

Figura 2.16 - Exemplos de aplicação das matrizes de microeletrodos (adaptada de PEIXOTO, 2001) (a) corte de cultura em tecido do cerebello sobre MEA, (b) cultura celular de neurônios isolados do gânglio da raiz dorsal de ratos em cultura (14 dias).

2.5.4 Utilização e Fabricação das MEAs

Quando se mede a atividade nervosa de células individuais ou conjuntos bem determinados de células, seja em cultura *in vitro* ou *in vivo*, utilizam-se eletrodos micrométricos, os microeletrodos, que são fabricados em metal ou vidro, com pontas de diâmetros variando de décimos a dezenas de micrômetros (PEIXOTO, 2001).

Existem duas formas de medida de microeletrodos: *intra* e *extracelular*. Os microeletrodos para medidas intracelulares são fabricados a partir de capilares de vidro e preenchidos com solução salina de alta molaridade. Estes eletrodos assim preparados são denominados de micropipetas e são projetados para inserção na membrana celular, ou para formar um selo através de sucção mecânica na membrana. O princípio de medida se baseia na capacitância da parede de vidro e na alta concentração iônica da solução salina interna do eletrodo. Já para sinais extracelulares, eles são classicamente adquiridos através de eletrodos de tungstênio, também denominados de *Wolfram*, e com micropipetas.

O posicionamento do microeletrodo é o fator determinante para a obtenção de um bom resultado na medida eletrofisiológica. Além disso, o tempo de medida é limitado, impedindo, por exemplo, a utilização de circuitos híbridos bioeletrônicos por mais do que algumas semanas.

As MEAs têm sido desenvolvidas e diversificadas, como por exemplo com a incorporação de dispositivos eletrônicos integrados e a fabricação tridimensional de

eletrodos (Figura 2.17). Deve-se procurar manter os requisitos essenciais de biocompatibilidade, estabilidade mecânica, manutenção do ambiente fisiológico (como a temperatura, o pH, a composição da solução fisiológica e a esterilidade) durante o experimento. Logo, as principais vantagens destas matrizes são a fabricação em larga escala de microeletrodos e a utilização de sistemas de aquisição que não estão restritos ao posicionamento fino através de micromanipuladores.

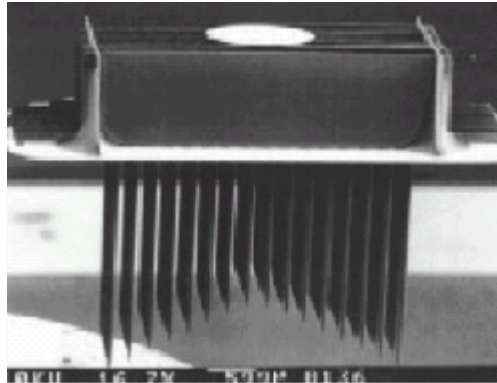


Figura 2.17 – Matriz tridimensional fabricada com técnicas de microeletromecanismos (adaptada de (BAY, 2000))

Uma matriz de microeletrodos pode ser implementada sobre um substrato, usualmente de vidro ou silício (vide Figura 2.18), sobre o qual uma camada metálica é construída por meio de técnicas fotolitográficas, sendo protegida por um material isolante, através da camada passivadora. Nesta última, são abertas janelas através das quais o metal fica exposto à cultura. A área exposta ao metal é denominada de *microeletrodo* (PEIXOTO, 2001).

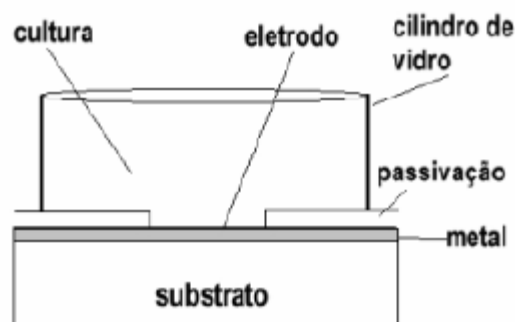


Figura 2.18 – Esquema geral da fabricação da MEA (adaptada de (PEIXOTO, 2001))

A implementação de microeletrodos baseia-se em técnicas tradicionais de microeletrônica, que são aplicadas com êxito relativo, devido à restrições de encapsulamento e ao tempo de estabilidade reduzido. Estas limitações são justificadas pela presença de soluções fisiológicas em contato com o circuito.

