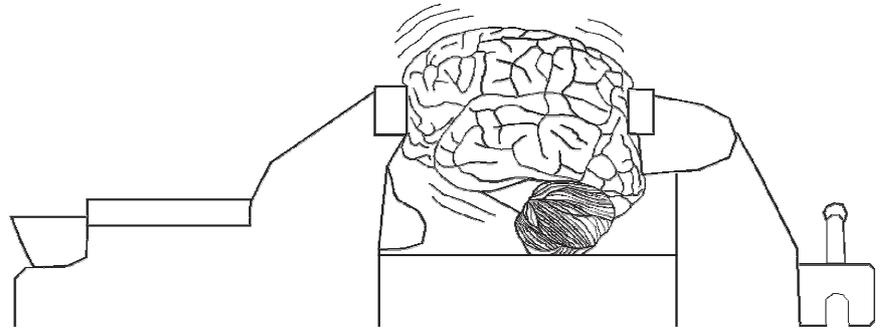
Alan Baddeley
Desenvolveu a ideia de memória de trabalho, que consiste na interacção de diferentes sistemas.



O armazém fonológico, estruturas responsáveis por esboços visuo-espaciais e sistema executor central estão localizados em diferentes partes do cérebro



Stress



O stress afecta até as vidas mais tranquilas e pacíficas. Todos o experimentamos – nos exames, em competição no desporto, ou quando nos deparamos com inimigos. Porque é que ele ocorre e o que é que causa as suas sensações desagradáveis? Tem alguma utilidade? O que acontece quando funciona mal? Os neurocientistas estão agora a começar a compreender como é que o cérebro gera uma resposta química coordenada em resposta a stress.

O que é o stress e porque existe?

O stress é algo difícil de definir. Não consiste simplesmente em estar sob pressão – muitas vezes o stress não envolve pressão – mas há uma coincidência entre a antecipação feita pelo cérebro e pelo corpo e mudanças que experimentamos ou sentimos. Muitos desafios que enfrentamos são de natureza **psicológica** – reflectindo dificuldade no relacionamento com os outros, competição para conseguir um lugar na equipa da escola, ou, por um emprego. Outros stresses são **físicos** tais como uma doença súbita, ou uma perna partida em consequência de um acidente de automóvel. A maioria das situações de stress induz efeitos mistos: a dor ou outras condições físicas associadas a doença são acompanhadas de urgência e preocupação.

O stress é um processo fundamental. Afecta todos os organismos, desde as bactérias e protozoários mais simples, até aos eucariotas mais complexos como os mamíferos. Ao longo do processo evolutivo, as células, desde organismos unicelulares às células do nosso corpo, aprenderam a usar moléculas que sinalizam uma série de sinais de emergência, de modo a proteger funções celulares de agressões externas e repentinas. Por exemplo, moléculas especiais como as **proteínas de choque térmico** conduzem proteínas alteradas para locais onde podem ser reparadas ou degradadas de modo inócuo, protegendo assim as células de disfunção ou toxicidade. Em organismos complexos, como nós próprios, os sistemas de stress evoluíram como processos altamente sofisticados e nos habilitam a lidar com desafios extraordinários que nos podem atingir. Estes sistemas usam os mecanismos de protecção celular como elementos estruturantes de uma grande rede de protecção ao stress.

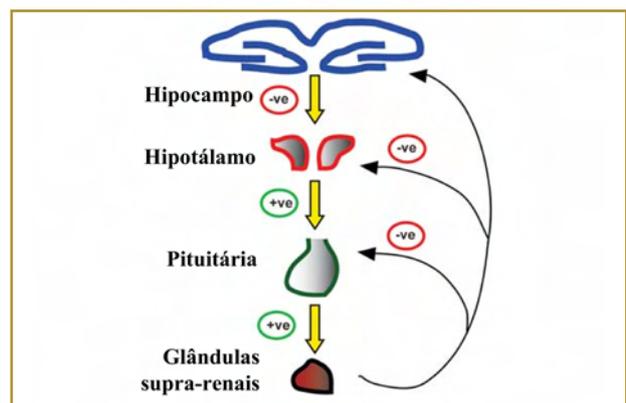
O stress e o cérebro

A resposta ao stress é coordenada pelo cérebro. A nossa avaliação cognitiva da situação detectada pelo cérebro interage com sinais corporais transmitidos na corrente sanguínea (tais como sinais hormonais, nutrientes, moléculas inflamatórias) e com informação proveniente de nervos periféricos que monitorizam sensações e órgãos vitais. O cérebro integra estes sinais de modo a produzir uma série de respostas específicas e graduais. A nossa compreensão destes mecanismos deve-se sobretudo à **neuroendocrinologia**. As hormonas que circulam no sangue são monitorizadas pelo cérebro de modo a produzir respostas que permitem ao corpo lidar bem com a acção de stress.

Foge ou luta?

A resposta mais fácil de identificar é a activação imediata daquilo a que – simpaticamente – chamamos o **sistema nervoso simpático**. Na sequência de um desafio stressante e tendo sido produzida a decisão da resposta adequada a desenvolver, o cérebro rapidamente activa nervos com origem em centros de controlo do tronco cerebral. Estes acontecimentos levam à libertação de noradrenalina, em várias estruturas, e de adrenalina nas glândulas supra-renais (localizadas por cima dos rins). Esta libertação constitui o alicerce da reacção “foge ou luta” – a reacção clássica e imediata que é desenvolvida em resposta ao perigo. Todos reconhecemos as sensações de **formigueiro, suor, estado de alerta, aceleração do ritmo cardíaco, aumento da pressão arterial e sentimento geral de medo** que sentimos na presença de um desafio stressante. Estas alterações ocorrem devido à presença de receptores nos vasos sanguíneos. Estes fazem contrair os vasos sanguíneos e assim aumenta a pressão sanguínea, e no coração fazem com que ele acelere e produza palpitações. Também existem receptores na pele que fazem com que os pelos se levantem (pele de galinha), e também existem no intestino provocando aquelas sensações abdominais desconcertantes que sentimos em stress. Estas mudanças do nosso corpo constituem adaptações para a luta ou para a fuga – concentrando o sangue nos órgãos vitais, músculos e cérebro.

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA)



O eixo HPA. O hipotálamo ao centro controla a libertação de hormonas da pituitária que actuam nas glândulas supra-renais. A libertação de hormonas está sujeita a retrocontrolo (feedback) negativo a vários níveis.

A segunda principal resposta neuroendócrina ao stress consiste na activação de um circuito que liga o corpo ao cérebro – o **eixo HPA**. Este liga o hipotálamo, glândula pituitária e córtex supra-renal, através da auto-estrada da circulação sanguínea que transporta hormonas especializadas.

O hipotálamo é a área cerebral central na regulação de muitas das nossas hormonas. Tem fortes ligações com áreas do cérebro que processam informação emocional, incluindo a amígdala, e também com regiões do tronco cerebral que controlam a resposta nervosa simpática. Integra os sinais provenientes destas estruturas de modo a produzir uma resposta hormonal coordenada que estimula o próximo elemento do circuito – a glândula pituitária. Esta por sua vez liberta a hormona adrenocorticotrófica (**ACTH**) no sangue. A ACTH estimula então a parte das glândulas supra-renais responsáveis pela secreção de cortisol.

O **cortisol** é uma hormona esteróide que desempenha um papel central para compreender a próxima fase da resposta ao stress. Induz aumento da concentração de açúcar e de outros combustíveis metabólicos, como os ácidos gordos, no sangue. Isto muitas vezes ocorre à custa de proteínas que são degradadas e utilizadas como fonte de energia de emergência – “barras de chocolate” instantâneas para os músculos e para o cérebro. O cortisol também ajuda a adrenalina a elevar a pressão sanguínea, e a curto prazo induz bem-estar. Em face de um desafio para cantar um solo no concerto da escola, a última coisa a fazer é ter que lidar com preocupações. Só deseja que tudo corra bem, e que passe depressa sem pensar demasiado na situação. O cortisol também atrasa o crescimento, digestão, inflamação e até a cura de feridas – claramente coisas de que se pode tratar posteriormente. Também inibe a resposta sexual. O último passo no circuito consiste no “**feedback**” de cortisol para o **cérebro**. O hipocampo, que é uma estrutura chave na aprendizagem e memória, contém a maior densidade de receptores de cortisol. Mas, além disso, o cortisol também actua na amígdala, que leva a reacções de medo e de ansiedade. O efeito padrão consiste em activar a amígdala – de modo a permitir a aprendizagem de informação associada ao medo; e “desligar” o hipocampo – de modo a assegurar que os recursos não são desperdiçados em outros aspectos da aprendizagem mais complexos e desnecessários. O cortisol é “sumo concentrado” (concentrado na eficiência).

O STRESS É INEVITÁVEL, ALGO QUE TODOS EXPERIMENTAMOS. PODE SER PSICOLÓGICO, FÍSICO OU (NORMALMENTE) AMBOS

A história de dois receptores do cortisol e o definhamento do hipocampo

O hipocampo possui níveis muito elevados para os dois tipos de receptores de cortisol – vamos chamar-lhes “**baixo MR**” e “**alto GR**”. Os receptores “baixo MR” são activados por concentrações de cortisol normalmente presentes na circulação sanguínea do eixo HPA. Assim, permite-se que o nosso metabolismo geral e processos cerebrais decorram de modo eficiente. No entanto, à medida que os níveis de cortisol aumentam, particularmente de manhã, os receptores “alto GR” ficam progressivamente mais ocupados. Quando ficamos stressados, os níveis de cortisol sobem bastante, os receptores são constantemente activados e o hipocampo é inibido por um programa sujeito a controlo genético. Se juntarmos todos estes elementos obtemos uma **curva em forma de sino**. Esta curva representa bastante bem a relação cerebral stress-função – um pouco é bom, um pouco mais é melhor, ainda mais já é demais!



A curva em forma de sino e o stress. Um pouco de stress pode melhorar as coisas, mas quando é demais só piora.

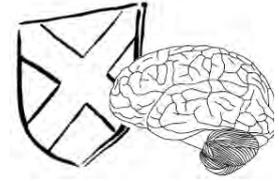
Depressão e stress - sistema em sobreactividade

Algumas doenças cerebrais crónicas são acompanhadas por um excesso de cortisol no sangue. Particularmente, na depressão severa existe uma sobreprodução de cortisol, e provavelmente o definhamento do hipocampo. Estas descobertas levaram os psiquiatras a pensar que a **depressão severa** é semelhante a um processo de stress continuado e prolongado. Não é completamente claro que o aumento do cortisol seja a primeira causa desta doença, sendo possível a contribuição de um estado de agressão psicológica muito forte, com o seu stress associado. Os pacientes podem ser bastante ajudados através de estratégias de bloqueio da produção e acção do cortisol, em particular nos casos em que o tratamento com antidepressivos clássicos não é eficiente. Os antidepressivos podem ajudar a normalizar a hiperactividade do eixo HPA, e isto poderá ocorrer, pelo menos em parte, através da regulação dos níveis de receptores MG e GR no cérebro, em particular no hipocampo. Os neurocientistas que trabalham nesta área têm a esperança de desenvolver tratamentos mais eficientes contra o stress, utilizando estratégias para controlar os mecanismos de controlo por feedback e assim reduzir a resposta hormonal excessiva devida a stress.

Stress e envelhecimento

O envelhecimento do cérebro é acompanhado por um decréscimo progressivo das suas funções, sendo este decréscimo muito variável de pessoa para pessoa. Algumas pessoas mantêm bons desempenhos cognitivos com o envelhecimento (envelhecimento com sucesso), enquanto que outras não o fazem tão bem (envelhecimento deficiente). Conseguiremos ter alguma compreensão molecular desta diferença? Verifica-se que os níveis de cortisol são maiores durante o envelhecimento deficiente do que durante o envelhecimento com sucesso. Este aumento de cortisol ocorre antes da perda de capacidades mentais e da diminuição de tamanho do hipocampo observada em imagiologia cerebral. Algumas experiências em ratos e em murganhos demonstraram que a manutenção de baixos níveis de hormonas de stress desde o nascimento, ou a partir do estado de jovem adulto, previne o aparecimento de defeitos de memória que se observam em grupos não tratados. Assim, parece que indivíduos com excesso de resposta hormonal ao stress – que não são necessariamente aqueles que apresentam mais stress, mas aqueles que respondem mais fortemente a situações stressantes – são os mesmos que apresentam mais perdas de memória e outras disfunções cognitivas, com o avanço da idade. Se isto se aplicar a seres humanos, poderemos vir a conseguir reduzir o peso destes efeitos, eventualmente utilizando fármacos antidepressivos que mantenham o sistema HPA sob controlo. O stress é uma condição comum na vida moderna - e parece continuar a crescer. Mas para descrever estas novas vertentes da questão temos que trazer à cena o sistema imunitário.

O Sistema Imunitário

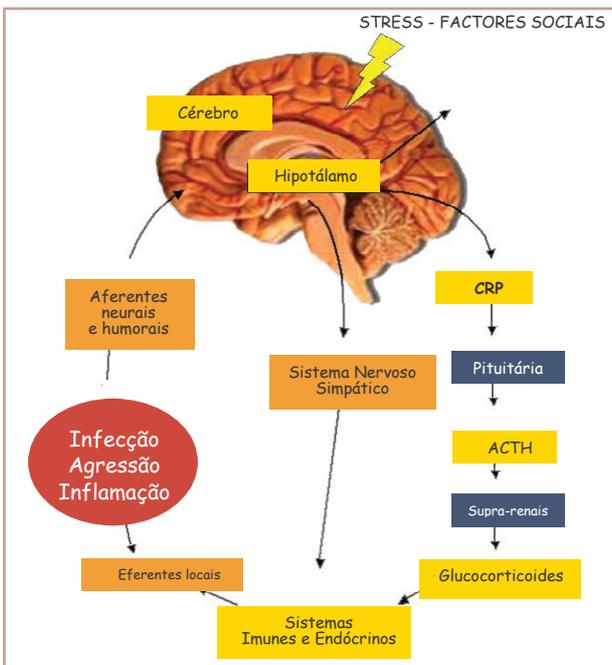


Até há poucos anos o cérebro era considerado um “órgão imuno-privilegiado” por não estar sujeito a resposta imunitária ou a inflamação. É certo que, até certo ponto, está protegido de agressões exteriores pela presença de uma “barreira hemato-encefálica”. Esta não é uma verdadeira barreira, mas é uma estrutura constituída por células endoteliais dos vasos sanguíneos do cérebro. Estas células são altamente especializadas e resistentes à passagem de moléculas de grande tamanho ou de células imunitárias do sangue para o cérebro. No entanto, esta visão do cérebro mudou drasticamente na última década em resultado da investigação na área da interacção entre o cérebro e o sistema imunitário. A Neuroimunologia é agora uma área de investigação muito activa.

Defesas do corpo

O sistema imunitário constitui a nossa primeira linha de defesa contra invasores maliciosos. Estes invasores, vírus, bactérias e leveduras, podem ser moderadamente agressivos, tais como os responsáveis pela frequente constipação, até aos mais perigosos como HIV, meningite ou tuberculose.

As nossas defesas trabalham por muitos processos. Na primeira linha trabalham localmente no tecido infectado, ferido ou inflamado, causando inchaço, dor, alterações no fluxo de sangue e libertação de moléculas inflamatórias



Muitos mecanismos cerebrais colaboram para coordenar o cérebro e o sistema imunitário.

loais. Mais frequentemente a activação do sistema imunitário mobiliza células chamadas leucócitos e macrófagos, que migram para o local de ataque de modo a identificar, matar e remover os agentes patogénicos invasores. Adicionalmente, as respostas de fase aguda geram os sintomas que todos já experimentámos (febre, dor de cabeça, sonolência, perda de apetite, desinteresse). Cada uma destas respostas ajuda no combate às infecções, conserva a energia e ajuda na reparação, mas quando activadas com demasiada intensidade, ou por demasiado tempo, podem tornar-se bastante perigosas. Assim, é necessário manter estas reacções sob controlo rigoroso.

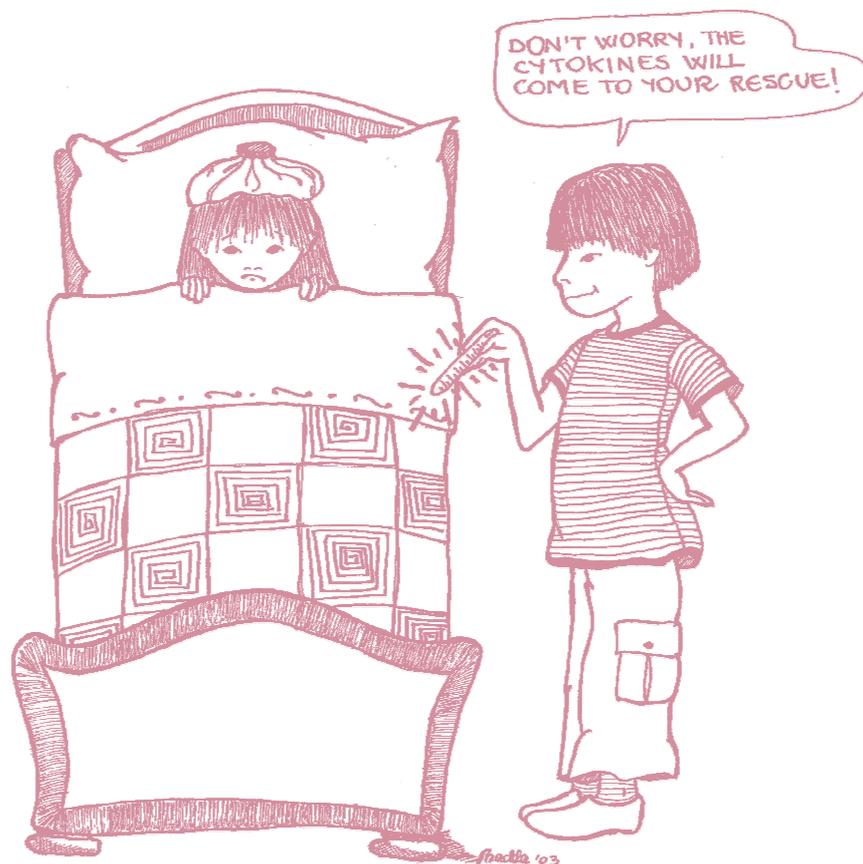
O cérebro e as defesas

A ideia anterior do cérebro como um órgão imuno-privilegiado deu agora lugar a uma nova concepção, completamente diferente, da sua relação com o sistema imunitário. Sabe-se agora que o cérebro responde a sinais do sistema imunitário e de tecidos lesados. A anterior ideia ortodoxa ficou obsoleta. Muitas experiências revelaram que o cérebro exibe uma bateria de respostas locais de natureza inflamatória, e que é um elemento importante no controlo do sistema imunitário e da resposta de fase aguda. Muitas respostas à doença, tais como febre (temperatura corporal), sono, e apetite, são primariamente reguladas pelo hipotálamo.

O cérebro recebe sinais neurais (através de neurónios sensoriais) ou humorais (através da circulação), vindos de tecido lesado ou infectado. Os sinais neurais parecem provir sobretudo de fibras-C (que também servem na transmissão da dor – ver capítulo 5), ou do fígado através do nervo vago – um local muito importante para a produção de proteínas de fase aguda. A natureza dos principais sinais circulatórios dirigidos ao cérebro não é completamente compreendida, mas acredita-se que estes sinais incluam prostaglandinas (inibidas pela aspirina) e proteínas do complemento (uma cascata de proteínas importantes para destruir células invasoras). No entanto, os sinais mais importantes parecem ser da responsabilidade de um grupo de proteínas identificadas nos últimos 20 anos – as citocinas.

Citocinas como moléculas de defesa

As citocinas são as moléculas de retaliação do corpo. Actualmente estão identificadas mais de 100 – e outras novas estão constantemente a ser descobertas. Estas proteínas são normalmente produzidas pelo corpo em níveis muito baixos, mas a sua produção é rapidamente acelerada em resposta à doença ou agressão. Incluem interferão, interleucinas, factores de necrose tumoral e quimiotaxinas. Muitas são produzidas localmente nos tecidos lesados e actuam nas células vizinhas, mas algumas entram na corrente sanguínea onde enviam sinais a órgãos distantes, incluindo o cérebro. As citocinas são as principais moléculas responsáveis pela resposta à doença e à infecção.