Os eletrodos devem ser biocompatíveis, duráveis, e apresentar uma impedância baixa (abaixo de 500 Ω a 1 kHz), para conseguir captar pequenos sinais extracelulares, cuja amplitude atinge valores de ordem de 10 a 100 microvolts. A baixa impedância também permite injetar uma corrente estimulatória, suficiente para atingir o tecido nervoso sem exceder a baixa voltagem eletromecânica da água, ou de outros componentes do meio. Os eletrodos têm sido recobertos por poros de platina, de baixa durabilidade, aumentando assim a impedância, de forma inaceitável. Esse problema pode ser reduzido pelo uso de recobrimento de platina do tipo “*sonicating*” (PEREIRA, 2004).

Em relação ao problema de assegurar baixa impedância, os eletrodos encapados são fabricados à base de oxido de irídio ou de nitrito de titânio. A superfície da MEA e as pontas dos eletrodos devem ser recobertas com algum protetor compatível, que também deve promover a adesão celular. Este protetor leva em conta os substratos tradicionais da cultura celular, como os poliaminoácidos e laminina. A fabricação de MEAs sem silicone permitiu alguns sucesso na estimulação do crescimento neuronal, principalmente através da inclusão de substâncias neurotróficas.

Apesar da aparente simplicidade na fabricação, a escolha de materiais, a caracterização das estruturas, a adequação para cada aplicação e propostas de modelos são temas correntes na literatura quando se trata de interfaces neurais para aplicações, seja *in vitro* ou *in vivo* ((BOVE, 1997), (HAIDARLIU, 1995)). Na maioria destes sistemas, o projeto de uma microestrutura é precedido de um estudo sobre a aplicação desejada, de um modelo do comportamento esperado e de propostas para a análise de dados associadas aos experimentos, principalmente quando se trata de questões específicas em neurociências.

2.5.5 Histórico

Considera-se que a primeira MEA foi proposta em 1972 por Thomas et al., ou por Ken Wise em 1975 (WEIS, 1996), mas apenas em 1980 obteve-se a confirmação experimental de que as matrizes de fato medem sinais extracelulares, que são os correspondentes temporais dos sinais intracelulares. Pine (1980), usando uma MEA com passivação de óxido de silício, mostrou a validação do sistema através de medidas simultâneas intra e extracelulares. Em 1984 (ISRAEL, 1984), obteve-se pela primeira vez a estimulação e a aquisição simultâneas na mesma cultura, fato até então inédito com o uso de MEAs. Também se realizou implante de retina em uma mulher cega utilizando MEAs de 80 eletrodos (BRINDLEY, 1968). O implante não apresentou efeito clínico significativo, mas os resultados foram positivos no aspecto de segurança a longo prazo do circuito.

Os primeiros resultados experimentais relativos à interface bioeletrônica foram divulgados em 1991 e 1995, considerando células nervosas de sanguessuga acopladas a transistores abertos, bem como a estimulação através de chip de silicone baseados em circuitos integrados ((FROMHERZ, 1995), (BONIFAZI, 2002)). Os autores estabeleceram um sistema otimizado em interface de silicone neural. Outro ponto relevante foi a utilização de sistemas híbridos baseados em redes neurais acoplados em circuitos de microeletrônica (BONIFAZI, 2002), (FROMHERZ, 1997). Desta maneira, a supervisão de neurônios em uma rede por contatos não-invasivos em um substrato semicondutor possibilitou estudos do processo neurodinâmico, tanto para leitura como para gravação dos dados. Baseado nestes resultados, surgiram os primeiros neuroimplantes utilizando as técnicas de MEAs. Um exemplo desta aplicação é o implante em nervo fibular, induzindo neuromodulação para o controle da dor (RUTTEN, 1999).

Outros estudos baseiam-se em interfaces de redes neurais, como exemplo a prótese neural (SHAHAF, 2001). Além disso, deve-se destacar que a excitação elétrica do tecido neural foi usada para muitos propósitos. Como exemplos, podem-se citar o marca-passos, o implante de cóclea (GRILL, 1999) e as próteses visuais (VERAART, 1998). Interfaces cérebro-máquina (PFURTSCHELLER, 2001) também estão sendo explorados na medicina em termos de excitação elétrica, como terapia da doença de Parkinson (MOGILNER, 2001), bem como para reabilitação e “biofeedback”.

A tecnologia MEA é acessível apenas por alguns laboratórios, que não podem implementar circuitos de micro-fabricação eletrônica. O sistema completo de registro, com 60 eletrodos, é produzido pelas empresas Miltichannel Systems (Alemanha); Panasonic (Japão); Guenter Gross associada à Univ. of North Texas, Plexon Inc (USA). Recentemente, foi patenteado um sistema de aquisição de dados, incluindo MEAs de 60 eletrodos, com frequência de aquisição da ordem de 20 kHz (PEREIRA, 2004).