Os estímulos para a produção de citocinas incluem produtos bacterianos ou virais, lesão de células, ou agressão à sobrevivência celular devido a toxinas ou níveis baixos de oxigénio. O cérebro é importante na regulação das citocinas, estimulando ou inibindo a sua produção através de sinais neurais utilizados na comunicação com os tecidos (especialmente através do sistema nervoso simpático) ou através de hormonas (como o cortisol proveniente das glândulas supra-renais).

As citocinas são moléculas proteicas com várias funções, particularmente no sistema imunitário. A maioria estimula o sistema imunitário desencadeando reacções inflamatórias tais como inchaço, mudanças locais no fluxo sanguíneo e libertação secundária de moléculas inflamatórias. Actuam em praticamente todos os sistemas fisiológicos, incluindo o fígado onde estimulam as proteínas de fase aguda. No entanto, apesar das citocinas partilharem muitas acções, também divergem significativamente. Algumas são anti-inflamatórias e inibem mecanismos pró-inflamatórios; a maioria actua localmente na vizinhança das células que produzem citocinas, enquanto que outras são libertadas na circulação, como se fossem hormonas.

Stress e Sistema Imunitário

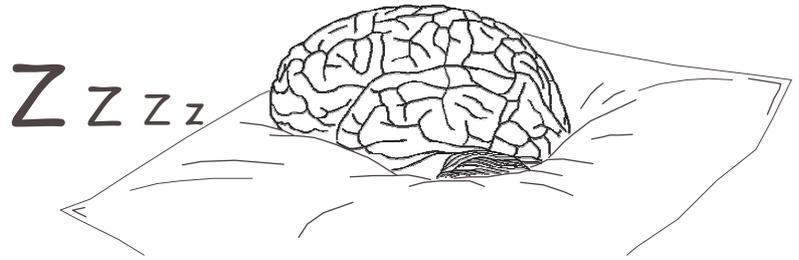
Todos nós já ouvimos dizer que o stress e a ansiedade podem baixar as nossas defesas, contribuindo para que possamos ficar doentes. Começamos agora a compreender não somente como o stress pode afectar directamente o cérebro, através das suas acções no eixo HPA (descrito no capítulo anterior), mas também como pode influenciar o sistema imunitário – sem surpresa se constata que isto ocorre através de uma via indirecta que também afecta o cérebro. O stress pode influenciar o sistema imunitário e a susceptibilidade à doença, dependendo do tipo de stress e da resposta que geramos – algumas pessoas claramente crescem com ele. As formas de stress que menos podemos

controlar são aquelas que inibem as nossas defesas, incluindo o excesso de trabalho ou tragédias pessoais. Os mecanismos responsáveis pela associação entre stress e sistema imunitário não estão completamente clarificados, no entanto sabemos que uma característica importante é a activação do **eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal**. Uma das principais respostas do cérebro ao stress envolve o aumento de produção de **factor libertador de corticotrofina (CRF)** no hipotálamo. O CRF tem acção na glândula pituitária (próximo do hipotálamo), onde promove a libertação de outra hormona, o **factor libertador de adrenocorticotrofina (ACTH)**. Esta hormona é libertada para a circulação viajando até às glândulas supra-renais onde promove a libertação de hormonas esteróides (cortisol, no homem), que são potentes supressores das funções imunitárias e inflamatórias. No entanto, a história parece ser mais complexa, porque existem outros elementos hormonais e neurais e também sabemos que algumas formas moderadas de stress contribuem para melhorar as nossas funções imunitárias.

Respostas imunitárias e inflamatórias no cérebro

Dados recentes da investigação indicam que muitas das defesas moleculares que incluem as citocinas também contribuem fortemente para doenças do cérebro, como a esclerose múltipla, acidentes vasculares cerebrais e doença de Alzheimer. Parece que a sobreprodução destas moléculas no cérebro pode causar lesão de neurónios – isto é especialmente válido para algumas citocinas. Encontram-se em desenvolvimento novas estratégias terapêuticas para doenças do cérebro, que incluem a inibição de moléculas imunitárias e inflamatórias. Assim, a neuroimunologia – uma área recente dentro das neurociências – pode vir a contribuir para lançar novas pistas que permitam o desenvolvimento de novos tratamentos para as principais doenças do cérebro.

Sono

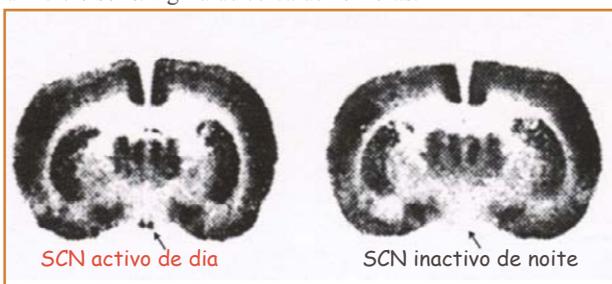


Todas as noites recolhemos ao nosso quarto, deitamo-nos na cama, e o estado de inconsciência toma conta de nós quando adormecemos. A maioria das pessoas dorme cerca de 8 horas, o que quer dizer que passamos cerca de 1/3 da nossa vida em estado de inconsciência – parte do qual a sonhar. Se tentar evitar dormir para aproveitar este tempo precioso para outras actividades, tais como participar em festas nocturnas ou estudar para exames até altas horas da madrugada, o corpo e o cérebro depressa dirão que está na hora de parar com este comportamento. Podemos evitar o sono por algum tempo, mas este comportamento não pode ser muito prolongado. O ciclo de sono/vigília constitui uma das várias actividades rítmicas do nosso corpo e cérebro. Porque é que existe? Que partes do cérebro estão envolvidas e como funcionam?

Um ritmo para a vida

O **ciclo sono-vigília** é um ritmo endógeno, que nos primeiros anos de vida se vai ajustando ao ciclo dia-noite. É aquilo a que se chama um ritmo circadiano – assim chamado devido à origem latina do termo “*circa*” que significa ciclo e “*dies*” que significa dia. É importante ao longo da vida: os bebés têm sonos curtos tanto de dia como de noite, as crianças pequenas dormem uma sesta depois do almoço, enquanto que os adultos geralmente só dormem à noite. O sono faz bem - Winston Churchill, Primeiro Ministro durante a Segunda Guerra Mundial, era apreciador de pequenas sestras de cinco minutos – algumas vezes mesmo durante reuniões de trabalho!

A sincronização do estado sono/vigília com o ciclo nocturno/diurno é parcialmente controlado por um pequeno grupo de células do hipotálamo, mesmo por cima do quiasma óptico, chamado **núcleo supraquiasmático**. Os neurónios deste núcleo são algo invulgares pois possuem muitas sinapses nas suas dendrites que são importantes para sincronizar a sua actividade eléctrica – são um elemento importante do relógio biológico do cérebro. Nos seres humanos, o ciclo endógeno do núcleo supraquiasmático é um pouco mais longo do que um dia, sendo no entanto influenciado por informação proveniente dos olhos, que informam se é de dia ou de noite. Sabemos que isto é assim, porque pessoas que participaram em experiências de sono, tendo para isso vivido em cavernas durante muito tempo, longe de todas as indicações acerca do estado do dia, adoptaram padrões de actividade que se auto-ajustaram para um ciclo sono/vigília de cerca de 25 horas.

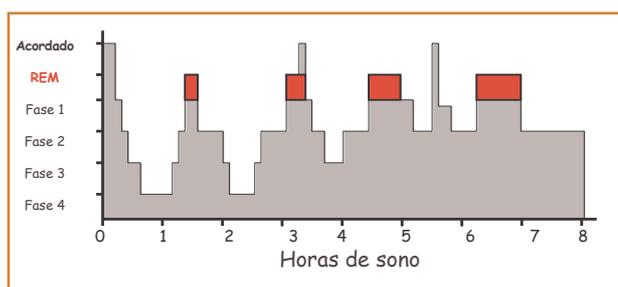


O núcleo supraquiasmático (SCN) é o relógio interno do cérebro.

As etapas do sono

O sono não é um processo tão passivo como parece. Se num laboratório do sono (que tem camas e não bancadas) colocarmos electrodos no crânio de uma pessoa, verificaremos que o electroencefalograma (EEG) passa através de várias fases. Quando está acordado, o nosso cérebro apresenta actividade eléctrica de baixa amplitude. Quando adormecemos, o EEG torna-se muito estável, e depois, gradualmente, aumenta a amplitude e diminui a frequência das ondas, à medida que passamos pelas diferentes fases do sono. Estas fases são chamadas **sono de onda lenta (SWS)**. As razões para esta mudança na actividade eléctrica ainda não são bem conhecidas. No entanto, acredita-se que à medida que os neurónios no cérebro se tornam insensíveis aos seus estímulos normais, sincronizam-se gradualmente entre si. Neste estado, há perda de tónus muscular à medida que os neurónios que controlam os movimentos dos músculos esqueléticos são activamente inibidos, mas, felizmente, os músculos que controlam a respiração e o ritmo cardíaco continuam a trabalhar normalmente!

Ao longo da noite, passamos por uma sucessão de diferentes fases do sono. Numa delas, o EEG aproxima-se do estado “acordado” e os nossos olhos movimentam-se rapidamente de um lado para o outro, sob as pálpebras fechadas. Isto é aquilo a que se chama de estado de sono “movimento rápido dos olhos” (REM), onde há grande probabilidade de sonharmos. Se as pessoas forem acordadas durante o sono REM, quase sempre vão poder contar um sonho – mesmo aqueles que dizem que nunca sonham (tente fazer isto com uma pessoa da família!). De facto, todos nós temos 4 a 5 períodos curtos de sono REM em cada noite. Os bebés têm um pouco mais de sono REM, e até outros animais têm sono REM.



Um sono nocturno normal, de cerca de 8 horas, consiste numa sucessão de diferentes fases do sono, incluindo pequenos períodos de sono REM (áreas a vermelho) que ocorrem cerca de 4 vezes por noite.

Privação do sono

Há alguns anos atrás, um adolescente americano chamado Randy Gardner resolveu tentar, e conseguiu, entrar para o livro “Guinness of Records”. Para isso, permaneceu acordado por um período de tempo tão longo que nunca fora antes registado. O seu objectivo era de permanecer 264 horas acordado – e conseguiu! Foi uma experiência cuidadosamente controlada

e supervisionada por médicos da Marinha Americana – não debes tentar repetir! Espantosamente ele sobreviveu. As principais dificuldades por que passou (além de ter muito sono) foram relacionadas com a fala, concentração, lapsos de memória e alucinações. Apesar disto, o seu corpo permaneceu em excelente estado e nunca se tornou psicótico ou perdeu o contacto com a realidade. No final da experiência aproveitou para recuperar, dormiu quase 15 horas na primeira noite e dormiu ainda algum tempo extra nas noites seguintes. Esta experiência e outras experiências similares levaram os investigadores do sono a concluir que é principalmente para o cérebro, e não para o corpo, que o sono é indispensável. Conclusões semelhantes resultaram de outros estudos, incluindo estudos cuidadosamente controlados em experimentação animal.

Porque dormimos?

Em neurociências existem muitos assuntos ainda enigmáticos e o sono é claramente um deles. Algumas pessoas argumentam que o sono é simplesmente um processo para os animais permanecerem imóveis e assim evitarem alguns perigos. Mas claramente há muito mais motivos do que este. Experiências de privação de sono levam-nos a pensar que o sono REM e algumas fases SWS permitem ao cérebro descansar e recuperar. Desenvolvemos este tipo de sono durante as primeiras 4 horas do sono nocturno. É possível que este tipo de sono ajude a organizar e a limpar informação do cérebro. Boas alturas para realizar esta tarefa são os períodos em que o cérebro não tem que processar informação sensorial, ou estar atento e vigilante, ou controlar as nossas acções – tal como acontece com as reparações que se podem fazer num barco quando ele está nas docas, fora de água. Dados da investigação também sugerem que o sono é uma altura em que consolidamos aquilo que aprendemos no dia anterior – um processo essencial para o bom funcionamento da memória.

Como se controlam os ritmos?

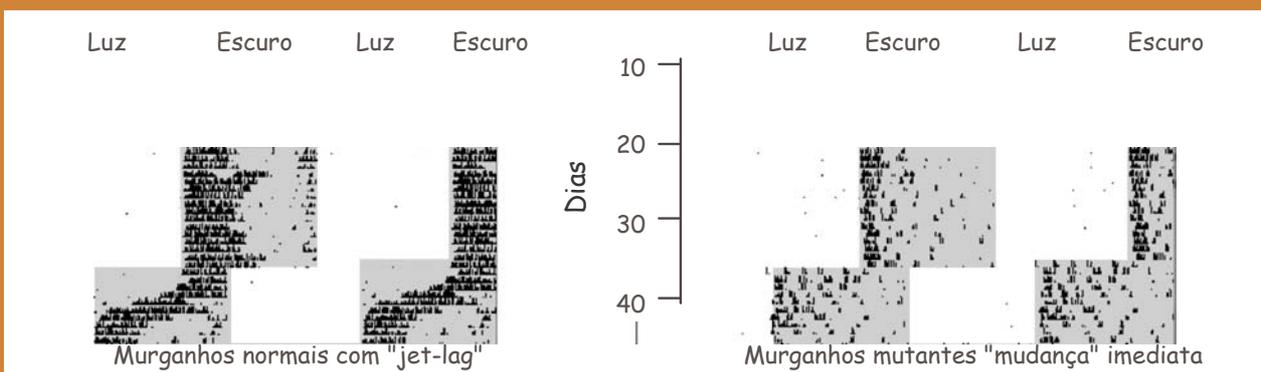
Muito se aprendeu sobre os mecanismos neurais da actividade rítmica, como o sono. Para isto muito contribuiu o registo da actividade de neurónios, em diversas áreas cerebrais, feito durante as transições entre diferentes etapas do sono. Estes estudos revelaram um sistema de activação do tronco cerebral



que envolve vários neuromoduladores, incluindo a adenosina, numa espécie de **reacção molecular em cadeia** que nos leva através das diferentes fases do sono. Existem mecanismos de sincronização das redes neuronais que permitem passar de um estado de sono ao outro.

A neurogenética contribuiu para dar um grande salto em frente na nossa compreensão do sono. Foram identificados vários genes que, tal como as rodas dentadas do relógio, constituem os componentes moleculares dos “marca-passo” (pacemakers) rítmicos. Muitos destes trabalhos foram desenvolvidos em *Drosophila* (mosca da fruta) onde se encontraram dois genes - **per** e **tim** – que produzem proteínas que interagem de modo a regular a sua própria síntese. A síntese de RNA mensageiro e de proteínas destes genes começa bem cedo no dia, há acumulação das proteínas, estas associam-se, e a sua associação faz parar a sua própria síntese. A luz do dia ajuda na degradação das proteínas e o seu nível pode descer até um ponto em que os genes responsáveis pela síntese das proteínas PER e TIM são de novo activados. Este ciclo repete-se e repete-se. Este relógio em mamíferos, como nós próprios, opera de modo espantosamente semelhante ao que acontece nas moscas. Uma vez que os ritmos circadianos são evolutivamente tão antigos, é talvez pouco surpreendente que o mesmo tipo de moléculas controle este relógio em organismos tão diferentes.

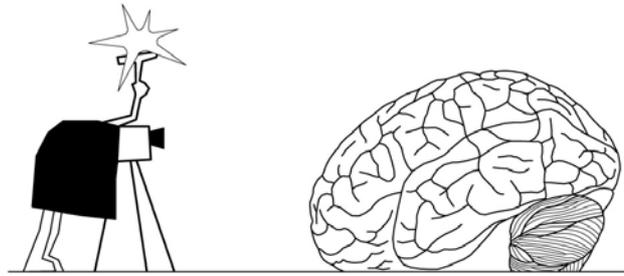
Fronteiras da Ciência



Murganhos sem jet-lag!

Para compreender melhor os mecanismos moleculares dos ritmos circadianos, os neurocientistas modificaram geneticamente alguns murganhos em que inibiram (knockout) genes expressos no núcleo supraquiasmático. Estes murganhos (estirpe VIPR2) vivem bem e apresentam mudanças na actividade entre ciclo nocturno e diurno, como fazem os murganhos normais. Os pontos pretos do gráfico em cima mostram quando os murganhos são activos – um ritmo diário com actividade durante a noite (áreas cinzento). No entanto, quando o tempo em que a luz permanece desligada é prolongado por mais 8 horas (cerca de 25), os murganhos normais têm “jet-lag” demorando alguns dias para mudar o padrão de actividade. Os murganhos “knockout” mudam rapidamente. Este tipo de estudos deveria ajudar-nos a compreender os mecanismos moleculares através dos quais a luz modula os genes que controlam o ritmo circadiano.

Imagiologia Cerebral



Os frenologistas pensavam que podiam compreender o cérebro através da análise da morfologia da superfície do crânio. Isto agora parece bizarro, mas durante séculos a ambição de compreender o funcionamento do cérebro através do exterior fascinou muitos estudiosos. Agora, podemos finalmente realizar esta tarefa fascinante – devido ao advento das técnicas modernas de imagiologia cerebral. Os “scanners” modernos usam diversas estratégias para nos oferecer belas imagens das estruturas nervosas, fluxo de sangue, e metabolismo energético no cérebro, bem como das mudanças na actividade neural que ocorrem quando realizamos diferentes tarefas.

Caminho até às técnicas modernas

Os neurologistas e os neuropsicólogos aprenderam bastante na tentativa de relacionar a estrutura com a função. Estes cientistas correlacionaram imensos estudos de particularidades da mente, ou de comportamentos, com medidas de estruturas cerebrais em análises de autópsias. Foi deste modo que Broca identificou as áreas cerebrais da fala. Esta metodologia deu muitos frutos, mas também se revelou limitada. Por exemplo, a perda de uma função cerebral na sequência de lesão de uma região do cérebro não nos permite concluir que a área lesada é responsável pela função em causa. Por exemplo, uma deficiência pode ocorrer devido à interrupção de ligações com outras áreas cerebrais com que normalmente comunica. Também é possível que áreas cerebrais saudáveis possam adquirir funções normalmente desempenhadas por áreas cerebrais lesadas; este processo é conhecido como plasticidade. Finalmente, é importante referir que poucas lesões patológicas estão confinadas a uma área funcional bem precisa. Por outro lado, pode haver um grande espaço de tempo entre o estudo de um paciente vivo e a análise posterior do seu cérebro.

As técnicas de imagiologia cerebral estrutural começaram a ser desenvolvidas há 30 anos. A evolução recente de métodos de imagiologia funcional, da responsabilidade de médicos-físicos, tem atraído uma atenção particular. Isto permite-nos, literalmente, ver dentro do crânio e consequentemente dentro do cérebro humano – enquanto pensa, aprende ou sonha.



Esquerda: Os benefícios provenientes da venda de discos dos ‘The Beatles’ ajudaram a pagar o desenvolvimento dos primeiros “scanners” cerebrais. Estas e outras máquinas permitiram aos neurocientistas olhar para o cérebro de outra forma.

Direita: Um “scanner” moderno de MRI. A pessoa deita-se numa mesa que se move para o interior de um anel magnético, de modo a realizar um varrimento (scan) que pode durar entre 30 minutos a 1 hora.

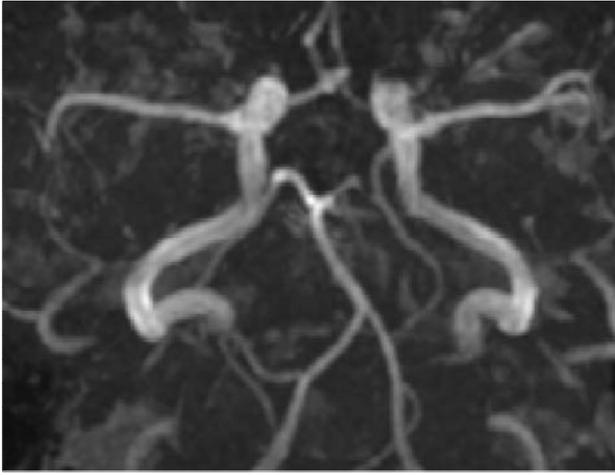
Como tudo funciona

As técnicas de electrofisiologia utilizadas para seguir a actividade neuronal baseiam-se nas mudanças do potencial de membrana que ocorrem em neurónios activados. Técnicas de imagiologia cerebral por varrimento (scanning) baseiam-se nas mudanças do metabolismo energético que ocorrem nos neurónios em actividade.