2.5.6 Aplicações

Devido à quantidade de sinais adquiridos com a aplicação de matrizes multieletrodo, vários sistemas dedicados foram desenvolvidos nos últimos anos e são comercializados em conjunto com pré-amplificadores, filtros, microscópios, etc (PEIXOTO, 2001). No caso particular de neurônios em cultura, os pontos importantes a serem considerados na aquisição e pré-classificação de sinais são as seguintes características: frequência de amostragem, o número de canais e filtros utilizados, a relação sinal/ruído e o método de discriminação dos potenciais de ação ((FROMHERZ, 1994), (GROSS, 1993)).

Estas aplicações podem ser classificadas em:

(A1) Análise da codificação neural

Tendo em vista a disponibilidade comercial de MEAs, diversos centros de pesquisa estão registrando continuamente o código neural, gerando uma quantidade explosiva de dados elétricos ou ópticos que necessitam de análise em tempo real (PEREIRA, 2004). Logo, esta tarefa exige frequentemente a utilização de vários processadores e computadores ao mesmo tempo.

A velocidade dos computadores permite realizar a análise e a geração de estímulos para a simulação do comportamento de um tecido nervoso num determinado ambiente, bem como da interação com ele. Logo, através da seqüência de estímulos sensoriais artificiais, a cultura neuronal reage segundo padrões de atividade elétrica, de tal forma que a atividade da rede biológica sofre mudanças persistentes, as quais podem se tornar compreensíveis para o manipulador externo. A alta resolução de uma imagem, adquirida em um pequeno lapso de tempo, usando simultaneamente vídeo-microscópio ou fóton, permite estudar correlações morfológicas deste aprendizado biológico. Ao

mesmo tempo, a utilização de culturas contendo desde poucas dezenas a centenas de células, pode ser considerada simples, permitindo assim a indução de padrões de aprendizado, de reconhecimento e de processamento.

Outros avanços estão sendo desenvolvidos utilizando MEAs planares (KRAUSE, 2003), para criar ou melhorar métodos que avaliam as combinações em cultura. Neste artigo, o autor desenvolveu três metodologias, que se baseiam nos diferentes aspectos das MEAs. Na primeira, ele utiliza o processamento paralelo, quando otimiza as questões de hardware, software e outras tecnologias de incubação, para realizar medidas de várias culturas simultaneamente. Na segunda, existe uma combinação de MEAs e aplicações em cultura para o estudo de substâncias neurotóxicas. Na última, utiliza-se uma MEA planar bidimensional. Com espaçamento adequado entre os eletrodos, pode-se estudar múltiplas regiões corticais simultaneamente, considerando apenas uma combinação para a saída obtida. Como exemplo, pode-se citar o estudo de neuroendocrinologia, que revela as desordens ligadas à obesidade.

A Figura 2.19a exemplifica o tipo de sinal obtido com a matriz de microeletrodos planares. Em outro exemplo (vide Figura 2.19b), observam-se tanto sinais extracelulares medidos pela matriz quanto os respectivos sinais intracelulares obtidos com eletrodos de vidro.

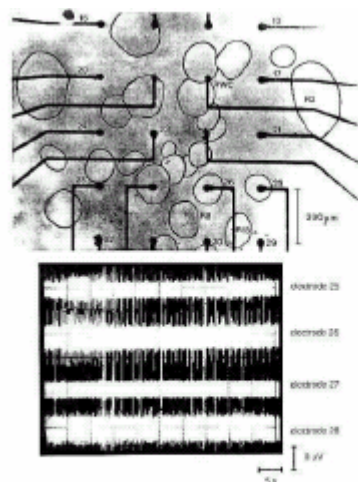


FIGURE 2.19a Photomicrograph (top) of the dorsal side of the *Aplysia* abdominal ganglion recorded on a 2D electrode planar microelectrode array. The photo was taken through the glass array, and has been corrected so clearly obviously and the large neurons at the ganglion. Below are shown four channels of electrical activity recorded from the 26 and 27 electrodes on continuous with light. Every single spike indicates that each electrode senses neural potentials from several neurons. Simultaneous spike sorting would be needed to verify one of the electrode array. (From Stenger and Wheeler, 1994).