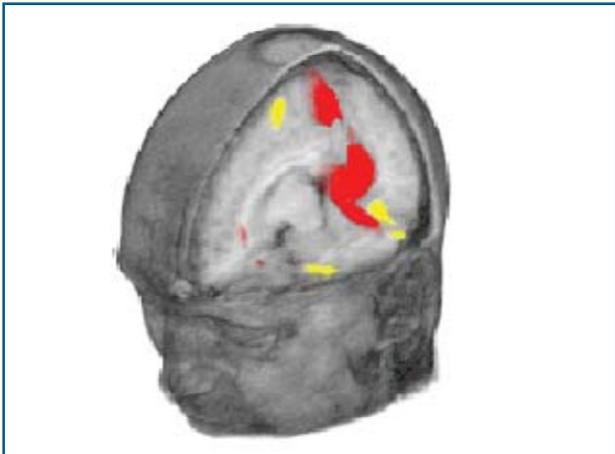
Os gradientes electroquímicos, que fazem mover os iões para dentro e para fora dos neurónios (e que são a base da transmissão sináptica e dos potenciais de acção), requerem energia na sua génese e para a sua manutenção. Esta energia tem origem, sobretudo, na oxidação da glicose. A glicose e o oxigénio são transportados até ao cérebro pela circulação cerebral. Em áreas cerebrais muito activas há um aumento do fluxo sanguíneo - devido à estreita **associação neurovascular**. Este é um processo muito rápido. Os aparelhos mais modernos de neuroimagiologia medem as mudanças locais no fluxo de sangue cerebral e usam esta informação como um indicativo de actividade neural.

A primeira técnica de imagiologia funcional cerebral a ser desenvolvida foi a **Tomografia de Emissão de Positrões (PET)**. Esta técnica envolve a injeção, em seres humanos, de traçadores radioactivos ligados a compostos com interesse biológico (tais como fármacos que se ligam a receptores de neurotransmissores). Os anéis de detecção, colocados à volta da cabeça, registam a posição e a dinâmica temporal das partículas gama emitidas pelo isótopo nuclear à medida que atravessa o cérebro e decai. O PET pode ser usado para produzir mapas da dinâmica local do fluxo sanguíneo cerebral. Estas determinações conduziram à localização das funções sensoriais, motoras e cognitivas no cérebro humano. No entanto, há diversas desvantagens no PET, sendo a principal a necessidade de proceder a injeção de traçadores radioactivos. Isto significa que nem todas as pessoas podem ser sujeitas a imagiologia de PET, incluindo crianças e mulheres com crianças pequenas, e além disso a quantidade de determinações possíveis num “scan” são limitadas.





Imagens de vasos sanguíneos cerebrais. Mudanças no fluxo sanguíneo são usadas como indicador da actividade neural.

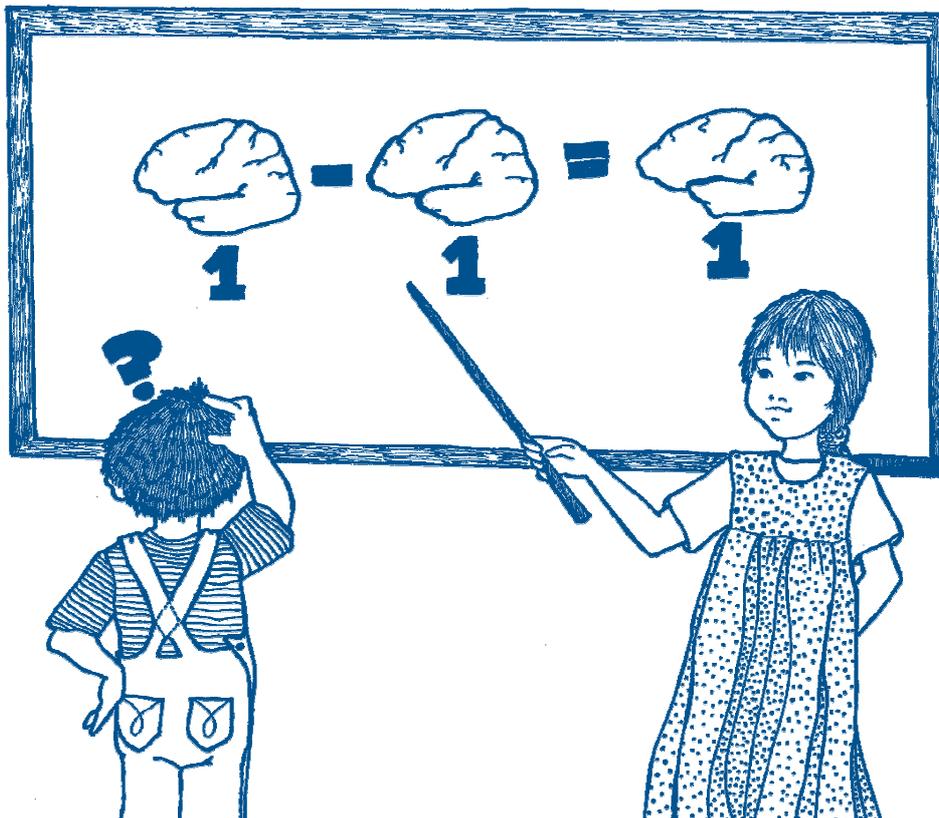


O processamento informático das imagens de PET e MRI mostram com rigor onde ocorrem as alterações no fluxo sanguíneo cerebral.

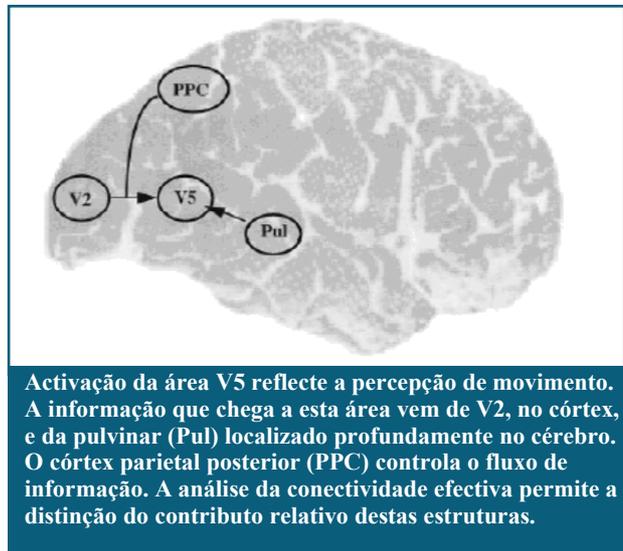
Uma outra técnica recentemente desenvolvida, a **Imagiologia de Ressonância Magnética (MRI)**, não é invasiva e não requer compostos radioactivos. Estas características permitem o seu uso em pessoas de todas as idades. O MRI permite a obtenção de imagens das estruturas cerebrais com elevado detalhe. Um desenvolvimento recente, designado **Imagiologia de Tensores de Difusão (DTI)** permite a obtenção de imagens das fibras da matéria branca que interligam as diferentes regiões cerebrais. Uma das aplicações mais excitantes da tecnologia de MRI consiste na obtenção de imagens da função cerebral - aplicação designada **Imagiologia de Ressonância Magnética Funcional (fMRI)**. Esta técnica baseia-se na diferença entre as propriedades magnéticas da oxihemoglobina e da desoxihemoglobina no sangue (assim, o sinal de fMRI designa-se "**Sinal Dependente do Nível de Oxigenação Sanguínea -BOLD**"). À medida que o aumento da actividade neuronal leva a movimento de iões, que por sua vez activam as bombas iónicas dependentes de energia, ocorre um aumento no metabolismo energético e no consumo de oxigénio. Este efeito leva ao aumento no conteúdo de desoxihemoglobina e um abaixamento no sinal magnético. No entanto, ao aumento do consumo de oxigénio segue-se, em poucos segundos, um aumento no fluxo sanguíneo local. O aumento no fluxo sanguíneo cerebral excede o aumento no consumo de oxigénio, havendo consequentemente um aumento relativo na quantidade de oxihemoglobina e na amplitude do sinal. O mecanismo exacto que está na base do aumento do fluxo sanguíneo cerebral ainda não está bem esclarecido, havendo no entanto evidências recentes indicando que este processo depende de sinalização por neurotransmissores.

Pôr o cérebro em uso

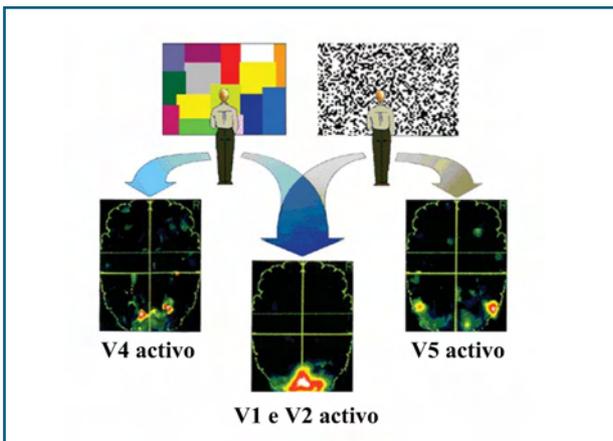
Conseguirá provavelmente fazer bastante bem operações de subtracção de números. Mas terá alguma vez tentado subtrair cérebros? Não admira que o menino pareça confuso (desenho). A subtracção de imagens em 2 e 3 dimensões é uma operação crítica para a análise de dados. A maioria dos estudos de fMRI envolve quantificação de sinais de BOLD, enquanto as pessoas desempenham tarefas controladas. Durante o "scan" as pessoas deitam-se na abertura do magnete, e as suas respostas aos estímulos são registadas. Existe uma grande diversidade de estímulos que podem ser apresentados - visualmente através da projecção em ecrãs, ou auditivos através de auscultadores. Assim, é possível examinar fenómenos que estão escondidos tais como



percepção, aprendizagem, recordação, pensamento ou planeamento. Muitas vezes duas tarefas muito semelhantes são planeadas para serem executadas em sequência imediata. A ideia é que a primeira tarefa deve envolver processos cerebrais em que o experimentador está interessado, não sendo o caso da segunda. As imagens cerebrais, assim obtidas, são subtraídas umas às outras de modo a obter uma imagem “pixelada” 2D das mudanças na actividade cerebral. Estas imagens são justapostas pelo computador de modo a realizar subtracção efectiva da imagem na 3ª dimensão (consultar página anterior). Mesmo períodos muito curtos de pensamentos ou eventos cerebrais (mesmo só com um ou dois segundos de duração) podem ser medidos. Métodos sofisticados de análise de dados são usados para testar como é que as modificações de sinal durante o desempenho da tarefa são estatisticamente significativas. Uma metodologia de análise bastante utilizada, e que ajudou a normalizar o processamento dos dados de imagiologia, é



Activação da área V5 reflecte a percepção de movimento. A informação que chega a esta área vem de V2, no córtex, e da pulvinar (Pul) localizado profundamente no cérebro. O córtex parietal posterior (PPC) controla o fluxo de informação. A análise da conectividade efectiva permite a distinção do contributo relativo destas estruturas.



Podem-se mostrar imagens a uma pessoa colocada num “scanner”. Estas imagens activam as áreas do córtex visual primário, V1 e V2. Técnicas de subtracção revelaram que o processamento da cor (esquerda) ocorre na área V4, e o processamento do movimento (movimento aleatório de pontos num ecrã – direita) activa V5.

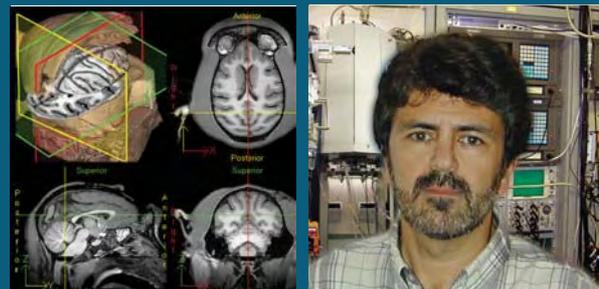
designada “mapeamento estatístico paramétrico” (SPM). Os mapas de SPM aparecem muitas vezes coloridos, com um amarelo vivo em áreas muito activas e cor azul ou preta para áreas menos activas.

Os cientistas que se dedicam à imagiologia cerebral referem-se às áreas que “se iluminam” quando são activadas por determinadas funções. Quando uma pessoa olha para um painel com padrão que varia constantemente, verifica-se que há uma activação substancial do córtex visual primário. O uso de padrões de cor e movimento variável, bem como o uso de outros estímulos inteligentemente desenhados para activar diferentes áreas do sistema visual, permitiu-nos obter uma grande quantidade de informação sobre a organização do sistema visual humano. A mesma estratégia foi utilizada na investigação de outras modalidades sensoriais. Esta compartimentação do pensamento também contribuiu para se identificar as áreas cerebrais envolvidas na distinção de componentes da leitura – tais como a transformação das palavras visuais num código fonológico, o agrupamento de fonemas em palavras completas, a descodificação do sentido das palavras, e assim por diante. O processo de aprendizagem também foi investigado. Estes trabalhos incluem projectos dedicados a entender a antecipação e a percepção da dor, e a identificação das respectivas áreas cerebrais envolvidas.

No entanto, apesar dos avanços várias foram as surpresas que foram surgindo. Um dos primeiros exemplos foi a surpreendente incapacidade de observar o lobo temporal médio

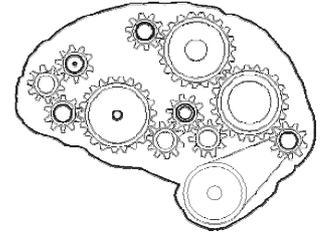
“iluminar-se” no processamento de tarefas de memória de longa duração. No entanto, novos paradigmas de teste – incluindo o uso de realidade virtual – conseguem revelar a sua actividade no processamento da memória, em acção conjunta com outras áreas como o córtex pré-frontal e o *Pre-Cuneum*. Em conjunto com outras descobertas obtidas com imagiologia e neuropsicologia, a grande diversidade de áreas cerebrais envolvidas nestes processos contribuiu para a revisão do nosso conhecimento dos sistemas cerebrais da memória. Os últimos tempos também têm assistido ao desenvolvimento de novas técnicas matemáticas, para compreender como é que a actividade neural de várias áreas cerebrais interagem e se correlacionam no desempenho de tarefas complexas – **conectividade efectiva**. Estas determinações permitem-nos apreciar como as áreas cerebrais trabalham em equipa, e não simplesmente como pontos de actividade isolados e independentes. Existe a esperança que estas técnicas, com ajuda extra de novos magnetes mais potentes, capazes de fornecerem imagens mais detalhadas, nos dêem informação sobre a dinâmica das redes neuronais em funcionamento integrado. Assim, mais facilmente se poderão esclarecer os processos de controlo da percepção, pensamento e acção.

Fronteiras da Ciência



Nikos Logothetis é um jovem investigador que tem dado grande contribuição para compreender a relação entre a actividade dos neurónios no cérebro e os sinais observados em experiências de imagiologia cerebral. Experiências recentes que combinam registo eléctrico com fMRI mostraram uma melhor correlação entre a actividade sináptica e os sinais BOLD, do que a correlação com os disparos de potencial de acção. Os sinais BOLD são um indicador mais fiável do processamento sináptico numa região cerebral do que os potenciais de acção. Este dado fornece implicações importantes para a interpretação dos sinais BOLD, no que diz respeito à localização e função.

Redes Neuronais e Cérebros Artificiais



O cérebro é um órgão especialmente complexo. Os seus neurónios, vasos sanguíneos e ventrículos cheios de líquido são constituídos por membranas lipídicas, proteínas e grande quantidade de água. Podes deformar o cérebro com um dedo, cortá-lo com um micrótopo, inserir eléctrodos nos seus neurónios e ver o sangue circular nos seus vasos. O estudo do cérebro está firmemente ancorado na biologia e na medicina. No entanto, há mais maneiras de estudar o cérebro incluindo algumas que têm atraído a atenção de matemáticos, físicos, engenheiros e informáticos. Estes cientistas pensam no cérebro através de equações, desenvolvendo modelos em computador e até construção de modelos que imitam os neurónios no interior das nossas cabeças.

Os cérebros são altamente adaptáveis. Podem descodificar um discurso que lhes é completamente estranho. São também tolerantes quando as coisas correm mal. Normalmente, funcionam bastante bem durante uma vida inteira, havendo sempre células a morrer, e mesmo em idade avançada são capazes de continuar a aprender novos truques. Os robôs que se constroem hoje em dia são já bastante bons a desempenhar o conjunto limitado de tarefas para que foram concebidos, tais como construir uma porção de um carro, mas são muito menos tolerantes quando as coisas correm mal.

Os cérebros são formados por **redes neuronais** altamente interligadas. Os neurónios que as constituem necessitam de energia e as redes necessitam de espaço. O nosso cérebro contém cerca de 100 mil milhões (10^{11}) de neurónios, 3,2 milhões de quilómetros de “fios”, mil biliões (10^{15}) de ligações, tudo empacotado num volume de 1,5 litros, mas pesando somente 1,5 Kg e consumindo apenas 10 watts. Se tentássemos construir um cérebro assim, usando “chips” de silício, consumiria cerca de 10 megawatts, isto é, a energia necessária para alimentar uma cidade. Para ainda piorar as coisas, o calor produzido por um cérebro de silício faria com que ele simplesmente derretesse! O grande desafio está em descobrir como os cérebros são tão económicos e como funcionam tão eficientemente, e usar princípios análogos para construir máquinas que funcionem de modo semelhante aos cérebros naturais.

O cérebro tem 100 000 000 000 de neurónios e 3 200 000 quilómetros de fios, com 1 000 000 000 000 000 de ligações sinápticas, tudo empacotado em 1,5 litros e pesando 1,5 kg. Apesar disto só consome a energia eléctrica correspondente a uma luz nocturna de presença!



Circuitos cerebrais em silício

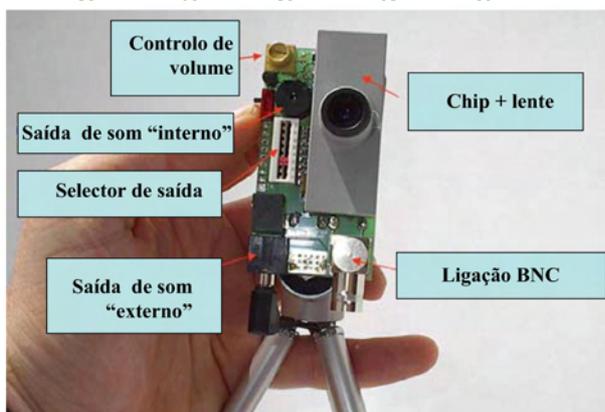
O custo energético associado à transmissão de sinais – de um neurónio ao outro – foi provavelmente um dos principais factores que conduziu a evolução natural dos cérebros. Cerca de 50-80% do consumo total de energia do cérebro é usado nos potenciais de acção, ao longo das fibras nervosas, e na transmissão sináptica. O resto é usado em construção e manutenção. Isto é tão válido para o cérebro de uma abelha como para o nosso cérebro. No entanto, comparando com a velocidade dos computadores digitais, a velocidade dos impulsos nervosos é bastante lenta – somente alguns metros por segundo. Num processador em série, como num computador digital, isto tornaria a vida impossível. Os cérebros biológicos são constituídos por redes predominantemente paralelas. Assim, a maioria dos neurónios está ligada a milhares de outros neurónios. Para conseguir isto, o cérebro tira partido do seu volume tridimensional, de modo a dobrar as camadas de células para aumentar a superfície e organizar os elementos de comunicação através de feixes de fibras. Em contraste, as ligações em neurónios de silício são possíveis em número reduzido e limitadas pela natureza bidimensional dos “chips” e das placas electrónicas. Assim, contrariamente ao que aconteceu com o cérebro, a comunicação directa entre neurónios de silício é restrita e altamente condicionada. No entanto, é possível explorar a elevada velocidade de condução da electrónica convencional tornando multiplexados os impulsos dos neurónios de silício – um processo de condução sucessiva de diferentes mensagens através do mesmo fio. Deste modo, os engenheiros que desenvolvem componentes electrónicos em silício podem usar estas propriedades para competir com a eficiência das ligações das redes biológicas.