(a)

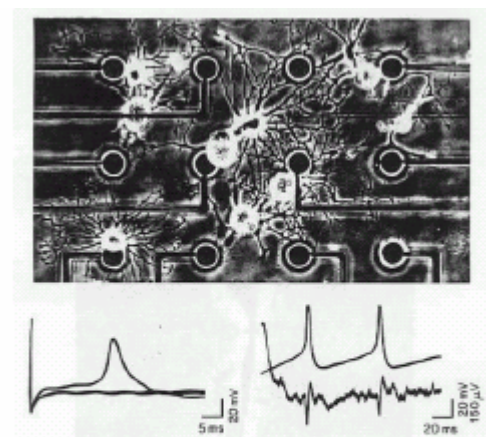


Fig. 2.19b A merging of diverse technologies. This photograph shows identified *Aplysia* neurons growing on the microelectrode array made by computer chip fabrication processes. This arrangement can be used to analyze, at high resolution, the integrated electrical activity within different regions of a single neuron or among neurons comprising a neural network. This array, made by Bruce Wheeler, allows both stimulation (left panel) and recording (right panel) at each site. Intracellular recordings (top traces) from a conventional microelectrode verify these electrophysiological processes.

(b)

Figura 2.19- (a) Matriz de microeletrodos com neurônios e sinais extracelulares medidos de vários neurônios em cada eletrodo. Gânglio abdominal de *Aplysia* (adaptada de (STENGER, 1994)). (b) Sinais

de uma matriz extracelular versus sinais medidos com eletrodos intracelulares (adaptada de (BEADLE, 1988))

Um outro método para análise da codificação neural utiliza uma matriz de multieletrodo com três dimensões, composta por microchips com submatrizes de diferentes configurações (HUAI-YUAN, 2005). Essa inovação é desenvolvida para aplicações médicas. O processo de fabricação três-máscaras é baseado em “wafer”, utilizando os eletrodos em linhas e blocos. Os eletrodos são cobertos com SiO₂ de 2µm de espessura para reduzir o ruído por oxidação, e foram testados em células nervosas da retina do coelho.

(EGERT, 1996) desenvolveu suas pesquisas utilizando MEA para a análise do potencial de ação de eletroretinograma (ERG). Ele concluiu que as características de correlação entre os sinais ERG e o respectivo pico são elevadas, revelando alterações do estado fisiológico do tecido. O autor também realizou testes com MEAs planares, concluindo que elas são apropriadas para a gravação do sinal de pico e para potenciais de baixa frequência.

(A2) Neuroimplantes

Na Figura 2.20 pode-se observar um exemplo de aplicação terapêutica da MEA, que é implantada em um nervo fibular, com o objetivo de realizar eletroestimulação para induzir neuromodulação. Como o funcionamento dos eletrodos é flexível, eles podem ser tanto usados para conduzir um impulso elétrico para dentro do nervo, quanto para captar a atividade elétrica do nervo.

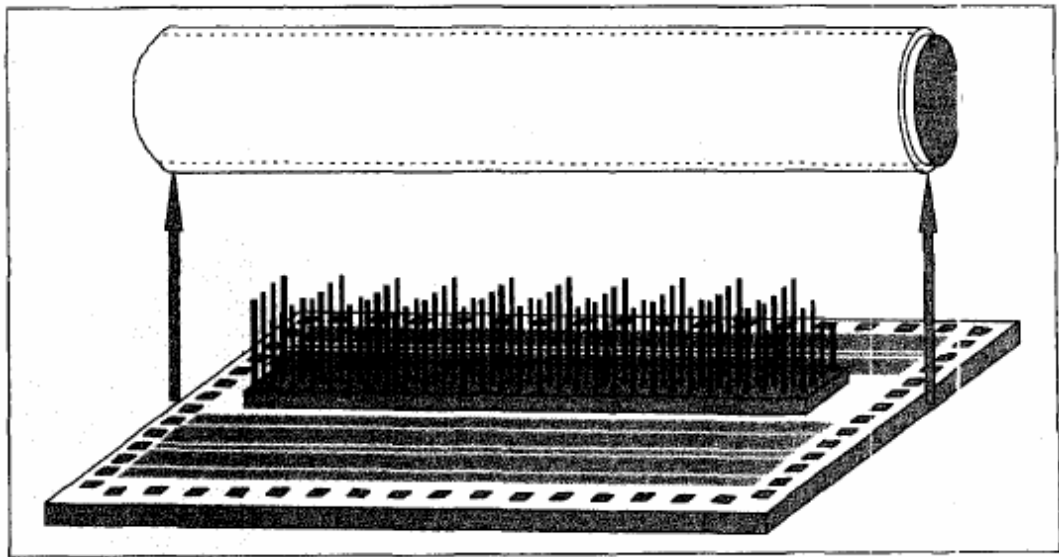


Figura 2.20 – MEA funcionando como neuroimplante em um nervo fibular (adaptada de (RUTTEN, 1999))