Os engenheiros que se inspiram em estruturas nervosas adoptaram uma estratégia biológica recorrendo ao uso de códigos **analógicos** em vez de **digitais**, de modo a reduzir potência mas aumentar velocidade. Carver Mead, um dos ‘gurus’ de Silicon Valley na Califórnia, inventou o termo ‘engenharia neuromórfica’ para descrever a adopção e aplicação da neurobiologia na tecnologia. Em vez dos códigos digitais “0” e “1”, os circuitos analógicos codificam em variações contínuas de voltagem, tal como fazem os neurónios abaixo do potencial limiar (capítulo 3). Os cálculos podem assim ser feitos em poucas etapas porque se explora convenientemente a estrutura física básica das placas de silício. A computação analógica produz assim, de modo simples, funções de cálculo básico: adição, subtração, exponenciação e integração, sendo todas estas operações muito complicadas em máquinas digitais. Quando os neurónios – quer biológicos quer de silício – processam sinais é “decidem” respostas, fazem-no transmitindo impulsos através dos axónios, de modo a comunicarem a resposta aos neurónios alvo a que se ligam. Porque o código de picos é energeticamente caro, a eficiência da codificação maximiza a quantidade de informação representada num padrão de picos através da redução da **redundância**. A eficiência energética também aumenta com o uso do menor número possível de neurónios. Isto é designado **código disperso** e constitui outro princípio de planeamento para que os engenheiros possam construir redes neuronais artificiais.

Retinas de silício

Foi construída uma versão artificial bastante simples de uma rede biológica, consistindo numa retina de silício que capta a luz e adapta a sua saída às condições de luminosidade. Esta construção está ligada a dois “neurónios de silício” que, à semelhança dos neurónios reais do córtex visual, desempenham a tarefa de extrair informação relativa aos ângulos entre linhas e às fronteiras de contraste na imagem retiniana.

Os neurónios deste protótipo designam-se por “**neurónios de integração e disparo**”, sendo bastante usados pelos engenheiros neuromórficos. Foi-lhe dado este nome porque têm a capacidade de calcular a soma ponderada dos sinais recebidos, codificados sob a forma de voltagem que chega às sinapses. Só disparam uma resposta, sob a forma de potencial de acção, quando a soma ponderada atinge um limiar de referência. Os “neurónios de silício” são formados por transístores que operam em gamas de voltagem não-saturadas. Este é um princípio distinto dos transístores que operam em sistemas digitais convencionais, que funcionam como interruptores activos em gamas de voltagem saturadas. Operando em voltagens não-saturadas aproximam-se mais do funcionamento das membranas celulares dos neurónios reais. Transístores adicionais fornecem condutância activa capaz de imitar temporalmente a voltagem e o fluxo de corrente que ocorre em canais iónicos reais. Este sistema visual em miniatura constitui um protótipo para o desenvolvimento de sistemas visuais artificiais muito mais elaborados. Mas, mesmo nesta fase, ilustra claramente como é que sinais cheios de ruído, que se registam no mundo real, podem ser processados rapidamente de modo a produzir respostas e decisões simples. Pode fazer aquilo para que é projectado – por exemplo, diz qual é a orientação de uma linha numa dada cena. Os neurocientistas já usam estes sistemas visuais artificiais de silício para testar equipamentos e para treinar estudantes. A coisa mais importante sobre redes artificiais é a sua capacidade de operar no mundo real, em tempo real e usando muito pouca energia.



Uma lente de câmara é colocada à frente da retina de silício.

Redes neuronais artificiais

As redes neuronais artificiais (ANNs) são muitas vezes usadas para investigar processos de aprendizagem e de memória. Normalmente são programadas em computadores digitais convencionais, e consistem em unidades processadoras simples intensamente ligadas em rede, em estruturas paralelas, e em série. O tipo mais simples de ANN é um associador directo, com camadas de unidades interligadas de entrada e de saída. É possível codificar memória associativa através da modificação da força das ligações entre as camadas, de modo a que quando um certo padrão é apresentado à entrada da rede o padrão de informação armazenado que lhe está associado é extraído e fornecido na saída da rede (ver **Caixa de Puzzles Matemáticos** na página seguinte). Uma ANN mais complexa corresponde a uma **rede neuronal recorrente**. Estas redes consistem em camadas simples em que cada unidade é interligada a todas as outras, e todas as unidades funcionam simultaneamente como unidades de entrada e de saída de informação. Pode soar um pouco estranho, mas este desenho permite à rede armazenar padrões em vez de armazenar simplesmente pares de elementos entrada-saída. A descodificação deste tipo de **redes auto-associativas** é conseguida através da procura de padrões armazenados. Foi demonstrado que para uma rede de 1000 unidades, cerca de 150 padrões podem ser extraídos antes que os erros nos padrões extraídos se tornem demasiado grandes.

As semelhanças entre as ANNs e os cérebros residem nos processos de armazenamento e processamento da informação. Assim, o “conhecimento” processado por ambos reside nas próprias redes. Não possuem estruturas separadas para armazenamento da memória, como acontece nos computadores digitais em que os processadores aritméticos e o armazenamento de memórias estão separados. Em vez disso, possuem **processos de armazenamento endereçáveis por conteúdo**. Numa ANN, a informação é armazenada “nos pesos das ligações”, num processo análogo ao que ocorre nas sinapses durante o processo de aprendizagem. Além disso, as ANNs não são programadas para executar um procedimento predefinido. Cada “neurónio” está em “silêncio” e responde simplesmente à soma ponderada dos sinais que recebe nas suas entradas. Apesar disto, podem ser treinados para fazer coisas inteligentes. As regras da aprendizagem que são usadas no treino das redes modificam a força (o peso) das ligações entre neurónios. Uma regra muito usada consiste na comparação da saída da rede, para uma dada entrada, com a saída de referência desejada para essa mesma entrada. Qualquer “erro” na comparação é usado para ajustar o peso das ligações, aproximando o valor de saída ao valor ideal. A rede reduz gradualmente o sinal de erro até valores próximos do mínimo. Este processo funciona – mas é lento.

Os erros são importantes – não há aprendizagem possível se a rede não apresentar algum erro. Esta é uma característica da aprendizagem que pode ser sobreavaliada. Redes que não cometem erros, quando são sobre-treinadas, poderão adaptar-se e passar a responder somente a um tipo de estímulo – aquele para que foram treinadas. Estas redes são metaforicamente chamadas “**grandmothered**” – uma referência às míticas “células da avó” que só são activadas no nosso cérebro quando vemos a nossa avó e nunca se podem enganar. Isto não é muito útil em aplicações ao mundo real porque tudo o que necessitaríamos de aprender exigiria uma rede independente. Pelo contrário, a elegância das ANNs reside na sua capacidade de generalizar o processamento mesmo para padrões de entrada a que nunca foram expostas a treino. Detectam correlações, captam associações e descobrem regularidades nos padrões. E são imperfeitas – tolerantes tal como os cérebros reais. Podem ainda recordar um padrão armazenado, mesmo quando o sinal de entrada é ruidoso ou incompleto. Estas propriedades são muito importantes para os cérebros biológicos, e as ANNs também realizam estas tarefas.

O paradoxo da tecnologia computacional moderna

O paradoxo das ANNs actuais é que são matematicamente simuladas em computadores digitais. Isto torna a sua aplicação prática muito mais limitada, uma vez que a simulação é demorada e assim as ANNs não conseguem operar em tempo real. As ANNs podem parecer adequadas ao uso na condução automóvel, ou para pilotar um avião, pois são robustas a lidar com o ruído de sinais e continuam a operar mesmo quando algumas unidades de rede deixam de funcionar. No entanto, os sistemas periciais que são usados nos pilotos automáticos são programados em computadores digitais com software determinístico convencional e, por razões de segurança, precisam sempre de sistema adicionais de reserva (“backup”). Quando as coisas correm mesmo mal com o avião estes sistemas não conseguem resolver os problemas, e aí o piloto humano tem que entrar em acção. No presente, os algoritmos usados para treinar as ANNs são demasiado lentos para estas emergências. Se os “neurónios de silício” pudessem aprender, coisa que ainda não fazem, então muitos destes problemas estariam resolvidos. À medida que formos descobrindo mais sobre o modo de funcionamento dos cérebros iremos estar mais aptos a construir redes neuronais mais sofisticadas, que poderão ter um desempenho mais próximo do cérebro biológico.



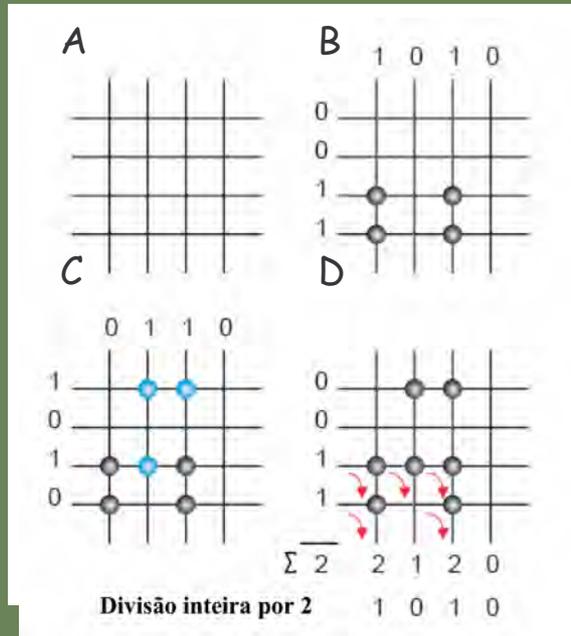
NOMAD é um progenitor das futuras máquinas pensadoras irrequieto e cheio de ideias. Mede 60 cm de altura, tem um tronco de forma cilíndrica, tem “olhos”, “ouvidos”, “braços com pinças” e outros sensores que ajudam à navegação. O que faz NOMAD diferente da maioria dos robôs é que opera em instrução ou regras codificadas. Em vez disso, contém um cérebro simulado num computador, com 10 000 células cerebrais e mais de um milhão de ligações entre elas, permitindo perceber o ambiente e reagir sobre ele. Pode lidar com novas situações e aprender com os seus erros à medida que se move num ambiente com pequenos cubos pintados. Alguns dos cubos contém riscas e condutividade eléctrica, tornando-os “gostosos”. Outros cubos têm pontos e não conduzem electricidade, sendo menos “gostosos”. Quando procura cubos “gostosos” com os seus sensores eléctricos, o NOMAD aprende a evitar os cubos com pontos e ir direito aos cubos com riscas.



Caixa de Puzzle Matemático

Distribuição da memória pesquisável por conteúdos

Imagine um conjunto de fios organizados horizontalmente, intersectando-se com 4 fios verticais, contendo interruptores nos locais de intersecção (painel A). Esta matriz constitui um elemento de memória. A informação é aqui processada sob a forma de números binários, tais como 0011 e 1010, e os interruptores são programados de modo a accionarem sempre que o número 1 encontra outro 1 (B e C a azul). Assim, armazena o emparelhamento destes números. A matriz pode ainda armazenar outros números sobre o primeiro par, tais como 1010 e 0110. No estado final da matriz ela terá 7 interruptores tal como representado em C. Se de seguida apresentar novamente o primeiro número –0011- ao estado final da matriz e fizer com que haja indução de corrente nos fios verticais sempre que um interruptor está ligado (D), terminará com corrente proveniente dos fios verticais no fundo correspondente ao número 2120. Este não é o número que foi primeiro emparelhado com 0011. No entanto, se dividir 2120 pelo número total de “números 1” no número usado na pista de recordação (0+0+1+1 que é igual a 2) usando divisão inteira (em que esquece os restos da divisão), terminará com 1010. Assim, a matriz “lembrou” que 0011 emparelha com 1010 ainda que outra mensagem tenha sido armazenada sobre a primeira. Também poderá validar estes elementos com o segundo par de números.



Este é o tipo de memória com localização específica – tal como num PC. A informação é distribuída através da rede, armazenada como alteração na força sináptica, e assim pode ser recordada tendo o seu conteúdo como referência. O principal problema é que este tipo de memória satura muito rapidamente, em particular quando só há 4 fios. No entanto, com 1000 pares de fios, uma matriz pode armazenar grande quantidade de pares de mensagens sobrepostas, sem demasiada interferência.

Quando as Coisas Correm Mal

O cérebro é um órgão delicado. Os acidentes podem provocar traumatismo craniano e o cérebro pode ficar doente, deixando de funcionar normalmente. As doenças do cérebro podem provocar uma enorme variedade de sintomas, e, muitas vezes, ainda não compreendemos o que corre mal. A abordagem das doenças do cérebro requer as competências clínicas da neurologia e da psiquiatria bem como ensaios biomédicos sofisticados e imagiologia cerebral. A investigação das doenças do cérebro tira partido de um vasto leque de especialidades. Algumas doenças como a epilepsia e a depressão são bastante comuns – mesmo em crianças e em adolescentes. Outras são bem menos comuns, tais como a esquizofrenia. Existem ainda doenças altamente incapacitantes que são frequentes em idade avançada, tal como a doença de Alzheimer. Algumas têm uma componente genética muito forte. Nestes casos, levantam-se dúvidas sobre o interesse em informar os portadores de mutações que poderão ter grande probabilidade de desenvolver estas doenças.

Comunicação Descontrolada – Epilepsia

Durante uma crise epiléptica, o doente perde a consciência e pode cair ao chão, torna-se rígido e tem convulsões. Quando voltam à consciência, os epilépticos podem descobrir que morderam a língua ou que urinaram. De seguida, podem ficar confusos ou sonolentos. Há muitas crianças afectadas por esta doença, mas podem deixar de ter ataques depois de crescerem. No entanto, infelizmente para alguns as crises epilépticas podem ocorrer todas as semanas ou até todos os dias.

O que se passa de errado? Durante as crises há um aumento do disparo de potenciais de acção dos neurónios, a que se segue um período de excitabilidade reduzida. Este processo cíclico é modulado por neurotransmissores inibitórios (GABA) e excitatórios (glutamato). Quando a redução da excitabilidade é incompleta, as crises podem ser desencadeadas pela mobilização descontrolada de neurónios vizinhos. Esta mobilização pode ser localizada (causando uma crise parcial), ou espalhar-se a todo o córtex (uma crise generalizada). No decurso de uma **crise generalizada**, o ritmo alfa normal do electroencefalograma (EEG) é substituído por ondas largas, lentas e sincronizadas de actividade eléctrica nos dois hemisférios cerebrais (ver registo de fundo).

As crises isoladas são razoavelmente comuns, mas as crises recorrentes – epilepsia – são menos frequentes, mas causadoras de mais complicações. As suas causas imediatas ainda são pouco conhecidas. Pessoas com epilepsia podem ter ataques desencadeados por cansaço, falta de refeições, pouco açúcar no sangue, álcool, ou por ver monitores de televisão com imagens muito trémulas. As pessoas sensíveis têm que ter cuidado especial nestas condições.

A imagem de fundo mostra um EEG durante uma crise epiléptica

A investigação em neurociências resultou em dois avanços de grande importância para os doentes com epilepsia. Primeiro, graças à nossa compreensão crescente dos mecanismos envolvidos na neurotransmissão excitatória, podemos agora desenhar fármacos que inibem eficientemente a actividade cerebral anormal durante as crises, sem afectar o funcionamento normal do cérebro. Os fármacos antigos actuavam quase como sedativos generalizados, enquanto que os modernos actuam de modo muito selectivo. Em segundo, os avanços na qualidade da imagiologia cerebral permitem a detecção muito precisa da origem das crises epilépticas, o que é especialmente importante para as pessoas que têm formas de epilepsia mais incapacitantes. Assim, torna-se possível aos neurocirurgiões remover estas porções de tecido doente, contribuindo para reduzir a frequência das crises e reduzir o risco destas se propagarem para porções do tecido cerebral não afectadas. A abordagem cirúrgica do tratamento da epilepsia pode ser vista como bastante drástica, mas é surpreendentemente eficiente.

Dor de Cabeça e Enxaqueca

Nalgum momento da sua vida, a maioria das pessoas terá sofrido de **dor de cabeça**. Normalmente, é provocada por tensão muscular e não levanta qualquer preocupação. Muito ocasionalmente – especialmente quando a dor de cabeça é muito repentina, ou é acompanhada de rubor na pele ou de vômitos – pode haver uma causa mais séria. Nestas condições, a dor não tem origem no cérebro mas na **deformação ou irritação** das meninges – o revestimento do cérebro.

Uma causa comum de dor de cabeça é a enxaqueca. As pessoas sentem-se doentes, e desconfortáveis na presença de sons altos ou de luzes muito intensas. Estas pessoas podem sentir uma aura de enxaqueca que consiste na percepção de flashes de luzes ou de linhas fragmentadas. Em geral, a aura precede a dor de



cabeça. Parece provável que a enxaqueca se inicie nas partes do cérebro responsáveis por processar as sensações de dor desencadeadas pelos vasos sanguíneos cerebrais. A imagiologia do cérebro revela um aumento da actividade nestas regiões quando se inicia uma enxaqueca. Em resposta, há um aumento local do fluxo sanguíneo (que contribui para gerar sintomas como a percepção de luzes

em flash), sendo seguido pela redução do fluxo de sangue (que se reflecte por um enfraquecimento).

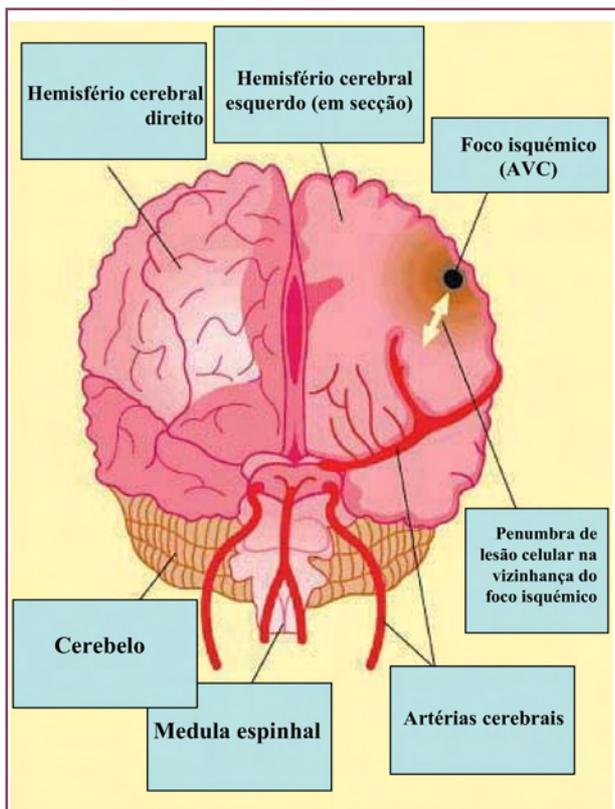
Na última década houve grandes avanços no tratamento dos ataques de enxaqueca, que se deveram, em parte, a um melhor

conhecimento dos receptores de **serotonina (5-HT)**. Foi descoberta uma nova classe de fármacos que activa um sub-grupo particular de receptores de serotonina. Estes fármacos – **triptanos** – são muito eficientes em bloquear a progressão das enxaquecas. Este é um dos vários exemplos em que se comprova que a investigação em neurociências contribuiu determinadamente para melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas por todo o mundo.

Falta de energia - Acidentes Vasculares Cerebrais

Quando uma pessoa desenvolve repentinamente uma incapacidade num dos lados do corpo, há elevada probabilidade de ter ocorrido um acidente vascular cerebral (AVC) no lado oposto do cérebro. Equilíbrio, sentidos ou linguagem também podem ser afectados. Algumas vezes estas disfunções melhoram com o passar do tempo, até à recuperação da aparente normalidade, mas os AVCs podem também ser uma causa comum de morte e incapacidade. Os AVCs ocorrem em grande diversidade de formas e tamanhos e as suas consequências dependem muito da parte do cérebro afectada.

Os principais problemas que ocorrem têm a ver com a interrupção do **fornecimento energético** que o cérebro necessita para funcionar. Os neurónios e as células da glia necessitam de energia para trabalhar e para sobreviver. Esta energia é fornecida através dos quatro vasos sanguíneos principais que irrigam o cérebro. A energia corrente das células é fornecida pelo **ATP**, que é formado nas células através do oxigénio e dos hidratos de carbono (sendo o principal a glicose) que são transportados para o cérebro pelo sangue. Esta energia (ver capítulos 2 e 3) é necessária para



Esquema mostrando um foco isquémico devido a acidente vascular cerebral e a sua região de penumbra em risco de desenvolver lesão.

permitir o correcto fluxo de cargas iónicas que é a base da actividade eléctrica dos neurónios. Cerca de dois terços da energia de um neurónio é usada para fazer funcionar uma enzima chamada Sódio/Potássio - ATPase que é responsável por manter os gradientes de sódio e de potássio, depois de ter ocorrido o potencial de acção. Nos **ataques isquémicos transitórios**, há falta de fluxo sanguíneo numa parte do cérebro que fica deficiente em ATP. Nestas condições os neurónios não podem recarregar os gradientes iónicos e deixam de poder conduzir potenciais de acção. Se, por exemplo, for interrompido o fluxo sanguíneo no córtex motor do hemisfério esquerdo, pode haver paralisia do braço e da perna direita. Quando a obstrução dos vasos passa rapidamente os neurónios podem produzir novamente ATP, recarregar as membranas e a sua função. Felizmente, normalmente os ataques isquémicos transitórios não provocam lesões permanentes.

Um AVC é algo mais sério. Se o fornecimento sanguíneo é interrompido por um período de tempo prolongado, pode ocorrer lesão irreversível. Na ausência de ATP, as células não podem manter a homeostase e podem inchar e até rebentar. Os neurónios podem assim despolarizar espontaneamente, e libertar neurotransmissores potencialmente tóxicos, incluindo o glutamato. Nestas condições, também as células da glia, que normalmente retiram o excesso de glutamato através de bombas dependentes de ATP, deixam de funcionar. Na ausência de energia a vida das células cerebrais torna-se muito precária.

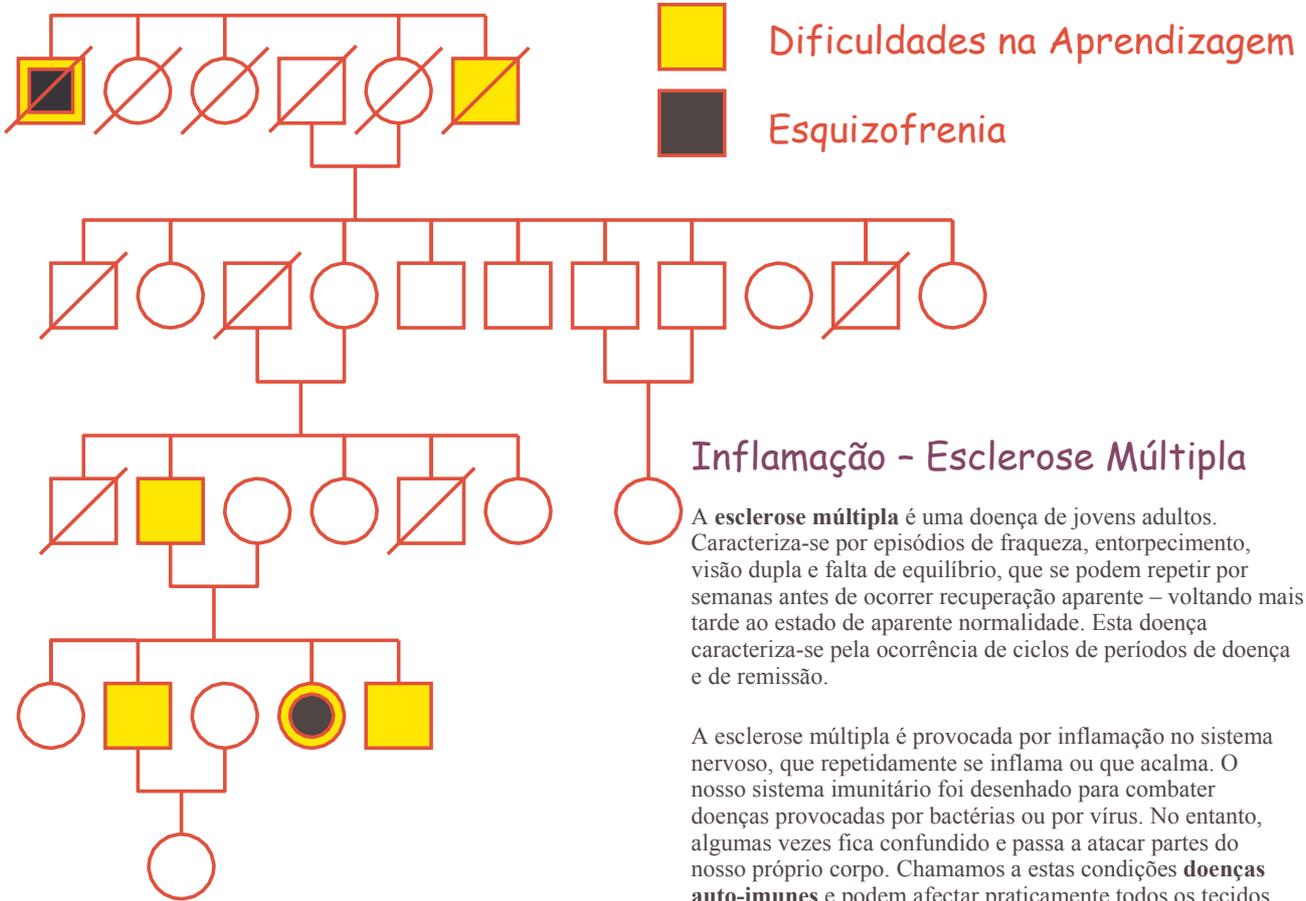
O estudo pormenorizado dos acontecimentos durante um AVC permitiu aos neurocientistas desenvolver novas estratégias terapêuticas. A maioria dos AVCs é provocada por coágulos sanguíneos que bloqueiam os vasos. Para estes casos, o tratamento com um anticoagulante como o **ativador de plasminogénio tecidual** pode dissolver o coágulo e restabelecer o fluxo sanguíneo. Se administrado suficientemente depressa, o ativador de plasminogénio tecidual pode ter efeitos muito significativos. Infelizmente, a administração muito rápida deste fármaco a um doente que sofreu um AVC não é algo simples, pois na maioria dos casos os familiares da vítima não percebem exactamente o que se passou com a pessoa.

Outra estratégia de tratamento dos AVCs tira partido de uma classe de fármacos que bloqueia as acções de neurotransmissores, como o glutamato, que se acumulam em níveis tóxicos após a ocorrência de AVC. Estes fármacos bloqueiam os receptores de glutamato ou as vias de sinalização intracelular desencadeadas pelo glutamato. Muitos fármacos com estas características encontram-se em desenvolvimento laboratorial. Infelizmente ainda nenhum teve grande sucesso no tratamento dos AVCs.

Doenças genéticas

Os médicos têm diagnosticado as doenças cerebrais de acordo com a área cerebral afectada. Em muitos casos, o nome da doença tem um nome descritivo do que acontece de errado na região do cérebro afectada, e toma designações de origem latina ou grega, tal como “apraxia parietal”. A grande explosão da genética nos últimos dez anos mudou completamente as coisas. Para muitas doenças hereditárias, as antigas descrições não são válidas pois o problema tem outra origem.

Algumas pessoas herdaram um problema que causa disfunção no controlo fino dos movimentos, fazendo surgir instabilidade na postura, com a idade. Esta doença é a **ataxia espinocerebelosa** – um nome que reflecte a nomenclatura histórica da doença – sabemos agora qual é exactamente o problema genético que está na sua base. Muitas outras doenças podem agora ser classificadas de acordo com a sua causa. O teste genético de diagnóstico de pacientes suspeitos de ataxia espinocerebelosa e de outras patologias hereditárias é agora um procedimento rotineiro. O diagnóstico é agora mais rigoroso e pode ser feito muito mais rapidamente do que antigamente.



Árvore genealógica mostrando as gerações de uma família com tendência a ter casos de dificuldade na aprendizagem e casos de esquizofrenia. Note como estas condições podem por vezes não aparecer numa geração.

A **doença de Huntington** é uma doença neurodegenerativa acompanhada por dificuldades na coordenação dos movimentos e ocorrência de movimentos involuntários do corpo – o nome desta doença é o nome do primeiro médico que a descreveu. Deve-se inteiramente a uma mutação com repetição de sequências, num dos maiores genes do genoma humano, designado **huntingtina**. Algumas formas precoces de **doença de Parkinson** (uma doença que causa lentidão, rigidez, tremor e falta de firmeza) são devidas a problemas nos genes que codificam para a **parkina**. Os testes de genética, além de contribuírem para o diagnóstico, podem ser úteis para alertar outros membros da família para o risco de virem a desenvolver doenças, ou de as transmitirem aos seus filhos.

No entanto, apesar da revolução genética ter mudado muito as capacidades de intervenção dos médicos sobre as doenças do sistema nervoso, ainda só estamos no início desta grande viagem de descoberta. O mesmo defeito genético pode causar doenças distintas em pessoas diferentes, e defeitos genéticos distintos podem causar doenças muito semelhantes. A compreensão daquilo que define estas diferenças, e como a nossa constituição genética interage com o mundo, é um dos maiores desafios da era da genómica em que vivemos.

Ponto de discussão
Se descobrisse que tinha risco de desenvolver uma doença genética, quereria ter a certeza de que isso iria acontecer? Seria correcto identificar o gene antes do nascimento de modo a provocar aborto nos casos positivos? E o que diz sobre todos os anos felizes e produtivos vividos por aqueles que mais tarde ficam doentes?

Inflamação - Esclerose Múltipla

A **esclerose múltipla** é uma doença de jovens adultos. Caracteriza-se por episódios de fraqueza, entorpecimento, visão dupla e falta de equilíbrio, que se podem repetir por semanas antes de ocorrer recuperação aparente – voltando mais tarde ao estado de aparente normalidade. Esta doença caracteriza-se pela ocorrência de ciclos de períodos de doença e de remissão.

A esclerose múltipla é provocada por inflamação no sistema nervoso, que repetidamente se inflama ou que acalma. O nosso sistema imunitário foi desenhado para combater doenças provocadas por bactérias ou por vírus. No entanto, algumas vezes fica confundido e passa a atacar partes do nosso próprio corpo. Chamamos a estas condições **doenças auto-imunes** e podem afectar praticamente todos os tecidos. Se o sistema imunitário atacar a **mielina**, que reveste os neurónios, poderá surgir uma inflamação localizada que provoca **desmielinização**. Com o passar do tempo é usual que a inflamação acalme, ocorre reparação da mielina, e as coisas voltam aparentemente ao normal. Os processos envolvidos na inibição do processo inflamatório não estão esclarecidos, e muitas pessoas com desmielinização só passam por um episódio muito breve. No entanto, algumas pessoas parecem ter uma tendência para sofrer ataques recorrentes que afectam diferentes partes do cérebro.

Ainda não compreendemos completamente o que desencadeia a inflamação na esclerose múltipla, o que nos impede de interromper o seu progresso. No entanto, sabemos agora que podemos encurtar os ataques, utilizando fármacos **esteróides** que inibem o sistema imunitário. Para alguns médicos, o uso de fármacos como **azatioprina** ou **interferão-beta** pode ser muito benéfico pois reduzem significativamente a actividade de alguns componentes da resposta do sistema imunitário. No entanto, ainda há muitas dúvidas sobre as implicações do seu uso.

O sistema imunitário também pode atacar as junções entre os nervos e os músculos, causando uma doença chamada **myasthenia gravis**. Noutros casos pode atacar os nervos no seu ponto de origem na medula espinhal, o que causa uma doença designada síndrome de **Guillain Barré**.



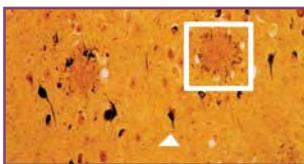
Jacqueline du Pré – música famosa que sofria de esclerose múltipla

Neurodegeneração - Doença de Alzheimer

O nosso cérebro é que faz de nós aquilo que somos: como reagimos às diferentes situações, por quem nos apaixonamos, de que é que temos medo, o que recordamos. Estes aspectos fundamentais da natureza humana ficam comprometidos quando os nossos cérebros desenvolvem doenças neurodegenerativas progressivas como a doença de Alzheimer. Esta doença resulta numa forma de demência – uma perda global de faculdades que afecta aproximadamente 5% da população aos 65 anos e 25% aos 85 ou mais anos. Esta é uma doença devastadora: normalmente começa com perda de memória, e progride para perda de personalidade e finalmente a morte. Ver os nossos familiares e amigos perderem-se desta maneira é uma experiência muito dolorosa. Em estado avançado da doença os doentes perdem a capacidade de reconhecer mesmo as pessoas mais próximas e necessitam de ajuda para actividades diárias como vestir, comer, tomar banho e todo o tipo de necessidades fisiológicas. A mudança na qualidade de vida é dramática.

“Sinto que o pai não sabe quem eu sou. Simplesmente parece que não me reconhece. Fica zangado e com medo à mínima coisa – penso que ele não percebe o que se passa à volta dele. No início, ele começou por ficar esquecido, sempre a perder coisas. Depois ficou pior. Não se deitava a horas normais, parecia não ter noção do tempo ou do local onde estava. Agora perdeu o controlo sobre os seus intestinos e necessita de ajuda para comer e para se vestir. Não aguento mais.”

O que se passa de errado? À medida que a doença de Alzheimer progride, as células cerebrais vão morrendo: o córtex fica mais fino e os ventrículos (os espaços cheios de líquido no cérebro) ficam maiores. Em vida, o diagnóstico é feito com base em características clínicas, mas a confirmação definitiva é feita depois da morte através da observação microscópica do cérebro. Esta, revela perda de células e o depósito generalizado de proteínas em **placas de amiloide**, e de uma rede de proteínas em forma de bastonete que normalmente fazem parte da constituição das células cerebrais - as **fibrilhas**. Existem projectos em curso para tentar melhorar o diagnóstico da doença de Alzheimer, em vida, recorrendo a novos testes neuropsicológicos que procuram identificar alterações mentais em fases iniciais da doença de Alzheimer, fazendo a distinção de alterações relativamente parecidas que ocorrem por exemplo na depressão.



Coloração de tecido do cérebro revela as placas de amiloide (ex. no rectângulo) e as fibrilhas coradas de escuro (ponta de seta).

Novamente, a genética tem fornecido alguns elementos essenciais para a compreensão da doença – identificando mutações em genes que codificam para a **proteína precursora de amiloide** (que origina a proteína amiloide) e das presenilinas (enzimas que clivam a proteína precursora). A herança de uma variante particular do gene da apolipoproteína E (apoE), designada apoE-4, também constitui um factor de risco para a doença. No entanto, os factores genéticos não constituem todos os elementos desta história: factores ambientais, tais como exposição a toxinas e outras agressões, como a lesão traumática do cérebro, podem desempenhar um papel importante na origem da doença. No entanto, os factores genéticos são tão importantes que justificaram o desenvolvimento de animais

geneticamente modificados que apresentam características da doença. Os resultados obtidos nestes modelos têm que ser cuidadosamente interpretados, e não sobrevalorizados, mas podem ajudar-nos a ter uma compreensão melhor da biologia desta doença.

Apesar da procura intensa, ainda não existem tratamentos eficientes para impedir o progresso da doença de Alzheimer – um dos aspectos em que a investigação em animais é tão valiosa. Sabemos que os neurónios que usam **acetilcolina** como neurotransmissor são particularmente vulneráveis à degeneração. Os fármacos que potenciam a acção da acetilcolina que resta no cérebro, inibindo as enzimas que a degradam, têm um papel modesto no tratamento, tanto em modelos animais como em casos clínicos. Apesar disto, estes fármacos não têm qualquer acção na progressão desta doença incurável. A estratégia para conseguir vencer esta doença devastante passa por usar, de modo integrado, a informação obtida pela investigação em genética, a compreensão das relações entre a química cerebral e as funções psicológicas, e compreender melhor os mecanismos de lesão celular.

Depressão

Pode ser uma surpresa para si perceber que a depressão e a neurodegeneração são parceiros íntimos – mas sabemos agora que pacientes que sofrem de depressão severa podem perder células cerebrais.



Uma doença depressiva é um estado muito distinto de alguma falta de energia e de ânimo que todos nós podemos experimentar de tempos a tempos. Quando a falta de ânimo se prolonga por semanas ou por meses, pode-se gerar uma condição médica muito séria. Este estado pode começar a tomar conta da nossa vida – até ao ponto em

que os doentes desejam a morte e podem tentar o suicídio. Os doentes apresentam outros sintomas característicos: distúrbios de sono, perda de apetite, falta de concentração e de memória, e desinteresse pela vida. Felizmente, esta condição tem

tratamento. Fármacos

antidepressivos, que aumentam as funções de neuromoduladores como a **serotonina** e a **noradrenalina** podem, de um modo bastante rápido (em semanas), tratar a doença. Tratamentos especializados de fala também são eficientes, e uma combinação de tratamentos químicos e psicológicos podem ser especialmente úteis. Esta doença é surpreendentemente frequente – 1 a 5 pessoas podem vir a sofrer alguma situação de disfunção depressiva durante a sua vida. Um estado de depressão crónico e severo tem profundo efeito no controlo do stress e



Vincent Van Gogh – o pintor impressionista – sofria de depressão severa.

hormonas, como o cortisol, são activamente libertadas no decurso de situações stressantes (capítulo 12 Stress). No entanto, quando libertadas cronicamente, as hormonas do stress podem danificar as células cerebrais, particularmente nos lobos temporais e frontais do cérebro. Foi recentemente demonstrado que fármacos antidepressivos preservam a integridade das células cerebrais e aumentam o ritmo a que são produzidos novos neurónios no hipocampo. Deste modo, têm uma acção protectora e até podem reverter efeitos tóxicos do stress no cérebro.

Esquizofrenia

Outra doença psiquiátrica que junta disfunções na química e na estrutura cerebral é a **esquizofrenia**. Esta é uma disfunção progressiva e potencialmente incapacitante que afecta 1 em cada 100 pessoas. Esta condição começa muitas vezes na idade de jovem adulto e estima-se que possa atacar mais pessoas do que o cancro.

Os principais sintomas da esquizofrenia são **ilusões** (anormalidades da interpretação da realidade – ideias muitas vezes bizarras e de natureza persecutória) e **alucinações** (disfunções na percepção levando os pacientes a experimentar impressões sensoriais anormais, tais como ouvir vozes apesar de ninguém estar por perto). A evolução da doença é acompanhada por um declínio progressivo nas capacidades cognitivas, interacções sociais e capacidade de trabalho.

Esta patologia é muito mal compreendida: não tem nada a ver com a “cisão de personalidade (doença bipolar)” com que muitas vezes é confundida, nem em regra os doentes apresentam tendência para a violência. De facto, a maior parte dos esquizofrénicos é muito mais medrosa do que perigosa. Há claramente factores genéticos envolvidos na génese da doença, mas, tal como em outras situações, o ambiente e o stress também são importantes. Em face de todas as alterações psicológicas óbvias, esta doença é claramente uma doença cerebral. Há muito que se sabe que os ventrículos ficam maiores nos pacientes esquizofrénicos e que os lobos frontais não funcionam correctamente.

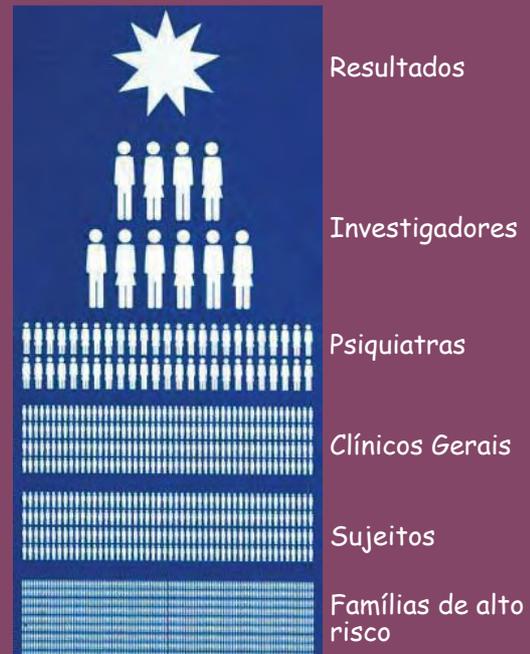
“Primeiro não sabíamos o que estava a acontecer com a nossa filha, Sue. Começou bastante bem na Universidade e durante o primeiro ano não tinha dificuldade com os exames. Depois começou a mudar – começou a ficar muito calada e procurava ficar sozinha quando estava em casa, muito diferente daquilo que ela era. Deixou de procurar os amigos – mais tarde descobrimos que também tinha deixado de ir às aulas e que ficava na cama o dia todo. Depois, um dia disse-nos que tinha recebido uma mensagem através do televisor dizendo que tinha poderes especiais, e que os satélites controlavam os seus pensamentos por telepatia. Ria sem motivo, e depois começava a chorar. Obviamente alguma coisa estava muito errada. Ela disse que podia ouvir vozes à sua volta que falavam sobre tudo o que ela dizia. Descobrimos que ela sofria de Esquizofrenia.

Da primeira vez estive no hospital cerca de dois meses. Agora toma regularmente a medicação. Apesar de recentemente ter andado muito melhor – não tem ideias estranhas sobre satélites – ainda não se interessa muito pelas coisas. Teve que parar os estudos na Universidade e apesar de ter começado a trabalhar algum tempo numa pequena loja, teve de voltar novamente ao hospital por algumas semanas e perdeu o emprego. Simplesmente já não é a mesma pessoa.”

Os fármacos que bloqueiam os receptores de dopamina são muito úteis para reduzir a frequência e impacto dos sintomas, mas não conseguem curar a doença. A investigação mais recente, recorrendo ao uso experimental de anfetaminas, sugere que é possível detectar alterações na libertação de dopamina em esquizofrénicos. Há muito mais coisas por descobrir sobre esta doença: análises em autópsias sugerem que podem haver alterações anormais no modo como os neurónios se ligaram durante o desenvolvimento, e que outros sistemas de neurotransmissores, como o glutamato, podem apresentar deficiências.

Os nossos esforços para compreender a natureza das disfunções mentais representam a **última grande fronteira** para a neurociência médica. As organizações como a “Medical Research Council” e a “Wellcome Trust” colocaram bem alto a saúde mental nas suas prioridades para a investigação na próxima década. Um projecto actual, com grande importância, tira partido do conhecimento em genética e em equipamento de imagiologia cerebral para estudar prospectivamente a doença – em famílias de risco (consultar caixa). O preenchimento das lacunas em questões que vão das “moléculas à clínica” permanece como um dos desafios mais importantes da investigação.

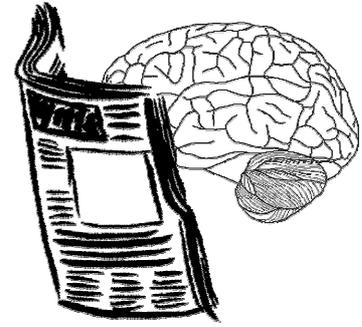
Fronteiras da Ciência



Estudo prospectivo de Esquizofrenia

A maioria dos estudos de doenças neurológicas e psiquiátricas é feita em pessoas com a doença estabelecida. Alguns investigadores na Escócia usam informação genética para estudar membros de famílias em risco de desenvolver doença. Imagiologia cerebral e testes cuidadosos de funções mentais e características físicas são realizados regularmente, para testar se é possível identificar algum marcador subtil da doença. Esta informação pode ter uma importância crítica para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Neuroética



Era uma vez, há muito muito tempo (como tantas vezes começam os contos de fada), havia uma distinção marcada entre ciência e tecnologia. Os cientistas procuravam desenfreadamente chegar à verdade, sem estarem certos das conclusões a que chegariam, sem outra recompensa além do “enorme prazer da descoberta”. Os engenheiros e os tecnólogos aplicavam os frutos da descoberta científica para modificar o mundo. No entanto, esta visão pode parecer enganadora, é e sempre foi um conto de fadas. Nos nossos dias, os cientistas estão mais alerta do que nunca ao contexto social em que trabalham, e como esse contexto pode afectar o seu objecto de estudo.

As questões relativas ao impacto da neurociência na sociedade pertencem ao domínio geral da **neuroética** – a intersecção entre a **neurociência**, a **filosofia** e a **ética**. Este domínio do saber inclui o estudo das implicações que têm as descobertas sobre o cérebro na interpretação de nós próprios como seres humanos (incluindo as bases neurais da moral). Debruça-se sobre as implicações da descoberta para políticas sociais (tais como o potencial educacional das crianças) e como a própria investigação é conduzida (a ética da experimentação animal, ou a decepção do insucesso). Também se preocupa com as parcerias entre os neurocientistas e o público, e com a troca de ideias sobre aquilo que os cientistas fazem e o que deveriam fazer.



“PENSAR ACERCA DO CÉREBRO TOCA-NOS A TODOS, É LITERALMENTE UM ASSUNTO DA CABEÇA”

Zach Hall, Universidade da Califórnia

O Contexto Social

Só muito raramente a investigação em neurociências está divorciada da realidade social. No século XVII, Descartes usou uma metáfora hidráulica para explicar como os “humores” cerebrais movimentavam os músculos – uma ideia que ele imitou dos sistemas de engenharia usados para movimentação da água nos jardins do “Chateaux de France”. Por volta do século XX, de acordo com o espírito da Era Industrial, os neurofisiologistas descreviam a rede intrincada do cérebro como “um tear encantado” ou mais tarde como uma “caixa de distribuição telefônica gigante”. Agora, no início do século XXI, abundam as comparações computacionais - tais como a curiosa comparação do “córtex cerebral a uma rede de internet privada”. Estas comparações não são mais do que simplificações para nos ajudar a compreender ideias muito complexas, mas também constituem conceitos que são construídos sobre teorias cerebrais sofisticadas.

Os neurocientistas podem encarar os problemas científicos em divórcio com o mundo real. Muitas vezes escapam para um mundo abstracto e utilizam uma linguagem muito própria e incompreensível. Um mundo muito próximo de uma realidade em sistema monástico. Como é que funcionam os mecanismos das correntes iónicas na propagação dos potenciais de acção? Como se libertam e como actuam os mensageiros químicos? Ou como é que o disparo das células do córtex visual representa aspectos do mundo visual? Estes são alguns dos muitos problemas, em neurociências, que podem ser colocados de um modo isolado mas compreensível.

No entanto, o mundo real nunca está muito distante. Assim que compreendermos como os transmissores químicos funcionam, é natural imaginarmos “**fármacos inteligentes**” que nos ajudem a memorizar e recordar melhor. Outros poderão pensar em inventar **neurotoxinas** (agentes que afectam os nervos) que impedem este processo crítico para a vida - incluindo inibidores enzimáticos que estão a um passo de distância dos agentes utilizáveis em guerra biológica.

Se um fármaco que nos ajudasse a passar em exames estivesse disponível, iria tomá-lo? Existe alguma diferença entre estas acções e o consumo de esteróides por atletas para aumentar o seu rendimento? E que tal as pessoas que tomam antidepressivos?

Para o futuro da **imagiologia cerebral** levantam-se outros dilemas éticos bastante sérios. Por exemplo, técnicas de imagiologia cerebral, em conjunto com testes apropriados de desempenho, poderão vir a permitir a distinção entre o que é informação real de memórias, daquilo que é informação falsa.

Por enquanto a variabilidade nas respostas é demasiado grande, mas um dia os tribunais poderão ter sistemas de imagiologia cerebral à sua disposição – uma espécie de “marcadores cerebrais” que ajudarão a estabelecer a veracidade dos testemunhos. Isto levanta questões interessantes sobre aquilo a que se chama a **privacidade cognitiva**.

Os novos dados que se vão obtendo sobre as funções cerebrais vão promovendo constantemente a revisão o “**sentimento de nós próprios**”. Novas ideias influentes sobre a evolução do cérebro incluem muitos conceitos relacionados com a **cognição social**. Existe uma consciência crescente de que a moral e a consciência estão intimamente associadas ao cérebro das emoções, que processa sinais de recompensa e de castigo – uma possibilidade que alguns consideram na rubrica da **ética evolucionária**. O aumento do conhecimento nesta área pode ser muito positivo e ajudar a compreender melhor os sentimentos. A edificação destas ideias, sobre os nossos actuais conhecimentos primitivos no que diz respeito à plasticidade sináptica, pode ter um impacto na educação da sociedade além dos objectivos académicos imediatos, que são muitas vezes os únicos assuntos de discussão.

Há que reconhecer que os neurocientistas não estão todos de acordo em relação à evolução que deve ter a investigação nesta área. Para alguns neurobiologistas moleculares, a verdade encontra-se nos constituintes moleculares do sistema nervoso – as tecnologias para o estudo do DNA e da proteómica prometem ajudar a encontrar explicações elegantes para problemas com que se deparam os neurocientistas. Esta é uma **agenda reducionista**, cheia de floreios filosóficos e tecnológicos, tantas vezes destacada pela comunicação social. Mas será esta confiança reducionista justificada? Ou haverá outros níveis superiores importantes na explicação do cérebro e da mente que não podem ser reduzidos desta maneira? Haverá **propriedades emergentes** que resultam da organização do cérebro? Os **neurocientistas interaccionistas** acreditam firmemente numa agenda diferente. Lutam por uma aproximação à neurociência moderna mais eclética, uma aproximação que também explora interações com ciências sociais. Estes não são normalmente assuntos discutíveis no âmbito do grande público, mas as questões sobre as grandes linhas da investigação a desenvolver são assuntos para os quais a sociedade deve ser consultada. Afinal de contas, as pessoas é que pagam a investigação com os seus impostos.

Neuroética - alguns exemplos concretos

Alguns assuntos da neuroética residem quase no domínio do **senso-comum**. Suponha que um “scan” cerebral num voluntário revela uma anomalia cerebral – tal como um tumor cerebral. Ou imagine que, num rastreio de neurogenética se determina que um indivíduo é portador de uma mutação que o torna susceptível a doenças neurodegenerativas. Em ambos os casos – deve o indivíduo ser informado? O senso-comum sugeriria que a responsabilidade desta decisão fosse imputada ao voluntário. Este deveria previamente assinar um consentimento informado, indicando que qualquer informação médica relevante que fosse descoberta no decurso do procedimento lhe fosse transmitida.

No entanto, o **consentimento informado** é um processo curioso. Suponha que um neurocientista está a desenvolver um ensaio clínico para um novo tratamento contra AVC, em que tanto o fármaco como o placebo devem ser administrados durante um período máximo de poucas horas após ocorrer o AVC. Parece haver excelentes motivos para desenvolver este estudo. Mas nós não podemos antecipar quem é que irá sofrer um AVC, e assim será impossível obter o consentimento informado do paciente. Se isto impede a participação do paciente, ele próprio poderá ser prejudicado no futuro, bem como outros pacientes que venham a ter um AVC. Além disso,

os familiares poderão não estar em estado de espírito capaz de assumir a responsabilidade de assinar o consentimento, no período em que é necessário tomar a decisão. Será que deveremos abandonar o consentimento informado e introduzir uma estratégia de desistência? Ou será esta uma manobra manhosa em terreno perigoso?

Outro assunto importante da neuroética é a **experimentação animal**. Os animais não têm oportunidade de consentir que os sujeitem a experimentação invasiva nos seus cérebros. Para algumas pessoas, este tipo de trabalho é bastante perturbador. Para outros, a oportunidade que este tipo de investigação oferece para o avanço da nossa compreensão sobre o sistema nervoso, tanto na saúde como na doença, é tal que não realizar estas investigações é um acto irracional. Estes temas não são simples de tratar e de debater desapaixonadamente, mas é importante que isto se faça – e que se faça com o maior respeito.

Na maior parte dos países europeus a experimentação animal está sujeita a regulamentos bem rigorosos. Os investigadores são obrigados a frequentar cursos e a passar em exames, que testam os seus conhecimentos sobre a legislação e que asseguram que estão tecnicamente preparados para não causar sofrimento desnecessário nos animais. São geralmente aceites três princípios – **redução, eficiência e substituição** – são boas directrizes para os investigadores em biomedicina. Os investigadores seguem estes princípios por convicção, dentro dos parâmetros definidos pela legislação, e normalmente com ampla aceitação da opinião pública. Modelos alternativos de substituição à experimentação animal têm fornecido muitos conhecimentos inovadores à Neurociência, incluindo o uso de culturas de tecidos e o recurso a modelação computacional. Apesar da grande utilidade destes modelos, não é possível substituir todos os estudos no cérebro vivo, que continuarão a fornecer elementos indispensáveis para o tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas. Por exemplo, o uso de L-DOPA para tratar a doença de Parkinson resultou de trabalho desenvolvido em cérebro de rato e que esteve na base da atribuição do prémio Nobel. O desenvolvimento de novas técnicas continua a oferecer novas oportunidades para permitir a ajuda a pessoas e a animais doentes.

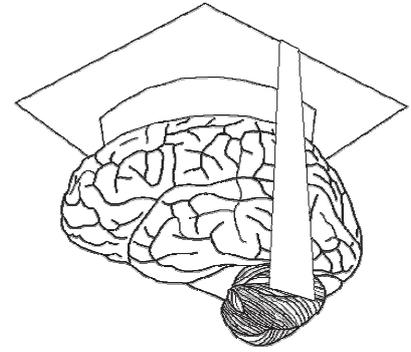
Somente comunicar...

É espantoso verificar que nos países em que os cientistas fazem mais esforço para comunicar com o público são os mesmos em que em há menor confiança nos cientistas. Mas não é plausível que neste caso haja uma correlação causa-efeito. Não é lógico pensar que o esforço que os cientistas fazem em comunicar e discutir o impacto da ciência na sociedade – e o sentimento crescente de que isto é um dever – seja a causa deste divórcio. É mais provável que isto se deva a uma maior sofisticação das pessoas, mais cépticas relativamente ao aparecimento de fármacos “milagrosos”, e provavelmente mais conscientes da lentidão e incerteza do progresso científico. A vontade em diminuir as opiniões contrárias não é motivo para desejar voltar à época da ignorância cega.

Existem bons motivos para envolver os cientistas com os jovens e com o público interessado em neurociências e isto inclui a promoção da discussão sobre muitos dos dogmas “discutíveis” que também existem em neurociência. Estranhamente, por vezes, os órgãos de comunicação social dificultam a comunicação com a sociedade, pois muitas vezes têm uma tendência em centrar a atenção em descobertas isoladas, em vez de pensarem na **ciência como um processo integrado**. Um processo misterioso, cheio de incertezas e de debate.

Neuroética é um novo campo de pesquisa. Richard Feynman, um físico teórico, descreveu a sua razão para fazer ciência como sendo o “prazer da descoberta”. Existe aqui uma certa ironia, pois foi Feynman que se atirou de cabeça ao trabalho de descobrir porque é que o Space Shuttle, Challenger, explodiu pouco depois de levantar. O impacto da ciência na sociedade causa arrepios em todos nós.

Treino e Carreira



Quando muitos jovens estudantes pensam numa carreira em ciências, vêem-lhe à cabeça imagens de batas brancas e de laboratórios. Felizmente, este pequeno livro mostra que há muitos aspectos diferentes nas neurociências, e mostra também que os investigadores do cérebro tocam as vidas das pessoas através de muitos modos distintos. Desde o laboratório ao hospital, incluindo outras alternativas, há uma grande diversidade de oportunidades excitantes dentro desta área.

Neurociências na Universidade

Muitas Universidades oferecem programas de formação pré-graduada em neurociências. Muitas vezes esta formação constitui um elemento de ensino mais especializado que se segue a estudos mais básicos em biologia, fisiologia, farmacologia e psicologia. Uma formação complementar em genética e em biologia molecular é bastante útil.

No entanto, não é obrigatório ter uma formação exclusivamente científica para aceder a estes cursos. Pode procurar informações sobre cursos de neurociências, e sobre os seus critérios de admissão, acedendo às páginas UCAS na internet. Pode procurar informação por assunto ou por Universidade a que se pretende candidatar.

Medicina

A formação em medicina na Grã-Bretanha é uma formação pré-graduada. Muitas Universidades têm escolas de medicina e houve recentemente um grande aumento no número de estudantes devido à criação de novas escolas. A especialização em áreas como a neurologia, neurocirurgia, psiquiatria e radiologia surge nos últimos anos de formação, mas há frequentemente oportunidades para trabalhar em laboratórios dedicados à investigação em neurociências durante as férias de verão e em anos intercalares. A competição para entrar nos cursos de medicina é de facto considerável, mas isto também é proporcional à gratificação que se pode ter na carreira.

“A liberdade intelectual que se tem constitui o maior privilégio de trabalhar numa Universidade. Não há dias repetidos. Todos os dias se aprende algo novo. Todos os dias há novos desafios”.

Maria Fitzgerald, Professora na Universidade de Londres.

“O grande chamamento foi, e continua a ser, a descoberta, ser agradavelmente surpreendido pelas descobertas e os pequenos saltos no conhecimento que daí resultam”.

Richard Ribchester, Neurofisiologista na Universidade de Edimburgo

Rosamund Langston,
Doutoranda em
Neurociências
Universidade de Edimburgo



“Eu estudei ciências e inglês de nível A e depois fui estudar ciências biológicas em Edimburgo. Especializei-me em neurociências no último ano e de facto encontrei a minha área de vocação. Tive bastante sorte pois foi-me oferecido um posto de trabalho como Assistente de Investigação no departamento de neurociências cognitivas da Universidade de Edimburgo e estas condições permitirão, eventualmente, a obtenção do doutoramento”.

Thomas Petty,
Estudante de Medicina
Universidade de Edimburgo



“Desde os meus tempos de escola que pensei ter uma carreira em medicina, e candidatei-me à Universidade de Edimburgo por causa da sua boa reputação. No terceiro ano tive a oportunidade de fazer um curso intercalar de ciências básicas e escolhi estudos em neurociências. Este ano deu-me a oportunidade para estudar os fundamentos científicos e a investigação que está na base da medicina. Aprendi muito e gostei bastante da experiência.”



Indústria (Indústria Farmacêutica)

Novos tratamentos médicos estão constantemente a ser descobertos e desenvolvidos, e o cérebro é um alvo crítico para o desenvolvimento de novos fármacos. As companhias farmacêuticas, assim como as instituições académicas com financiamento científico, conduzem a sua investigação própria. Muitas destas instituições cooperam com universidades oferecendo treino em indústrias, o que permite o desenvolvimento de competências e de experiência. Os alunos com formação em cursos biomédicos, incluindo neurociências, são atractivos para os empregadores, especialmente se já têm experiência laboratorial.

Investigação em Neurociências

Existe uma diversidade de oportunidades em investigação científica. Esta área da ciência é muito diversificada, com ramos de investigação que vão desde a imagiologia cerebral e estudos de comportamento até à neurofisiologia e genética molecular. Os investigadores universitários ficam sempre felizes por encorajar os estudantes mais perspicazes a encontrar um caminho académico em que se sintam realizados.

Indústrias de Computação

As neurociências não estarão na primeira linha de escolha para estudantes que querem estudar na Universidade e que querem desenvolver carreira em computação ou tecnologias informáticas. No entanto, tal como discutimos anteriormente, existe um interesse crescente em computação “ao estilo do cérebro”, que cresce com o desenvolvimento da internet. De facto, há um interesse crescente das ciências do cérebro em aplicações não médicas.

Ensino

As neurociências não são ensinadas como assunto independente nas Escolas Secundárias. No entanto, os alunos formados em neurociências podem ensinar biologia e têm muitas competências interessantes para o fazer, incluindo raciocínio científico que é muito vantajoso no ensino.

Ciência e Comunicação Social

Do jornalismo à rádio e à televisão, a carreira na comunicação social é competitiva e exigente. Apesar disto, existem muitas oportunidades de ingresso no campo das ciências da comunicação. A ciência avança continuamente e as novas descobertas têm que ser comunicadas tendo em vista a educação e o interesse público. O trabalho de investigação no cérebro não é uma excepção. Existe um enorme interesse social, bem reconhecido pela comunicação social, e as últimas descobertas têm normalmente grande probabilidade de atrair o interesse da sociedade. É muito mais fácil de comunicar descobertas científicas complexas de modo rigoroso e eficiente, tanto com outros cientistas como com o público em geral, quando se tem um bom conhecimento científico de base e se compreende por dentro a investigação científica.

Ciência e Arte

A ciência e a arte não são mutuamente exclusivas. A apresentação e o “design” que cativa a imaginação são cruciais na comunicação de ciência com público diverso. Museus, galerias, comunicação social e outras organizações encorajam e financiam colaborações criativas entre artistas e cientistas.



Agradecimentos

Estamos muito gratos a todos os que contribuíram para os textos e para as figuras deste livro. Esperamos que a lista esteja completa e pedimos desculpa se porventura houver algum lapso. Pelos desenhos apresentados no livro: Maddelena Miele e Robert Filipkowski. Ilustração da capa: Peter Brophy, Beverley Clark, Michael Hausser, David Linden, Richard Ribchester. Capa interior: Peter Somogyi, Elaine Snell, Lisa Cokayne-Naylor. Capítulo 1 (O Sistema Nervoso): Marina Bentivoglio, Nobel Forum. Capítulo 2 (Os Neurónios e o Potencial de Acção): Tobias Bonhoeffer, Peter Brophy, Eric Kandel, Nobel Forum. Capítulo 3 (Mensageiros Químicos): Marianne Fillenz, Capítulo 4 (As Drogas e o Cérebro): Leslie Iversen. Capítulo 5 (Tacto e Dor): Susan Fleetwood-Walker, Han Jiesheng, Donald Price. Capítulo 6 (Visão): Colin Blakemore, Andy Doherty, Bill Newsome, Andrew Parker. Capítulo 7 (Movimento): Beverley Clark, Tom Gillingwater, Michael Hausser, Chris Miall, Richard Ribchester, Wolfram Schultz. Capítulo 8 (Desenvolvimento do Sistema Nervoso): Andrew Lumsden. Capítulo 9 (Dislexia): John Stein. Capítulo 10 (Plasticidade): Graham Collingridge, Andrew Doherty; Kathy Sykes. Capítulo 11 (Aprendizagem e Memória): Ted Berger, Livia de Hoz, Graham Hitch, Eleanor Maguire, Andrew Doherty, Leslie Ungerleider, Fareneh Vargha-Khadem. Capítulo 12 (Stress): Jonathan Seckl. Capítulo 13: (O Sistema Imunitário): Nancy Rothwell. Capítulo 14 (Sono): Anthony Harmar. Capítulo 15 (Imagiologia Cerebral): Mark Bastin, Richard Frackowiak, Nikos Logothetis, Eleanor Maguire, Lindsay Murray, Elisabeth Rounis, Semir Zeki. Capítulo 16 (Cérebros artificiais e Redes Neurónais): Rodney Douglas, Gerry Edelman, Jeff Krichmar, Kevan Martin. Capítulo 17 (Quando as Coisas Correm Mal): Malcolm Macleod, Eve Johnstone, Walter Muir, David Porteous, Ian Reid. Capítulo 18 (Neuroética): Colin Blakemore, Kenneth Boyd, Stephen Rose, William Saffire. Capítulo 19 (Formação e Carreira) Yvonne Allen (BNA), Victoria Gill.

Ilustração da capa interior: Eric Kandel (citação de Hipócrates), Richard Morris.

Contracapa: Jennifer Altman, David Concar; Spike Gerrell.

A Associação Britânica de Neurociências é uma organização sem fins lucrativos, com o registo No. 264450.

Coordenador internacional de tradução Dr Duncan Banks (d.banks@open.ac.uk), The Open University, UK (BNA website manager).

Tradutores para língua portuguesa: João O. Malva (jomalva@fmed.uc.pt) e Arsélio P. Carvalho (carvalho@cnc.cj.uc.pt)

Desejamos agradecer a Ana Cristina Rego, Ana Paula Silva, Ana Sebastião, António Francisco Ambrósio, Armando Jorge Cristóvão, Caetana Carvalho, Carlos B. Duarte, Catarina R. Oliveira, Cláudia Cavadas, Cláudia Pereira, Emília Duarte, José Castro Lopes, Liliana Bernardino, Miguel Castelo Branco, Paula Agostinho, Paulo Santos, Rodrigo A. Cunha, Sara Xapelli e Wolfram Erlhagen pela revisão do texto.

Agradecimento especial a António Dourado pelas valiosas sugestões na tradução do capítulo sobre “Cérebros Artificiais e Redes Neurónais”. Agradecimento especial a Fátima Brandão por todas as sugestões que tanto contribuíram para melhorar esta tradução.

Leituras adicionais

Existem muitos livros fascinantes para ler sobre ciência e neurociências. Fica aqui uma pequena lista:



V.S. Ramachandran, (Sandra Blakeslee) **Phantoms in the Brain: Human Nature and the Architecture of the Mind**
Fourth Dimension Publications
(6 Maio, 1999) ISBN: 1857028953

Uma contribuição fascinante sobre a “dor fantasma dos membros” e outras doenças relacionadas do sistema nervoso.



Oliver Sacks, **The Man Who Mistook His Wife for a Hat (Picador)**

Picador
(7 Novembro, 1986) ISBN: 0330294911

Uma obra bem divertida e bem escrita sobre os efeitos que as lesões do cérebro têm na mente.



Jean-Dominique Bauby, **The Diving-bell and the Butterfly**

Fourth Estate
(7 Maio, 2002) ISBN: 0007139845

Uma visão muito pessoal sobre as consequências de acidente vascular cerebral.



Richard P. Feynman, **Surely You're Joking, Mr Feynman: Adventures of a Curious Character**

(19 Novembro, 1992) ISBN: 009917331X

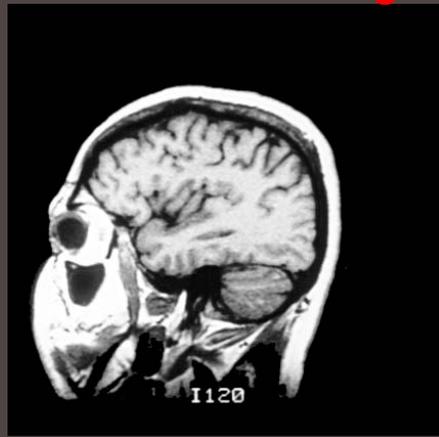
Físico, o homem orquestra. Um herói para todos os jovens cientistas.



Nancy Rothwell, **Who Wants to Be a Scientist?: Choosing Science as a Career**

Smudge (Illustrator) Cambridge University Press
(19 Setembro, 2002) ISBN: 0521520924

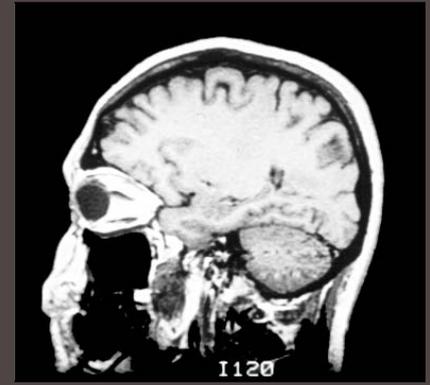
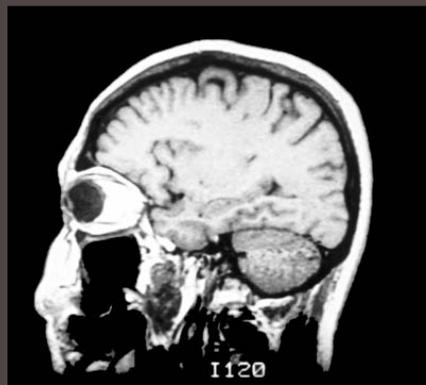
Conselhos práticos para quem escolhe a ciência para fazer carreira.



“O Homem deve saber que é no cérebro, e somente do cérebro, que se cria o nosso prazer, alegria, gargalhadas e brincadeiras, tal como os desgostos, dores, preocupações e medos.

Através dele, em particular, pensamos, vemos, ouvimos e distinguimos o feio do belo, o bom do mal, o agradável do desagradável”

Hipócrates- Século V A.C.



Financiamento

Este projecto foi financiado pela Associação Britânica de Neurociências, Centro de Excelência para a Descoberta Farmacêutica GI, GlaxoSmithKline e pelo Centro de Neurociências da Universidade de Edimburgo. Os autores agradecem o seu apoio generoso.



INTO THE BRAIN

CEREBRAL CORTEX:

A THIN SHEET OF NEURONS WHICH ORGANISES PERCEPTION AND CONSCIOUS THOUGHT. IT STORES INFORMATION AND GENERATES PLANS OF ACTION. IF ALL ITS FOLDS WERE IRONED OUT IT WOULD HAVE THE AREA OF A TENNIS COURT.

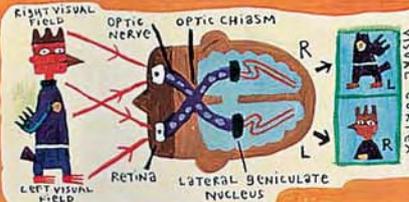


VISION:

VISUAL MESSAGES FLOW OUT OF LIGHT SENSITIVE CELLS IN THE RETINA AT THE BACK OF THE EYES, ALONG THE OPTIC NERVE, AND ARE PROCESSED IN A SPECIAL VISION CENTRE AT THE BACK OF THE BRAIN - THE PRIMARY VISUAL CORTEX.

THE VISUAL SYSTEM CONSTRUCTS THE IMAGE OF THE BIRD BY PROCESSING INFORMATION ABOUT ITS SHAPE, COLOUR AND DEPTH IN SEPARATE

PATHWAYS. THE BRAIN HAS A FOURTH VISUAL PATHWAY WHICH HANDLES INFORMATION ABOUT MOVING OBJECTS.



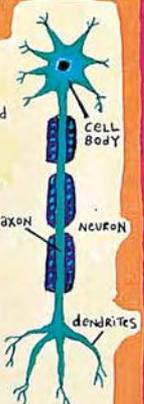
CELLS AND SYNAPSES:

THE HUMAN BRAIN CONTAINS ABOUT 10^{11} NEURONS - MORE CELLS THAN THERE ARE STARS IN THE MILKY WAY - WIRED INTO STRUCTURES THAT CAN STORE AND PROCESS INFORMATION.

SUPPORTING THESE NEURONS ARE GLIAL, OR 'GLUE' CELLS. MOST NEURONS RECEIVE MESSAGES THROUGH A BUSH OF BRANCHES, OR DENDRITES, AND SEND ELECTRICAL PULSES DOWN LONG FIBRES CALLED AXONS, CAUSING SUBSTANCES KNOWN AS NEUROTRANSMITTERS TO BE RELEASED AT TINY JUNCTIONS - SYNAPSES. DIFFERENT NEUROTRANSMITTERS STIMULATE

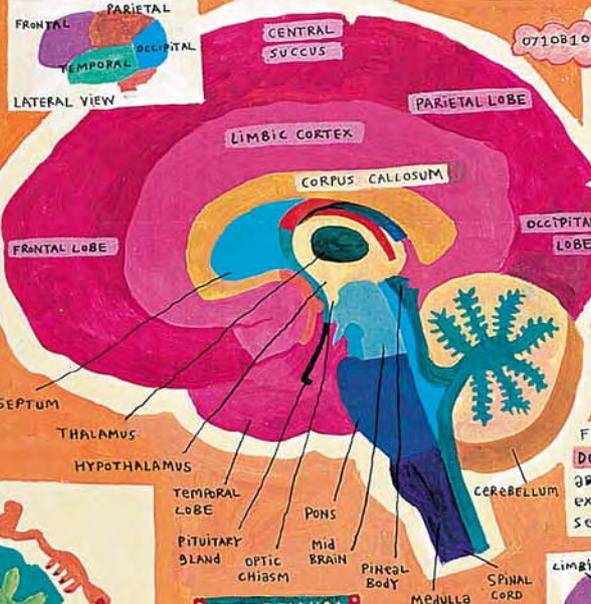
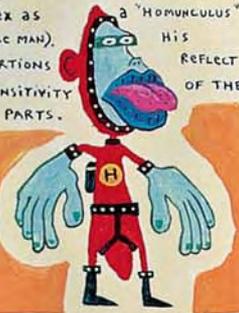
NEURONS IN DIFFERENT WAYS.

MOST BRAIN DRUGS ACT BY BLOCKING OR BOOSTING NEUROTRANSMITTERS.



SOMATOSENSORY CORTEX:

PROCESSES SENSATIONS OF TOUCH AND PAIN. TOUCH SENSATIONS FROM DIFFERENT PARTS OF THE BODY ARE REPRESENTED IN DIFFERENT AREAS OF THE SOMATOSENSORY CORTEX AS A 'HOMUNCULUS' (LITTLE MAN). HIS PROPORTIONS REFLECT THE SENSITIVITY OF THE BODY PARTS.



MEMORY:



MEMORY IS A COLLECTION OF DIVERSE TALENTS - FACTS, EVENTS, FACES, SKILLS. EACH FORM SEEMS TO BE LOCATED IN A DIFFERENT BRAIN AREA. **WORKING MEMORY** ENABLES US TO HOLD FLEETING MATERIAL IN OUR HEADS FOR DOING COMPLEX TASKS LIKE BUILDING AND UNDERSTANDING SENTENCES. THE FRONTAL LOBES ARE ESSENTIAL.

DECLARATIVE MEMORY IS KNOWLEDGE ABOUT LANGUAGE, THE WORLD, PAST EXPERIENCE... AND HOW TO DO MATHS. SETTING IT UP REQUIRES THE HIPPOCAMPUS

(AND OTHER LIMBIC STRUCTURES) BUT THE FACTS SEEM TO BE HELD IN THE CORTEX.

CEREBELLUM:

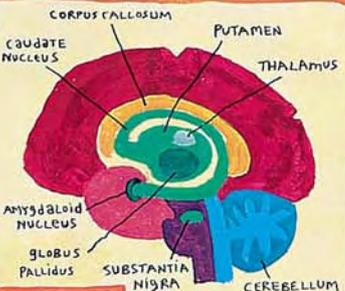
CONTROLS MOVEMENT AND POSTURE BY ADJUSTING THE OUTPUT OF THE MOTOR SYSTEM. IT IS INVOLVED IN EYE MOVEMENTS, IN PLANNING LIMB MOVEMENTS AND IN LEARNING MOTOR SKILLS.

MOVEMENT:

THE MOTOR CORTEX PLANS ALL OUR MOVEMENTS. IT COMMUNICATES WITH THE CEREBELLUM TO FINE-TUNE MOVEMENT AND WITH THE MYSTERIOUS BASAL GANGLIA. ONE JOB OF THE BASAL GANGLIA MAY BE TO ORGANISE THE ORDER IN WHICH WE MAKE SEQUENCES OF MOVEMENTS. TO MAINTAIN POSTURE, MESSAGES FROM THE SKIN, MUSCLES, INNER EAR AND EYES ARE ALL COMBINED IN THE BRAIN STEM. THE MOTOR CORTEX COORDINATES THE OPERATION.

BASAL GANGLIA:

A POORLY UNDERSTOOD COMPLEX OF CENTRES WITH MULTIPLE CONNECTIONS TO THE CORTEX AND LIMBIC SYSTEM. IT IS INVOLVED IN SKILLED MOTOR RESPONSES AND MAKING THE BRAIN FEEL GOOD



ADAPTED FROM "THE SECRET LIFE OF THE BRAIN" PUBLISHED BY:-

NEW SCIENTIST.

SPIKE GERRELL.

An introduction to IBRO and the CDROM “Neuroscience: Science of the Brain”

IBRO: Who we are and what do we do?



IBRO, The International Brain Research Organization, is an international network of neuroscience organizations that promotes and supports neuroscience training and research around the world. Our members have a common interest in the brain. Some are academic or industrial research scientists who are attempting to learn how the brain works. They also study the changes that occur when the brain goes wrong in the hope of discovering new cures and treatments. Other members are doctors and clinical practitioners who treat patients who suffer from psychiatric illnesses and brain disorders. Many of us are teachers and students.

IBRO is active all around the world. Our members are divided into six regional groups. Our primary purpose is to support young people who wish to enter careers in brain research or become clinicians treating psychiatric disorders. The six world regions are:

- **Africa Regional Committee (ARC)**
- **Asia-Pacific Regional Committee (APRC)**
- **Central and Eastern Europe Regional Committee (CEERC)**
- **Latin America Regional Committee (LARC)**
- **US/Canada Regional Committee (NARC)**
- **Western Europe Regional Committee (WERC)**

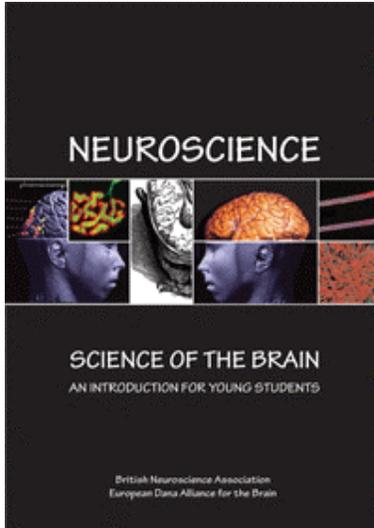
Throughout the world IBRO runs **Workshops and Schools**, teaching young scientists about the brain (neuroscience) and giving them the opportunity to learn practical skills for research. We provide **Studentships and Postdoctoral Fellowships** so that aspiring neuroscientists from developing countries can travel and work in the world's most prestigious laboratories. We help young people who have been tutored by world-renowned neuroscientists to return to their home countries and set up laboratories where they will study the brain disorders that are important to them and their own communities. We help these **Returning Scientists** to develop their careers in their own countries by giving them access to our equipment exchange program (**IBRO-Equip**) and knowledge database, **IBRO-Edu**. We also help young people travel to international conferences where they can present their own research findings for discussion and learn about the most recent advances in their field. The members of IBRO hope that these activities will encourage brilliant young people from all over the world to fulfil their potential as neuroscientists.

This is a very important aspiration. The human brain is a fundamental part of our body as the nervous system controls everything that we perceive, think and do. Without a healthy brain, an individual cannot access reliable information about the world, and make appropriate physical and emotional responses. The brain remains one of the least understood parts of our body, yet illnesses relating to the brain affect almost every family. At least one in every four people will suffer a short- or long-term brain disorder at some point in their lives. Brain disorders affect the way we interact with each other and the manner in which our communities and families work. Often there is a progressive deterioration in mental faculties that eventually results in a need for long-term care and prevents the sufferer from making a social or economic contribution to their families.

Our limited understanding of the brain means that many brain disorders are presently untreatable and often sufferers are stigmatized. **Public Education about the Brain** can assist individuals, their families and communities to cope with brain disorders and access help. By working with schoolchildren, we hope to inspire a few young people to become the future brain scientists we so badly need.

The CDROM “**Neuroscience: Science of the Brain**” is part of IBRO's public education effort. It contains a booklet consisting of short articles about aspects of the brain. The British Neuroscience

Association (**BNA**) and European Dana Alliance for the Brain (**EDAB**) originally commissioned the booklet and the articles are written by leading neuroscientists. **IBRO** has commissioned the translation of this booklet into over 20 languages. We want to enable you to promote better public understanding of the brain. You are welcome to download these files, print and distribute the material in part or in its entirety to be used as part of any **Brain Awareness** event. You may also make copies of this CDROM. You may not use this material for personal gain.



The project to translate material for the purpose of public education was initiated in 2005. As a pilot exercise, the booklet was translated into Mandarin and Spanish. Volunteer translators for the remaining versions were recruited to the project in 2006. The project has been managed and organized by K. Esther Binns, Chair of IBRO's Public Education Committee). Esther would like to express her personal thanks to Duncan Banks of the BNA and Open University, UK for his considerable help and advice. Without Duncan these translations would not have been produced.

IBRO in your region: the work of the regional committees



Africa Regional Committee (ARC)

The ARC is made up of neuroscientists and clinicians who work in Africa. Some of our members also work in Europe and America but are of African origin and hold this world region in very high regard. Africa is IBRO's poorest region. Many citizens still do not receive any formal education, let alone have the opportunity to attend a university and learn about the brain.

Yet there are many extremely talented young people in Africa. There are also several universities with good reputations in medical science and biology. When young Africans are given the opportunity to learn, they exploit this potential to the full. These students are best placed to advance neuroscience in this region by studying the brain disorders that affect people on this continent.

In the 1970s, IBRO set out to develop neuroscience research and training in Africa. A series of workshops helped to identify the problems and chart a course of development. This initiative now continues under ARC. One of our major achievements has been the formation of the Society of Neuroscientists of Africa (SONA), which has organized an international neuroscience meeting biennially since 1993. The meetings have been held all over Africa: Nairobi, Kenya; Marrakech, Morocco; Cape Town, South Africa, Dakar, Senegal, and Abuja, Nigeria. The meeting provides a forum for African neuroscientists who rarely have the opportunity to attend international neuroscience conferences to present their work as well as interact with neuroscientists from outside Africa.

Since 2001, ARC has organized IBRO African Neuroscience Schools providing teaching and research training in neuroscience to junior faculty and graduate students. This programme has been highly successful. So far 14 schools have been held and nearly 250 students have participated. Students have gone on to obtain PhD in neuroscience in the USA, Canada and Sweden, as well as to visit laboratories in Italy, Australia and the UK.

ARC also supports regional neuroscience meetings in Africa promoting the formation of regional neuroscience societies. To date there are six African neuroscience societies represented on the IBRO Governing Council (Moroccan Association of Neuroscience, Kenya Society for Neuroscience, Association pour la Promotion des Neurosciences (DR Congo), Southern African Neuroscience Society, Nigerian Society for Neuroscience, Society of Neuroscientists of Africa). In addition, a number of African neuroscientists are represented on IBRO committees.

ARC also provides travel support for African neuroscientists to present their work at international conferences. Through the initiative of Marina Bentivoglio, there is also the Levi-Montalcini Fellowship, which provides support for African women to pursue higher degrees in Africa or outside. Through the support of the US/Canada Regional Committee, African students have also attended summer courses at the Marine Biology Laboratory, Woods Hole and Cold Spring Harbor Laboratory.

Raj Kalaria is Chair of the African Regional Committee. The booklet on this CDROM has been translated into Arabic, Farsi, French and Swahili at the request of some of our African members.

Asia-Pacific Regional Committee (APRC)

This Committee covers the most diverse region of IBRO, both geographically and culturally. Member societies cover a vast area, from Japan to Australia and New Zealand and from Jordan to the Philippines. It includes members from wealthy nations with substantial neuroscience research communities such as Japan and Australia, emerging economies such as China and India, much smaller communities such as Iran, Malaysia, Singapore, Thailand and United Arab Emirates, as well as poorer countries where the only chance to study neuroscience is in another, wealthier country.

Many languages are used in teaching in this region. This CDROM has translations of the teaching booklet in Arabic, Bengali, Farsi, Hindi, Japanese, Mandarin and Punjabi.

IBRO trains students from the region in the latest neuroscience knowledge and techniques through its schools in Hong Kong, India and Thailand and associate schools in China, India, Thailand, Iran, and Singapore. Two more were held in Karachi (mid-November 2006) and Dubai (mid-December 2006). Local support provides matching funds for the schools programme, e.g the International Society for Neurochemistry co-sponsored a school in Singapore. There are more than 400 alumni from the educational programmes organized by APRC.

IBRO offers Exchange Fellowships to young neuroscientists to carry out research for six months in a host laboratory within the APRC region. Offers are made only to applicants who can provide strong justification that he/she would return to their home country after the exchange. IBRO supports travel awards for young people to attend courses in other countries, to present papers in conferences, as well as to participate in the congresses held by the Federation of Asian and Oceanian Neuroscience Societies (FAONS) every four years. The 4th FAONS Congress was held in Hong Kong, China, November 30–December 2, 2006 and included a mini-symposium for IBRO alumni.

New discoveries about the brain from laboratories in the Asia-Pacific region and the rest of the world will take centre-stage at IBRO's 7th World Congress of Neuroscience in Melbourne, Australia in July 2007. World-class brain research in the Asia-Pacific Region is done in the larger universities (such as in Tokyo, Osaka, Fukuoka, Beijing, Shanghai, Hong Kong, Seoul, Melbourne, Canberra and Sydney), as well as in Research Centres dedicated to neuroscience such as the RIKEN Brain Research Institute in Wako, Japan, the Institute of Neuroscience in Shanghai, the Institute of Biophysics in Beijing, the National Brain Research Centre near Delhi, the National Institute of Mental Health and Neurological Sciences in Bangalore, the Prince of Wales Medical Research Institute in Sydney, the Howard Florey Institute in Melbourne, and the new National Neuroscience Institute in Singapore.

Ying Shing Chan from Hong Kong has been the Chair of the Asia-Pacific Regional Committee since 2002. Elspeth McLachlan (Sydney) was the Founding Chair when the Committee was established in 1999.

Central and Eastern Europe Regional Committee (CEERC)

Historically, the CEERC supports brain researchers from all former socialist Eastern European countries and now independent countries that were part of the USSR. Thus, besides Central European countries and Russia, which extends to the Pacific Ocean, the CEERC supports Armenia, Georgia, Azerbaidjan, and Northern Asian countries, too (Kazakhstan, Uzbekistan, Turkmenia, Tadjikistan, Kirgizia).

At the end of the twentieth century great political change occurred throughout our region. Many Central European countries have now joined the European Union and there has been a revolution in the politics of education, student mobility and science research. In many ways there is now little difference between Western and Eastern European countries in respect of brain research development and achievements. In recognition of the changes that have occurred, IBRO has recently brought together the neuroscience schools programmes of Western and Eastern Europe to create PENS (Programme of European Neuroscience Schools).

The CEERC meets each year to discuss strategic issues and applications... In 2006 we awarded 19 stipends to representatives of 12 countries of the region to attend the FENS Forum. Research awards within the region were given to R. Averkin (Ukraine) for work in Russia (Moscow) in 2006, and to M. Balcerzyk (Poland) for a short-term visit to Ukraine (Kiev). A new CEERC initiative, 'IBRO Lecturers' Visits to the Region' resulted in one award (up to 1,500Euros) for the visit of Prof. H. Atwood (Canada) to Kazan (Russia). Eight conferences are supported in 2006.

Thus IBRO is helping to train young Eastern Europeans to pioneer brain research in their home countries. Academics who have received training and support from IBRO include Natalia Lozovava (Ukraine), who is currently working on the effects of cannabis-like chemicals on the brain at the Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Vrije Universiteit Amsterdam, Netherlands.

Pavel Balaban is Chair of the Central and Eastern European Regional Committee. There has been great interest in this translation project throughout Eastern Europe and we have been able to make the following translations: Armenian, Croatian, Greek, Polish, Romanian, Russian, Ukrainian. The translations into Farsi and Arabic may also be useful.

Latin American Regional Committee (LARC)

The LARC is active throughout Central America, the Caribbean and South America. It is made up of 14 neuroscience societies within the region. The most northerly is Mexico and the most southerly is Chilli. Many people in this region speak either Portuguese or Spanish and this booklet is available in both languages. The French version may be useful in some Caribbean areas.

The IBRO schools have helped to train many of the region's brightest young scientists. During 2006 alone there were five schools located in Argentina, Brazil, Chilli and Venezuela. A strong partnership between LARC and the Spanish Society for Neuroscience has resulted in a regular European School for Latin American students in Seville, Spain.

We are active in supporting the continued education and careers of the IBRO School Alumni through a range of travel and research fellowships. For example, **Lucia Francini**, Institute for Genetic Engineering and Molecular Biology (INGEBI), Buenos Aires, Argentina, is spending a year in Dr Bruce Lahn's laboratory, in the Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, IL, USA. Her research relates to determining the genes associated with cognitive skills such as language and learning and the genetic deficits that can lead to problems such as schizophrenia, dyslexia, autism and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). We hope that after this period of training Lucia and others will return to work in their home countries.

Help to return home after training is made possible by the **Return Home Programme**, which has recently announced the award of fellowships to two young neuroscientists in the region. So after respective training periods in Italy and Canada, **Elaine Gavioli**, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciuma, Brazil and **Valeria Della-Maggiore**, Dept. of Physiology of the School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Argentina, will return to work in their home countries.

Marta Hallak is Chair of the Latin American Regional Committee.

US/Canada Regional Committee (IAC-USNC/IBRO) and the Western European Regional Committee (WERC)

The Largest and most active communities of brain research are based in either North America or Western Europe where they are well supported by the American Society for Neuroscience (SfN) and the Federation of European Neuroscience Societies (FENS), IBRO works closely with these organizations but reserves much of its resources for the four regions where neuroscience is less well supported. The US/Canada RC and WERC organize schools that bring students from around the world to the premier research departments and locations so that they can experience first-rate research with the worlds leading brain researchers.

We support studentships and fellowships for foreign students in North American and Western European laboratories and provide travel fellowships so that students can travel to the world's most prestigious Brain Science conferences.

Biology is widely taught in schools in these areas and neuroscience degrees are available in many universities. The booklet on this CDROM is useful for public education and high-school students (14-18 years) and is available in English and several other European languages (Portuguese, Spanish, French and Greek). Both North America and Western Europe have diverse multicultural populations in which some members of the community use the language of their country of origin rather than the first language of their nation. These individuals can be educationally disadvantaged in schools and communities where science is not taught in their first language. The non-European language translations of this booklet may be of great use for such groups. The full list of languages available can be found at the end of this document.

IBRO is committed to education and training



Workshops and schools

Each of the IBRO regions organises schools and workshops so that the regions most promising students can be given training on particular areas of brain research and practical techniques. Together the regional committees run around 20 schools each year. The IBRO schools board supports and links these schools by offering advice on the organisation of individual schools and teaching programmes: Arranging for teaching materials to be shared and disseminated amongst the schools. Working in partnership with other national and international organisations providing similar teaching and learning opportunities. Our aims are to strengthen and expand the programme by attracting sponsors and new partnerships, help to publicize and explain the Programme to the membership and public. All the attendees at IBRO schools are eligible to become IBRO School Alumni and thereby benefit from the mutual support of other students and tutors throughout their future careers in brain research.

IBRO is committed to promoting the best practice in all areas of brain research and thus in addition to the above schools we run workshops devoted to the use and role of animals in research.

The Visiting Lecture team

IBRO is working to bring the best academic teaching on neuroscience to students all over the world. Our **Visiting Lecture Team** is composed of five internationally recognised researchers who are able to offer an experiment based lecture course in basic neuroscience at host institutions in developing countries. The course normally covers; mechanisms of impulse conduction and synaptic transmission; structure, function and pharmacology of membrane receptors and channels; information processing in sensory systems; regulation of behavioural patterns; and neurodevelopment. Teaching is given in 35 lecturers over nine days. Since 1994 the VLTP has given 31 courses in 20 countries. These are amazing opportunities, as students from developing countries can rarely expect to be taught by world leaders in their field.

Fellowships

Students that have attended the courses run by the visiting lecture team or attended IBRO schools may decide to begin a career in brain research. IBRO wants to foster the careers of the most promising young neuroscientists from diverse geographical and scientific areas. We focus our support on the less well-developed countries where funding for research is very limited. Fellowships are offered so that young scientists can broaden the scope of their training in neuroscience by working abroad in good laboratories, or participating at international neuroscience meetings.

Return home programme

Students who have benefited from the best teaching opportunities through our **VLT, Schools and Fellowships** have the potential can become excellent neuroscientists. So it will not surprise you to know that they are sought after by academic and industrial institutions all over the world and often tempted to leave their home countries and take jobs in Western Europe and America. IBRO believes that this practice weakens the academic community in developing countries, so we try to encourage our students to make their careers in their country of origin. The **return home programme** provides grants, fellowships and travel assistance to support the careers of students who return to their countries of origin.

Alumni Success Stories



Oliver Mazodze (left) with Andy Randall (right)

Oliver Mazodze an alumnus of IBRO's African schools in Kenya and South Africa travelled to the UK to spend 6 weeks as a visiting scientist in the neurophysiology laboratory at GlaxoSmithKline's Harlow research facility.

Oliver is tenured member of the Dept. of Biological Sciences at Bindura University of Science Education in Zimbabwe. Whilst in the UK he has learned in vitro electrophysiological techniques for the study of neuronal activity. He intends to use these techniques to begin researching the potential neurophysiologic effects of extracts derived from a widely used African medicinal plant. The training at GSK was under the guidance of Dr **Jon Spencer** and Professor **Andy Randall**, two scientists he first met in their capacity as tutors at the IBRO African School held in November 2004 in Nairobi.

Wael Mohamed Yousef attended IBRO schools in Mali and Kenya and now works as an assistant lecturer of neuropharmacology at the Faculty of Medicine, University of Menoufiya, Egypt.

Weal was awarded a scholarship from the Egyptian Government to study for a PhD in neuropharmacology with Professor **Byron C. Jones**, Biobehavioral Health and Pharmacology, at Penn State University, USA. During his 5 years in the USA Weal will learn advanced techniques in the neuroscience and work on the development of new drugs needed for many patients suffering from neurological diseases. Afterwards he hopes to return and work in Egypt.



Weal Yousef (left) with Byron Jones (right)

Bin Liu from a small island in the Shandong Province of China is one of just three people who have obtained a doctoral degree from this region. She obtained her PhD in Physiology from Qingdao University in China in 2004 and has since become an Assistant Professor at the Center for New Drugs Evaluation, School of Pharmacy in Shandong University.

In 2005 she won an IBRO Research Fellowship to work in the Department of Anatomy at Northeastern Ohio Universities College of Medicine. Her studies in the USA focused on observing the effects of gonadal steroid hormones against neurotoxins, which target the nigrostriatal dopaminergic system of rodents.

This fellowship has meant that Bin has received training in an excellent laboratory and is now well placed to contribute to neuroscience research in China.



Bin Liu

Dimiter Prodanov from Bulgaria attended an IBRO VLTP course in 1998, in Sofia, Bulgaria. He has recently been awarded the John G. Nicholls Fellowship for 2006. He will spend a year with Dr Jean Delbeke of the Department of Physiology & Pharmacology, the Neural Rehabilitation Engineering Laboratory at the Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium.

The John G. Nicholls IBRO Fellowship was created in honour of John G. Nicholls who headed IBRO's Visiting Lecture Team Programme (VLTP) from 1994 to 2002. The Fellowship aims to assist annually one promising young researcher who wishes to further his/her training in

neuroscience at a distinguished foreign laboratory for one year. The successful candidate is expected to return to his/her home country after the training, bringing new knowledge and skills in the neurosciences.



IBRO and Public Education on the brain



Given the impact that brain disorders can have on individuals, families and their communities and the high global prevalence of these illnesses, we believe that each person needs some understanding of the brain and how this part of our bodies can be kept healthy. So, together with other international organisations that support brain research we are working to improve the public's general understanding of the central nervous system.

The Brain Campaign is an initiative by many like organisation to encourage those involved in research to engage with public and share their knowledge and findings worldwide. While many of the organisations involved have focussed their effort on their own world region, IBRO is committed to public education in neuroscience in the developing world. We actively and financially support activities and events being organised by academics in developing countries and taking place in the most remote locations. We want all people in all corners of the globe to have access to public education about the brain. We want all governments and health programmes to take the brain and psychiatric illness seriously.

Since 2003 IBRO has supported this aspiration by helping to finance around 25 public education events in approximately 15 countries. A wide variety of events have received support. Some activities have taken place in schools in remote villages while others attract a massive audience by occurring at agricultural shows or in train stations. Sometimes the event covers many aspects of brain function and disease but at other times the focus is on a single disease or problem (eg Drugs, head injury and epilepsy) that is relevant to the local community.



Many of the events that we have supported in the past have taken place during a single week in March. This week is designated **Brain Awareness Week**. The organisations supporting Brain Awareness Week, which include IBRO, want this to be a global celebration of the brain where those involved in research explain the latest advances in understanding brain function and treating brain disorders to people all over the world. During Brain Awareness Week 2006 there were several hundred events in over 62 countries.

Brain education events including those that are part of **Brain Awareness Week** are attempting to spread knowledge of the brain to a wide audience that speaks in many languages. It is often helpful to back up an event with some literature. Unfortunately, suitable written material is often unavailable in local languages. IBRO has recognised this problem and is seeking to address the issue by providing **Multilingual teaching materials**. The booklet on this CDROM is available in the following languages: **Arabic, Armenian, Bengali, Croation, English, Farsi, French, Greek, Hindi, Japanese, Mandarin, Polish, Portuguese, Punjabi, Romanian, Russian, Serbian, Spanish, Swahili, and Ukrainian.**

We hope that some of these translations will be useful in your work to promote better public understanding of the brain. If you would like to access these materials in other languages or are willing to make translations for us in another language we would be delighted to make contact with you.

Neuroscience: Science of the Brain.

The original “English Language” version of this booklet was prepared and edited on behalf of The **British Neuroscience Association** and the **European Dana Alliance for the Brain** by Richard Morris (University of Edinburgh) and Marianne Fillenz (University of Oxford). You are reading one of the translations of the booklet that were commissioned by the public education committee of the **International Brain Research Organisation**. These translations have been made by members of **IBRO** as part of their global effort to improve public understanding of the Brain. IBRO is grateful to all the volunteers who have made these translations possible. See list

The graphic design of the original booklet was by Jane Grainger (Grainger Dunsmore Design Studio, Edinburgh). We are grateful for contributions from our colleagues in the Division of Neuroscience, particularly Victoria Gill, and others in the neuroscience community in Edinburgh. We also thank members of the University Department of Physiology in Oxford, particularly Colin Blakemore, and helpful colleagues in other institutions. Their names are listed below.

The British Neuroscience Association (BNA) is the professional body in the United Kingdom that represents neuroscientists and is dedicated towards a better understanding of the nervous system in health and disease. Its members range from established scientists holding positions in Universities and Research Institutes through to postgraduate students. The BNA’s annual meetings, generally held in the spring, provide a forum for the presentation of the latest research. Numerous local groups around the country hold frequent seminars and these groups often organise activities with the general public such as school visits and exhibitions in local museums. See <http://www.bna.org.uk/> for further information.

The goal of The **European Dana Alliance for the Brain (EDAB)** is to inform the general public and decision makers about the importance of brain research. EDAB aims to advance knowledge about the personal and public benefits of neuroscience and to disseminate information on the brain, in health and disease, in an accessible and relevant way. Neurological and psychiatric disorders affect millions of people of all ages and make a severe impact on the national economy. To help overcome these problems, in 1997, 70 leading European neuroscientists signed a Declaration of Achievable Research Goals and made a commitment to increase awareness of brain disorders and of the importance of neuroscience. Since then, many others have been elected, representing 24 European countries. EDAB has more than 125 members. See <http://www.edab.net/> for further information.

The International Brain Research Organisation Is an independent, international organization dedicated to the promotion of neuroscience and of communication between brain researchers in all countries of the World. A present we represent the interests of about 51,000 neuroscientists in 111 countries. Since our formation in 1960 we have set up a number of active programmes to stimulate international contacts in brain research. We sponsor Symposia and Workshops and Neuroscience schools, worldwide. We offer post-doctoral fellowships and travel grants to students from less favoured countries. We also publish the Journal “Neuroscience”. See <http://www.ibro.info/> for further information.

The project to translate this booklet was initiated in 2005 by myself as chair of the IBRO Committee for Public Education. Special thanks are due to Duncan Banks of the British Neuroscience Association and Open University, Milton Keynes, UK who has made it technically possible to make so many translations and produced the CDROM.

Authors of the original chapters

Chapter	Authors
1	Maria Bentivogelio, Nobel Forum
2	Tobias Bohoffer, Peter Brophy, Eric Kandel, Nobel Forum
3	Marianne Fillenz
4	Leslie Iversen
5	Susan Fleetwood-Walker, Han Jiesheng, Donald Price
6	Andrew Parker
7	Beveley Clark, Tom Gillingwater, Michael Hausser, Chris Miall, Richard Ribchester, Wolfram Schultz,
8	Andrew Lumsden
9	John Stein
10	Graham Collingridge, Andre Doherty, Kathy Sykes
11	Ted Berger, Livia dev Hoz, Graham Hitch, Eleanor Maguire, Andrew Doherty, Leslie Underleider, Fareneh Vargha-Khadem
12	Jonathan Seckl
13	Nancy Rothwell
14	Anthony Harmar
15	Mark Bastin, Richard Frackowiak, Nikos Logothetis, Elanor Maguire, Lindsay Murray, Elisabeth Rounis, Semir Zeki.
16	Rodney Douglas, Gerry Eldelman, Jeff Krichmar, Kevan Martin
17	Malcolm Macleod, Eva Johnstone, Walter Muir, David Porteous, Ian Reid.
18	Colin Blakemore, Kenneth Boyd, Stephen Rose, William Saffire
19	Yvonne Allen (BNA), LARC, ARC, APRC, CEERC