Implantes clássicos, como o marca-passo, caracterizam-se por um funcionamento fixo, pré-determinado, estabelecido antes da intervenção cirúrgica de implantação. Na literatura (BERGER, 2001), já existe a proposição de um neuroimplante “inteligente”, adaptável às condições específicas do paciente. A Figura 2.21 apresenta um esquema simplificado deste neuroimplante. Uma vez os potenciais de ação adquiridos e corretamente traduzidos pela interface bioeletrônica, é necessário amplificá-los e formatá-los, para posteriormente realizar processamento de sinais. Este último objetiva não apenas modelar fenômenos, mas também atuar na informação biológica, com objetivos terapêuticos. O resultado deste processamento deve ser formatado “biologicamente”, em termos das amplitudes de tensão e de frequências, para que, através de uma interface bioeletrônica, retorne ao mundo biológico.

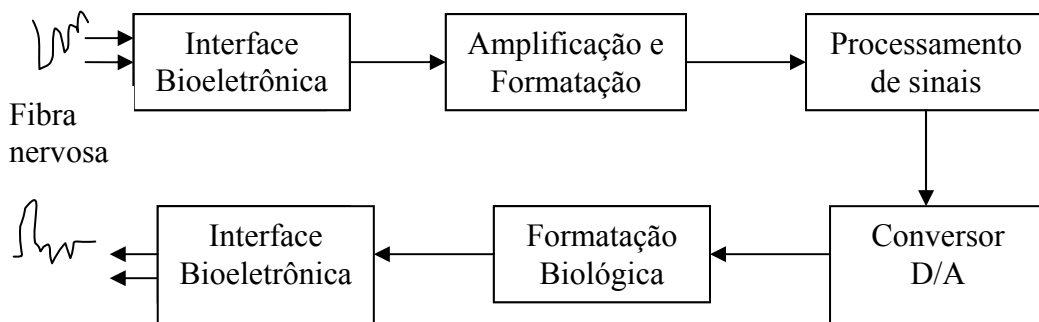


Figura 2.21 – Esquema de um neuroimplante inteligente (adaptada de (PEREIRA, 2004))

Deve-se enfatizar que os neuroimplantes foram desenvolvidos para prevenção de crises epiléticas, minimizando-as de acordo com experimentos preliminares de eletroestimulação realizados em animais (LITT, 2003). Neste contexto, deve-se destacar que os dois desafios tecnológicos mais importantes para a concretização do uso clínico de neuroimplantes consistem em (Proc. IEEE, 2001):

- ✓ O desenvolvimento de modelos matemáticos coerentes com a variabilidade biológica do organismo humano;
- ✓ A implementação de dispositivos biocompatíveis, o que se traduz, dentre outros quesitos, por mínima dissipação de potência. De fato, a amplitude desta em microprocessadores comuns excede em diversas ordens de grandeza os níveis de energia do encéfalo, levando à possibilidade de grave lesão do córtex caso circuitos comuns sejam implantados.

O autor (SONG, 2005) desenvolveu um microchip de silicone baseado em MEAs, com tecnologias CMOS, projetado para substituir uma região específica do cérebro. O circuito integrado constitui-se de dezesseis pré-amplificadores de baixo ruído, com multiplexadores e um amplificador na saída, para extração dos sinais neurais durante a gravação. O neuroimplante foi testado em cérebros de ratos, avaliando-se as medidas do potencial de ação.

(A3) Farmacologia

No contexto das aplicações farmacológicas, existem diversas características importantes que fazem da MEA uma ferramenta de medida eletrofisiológica relevante (CHIAPPALONE, 2003), dentre as quais se destacam:

- ✓ O monitoramento da atividade elétrica dos neurônios por um longo período de tempo;
- ✓ A forma não-invasiva de instrumentação;
- ✓ A gravação simultânea de até dezenas de canais.

Deste modo, MEAs permitem um processamento eficiente, reduzindo o número de experimentos nos animais.

A tecnologia MEA pode ser aplicada em tecidos eletrofisiológicos, por exemplo, neurônio central, células do coração e células musculares. O biossensor MEA constitui um sistema ideal *in vitro* para monitorar os efeitos crônicos e agudos de drogas e toxinas, e apresenta estudos funcionais induzindo condições patológicas sem danos. A gravação da resposta elétrica é realizada em vários locais de um tecido, e portanto um mapa de diferentes drogas pode ser gerado, provendo conclusões importantes sobre a atuação bioquímica específica da droga em estudo (STETT, 2003). Este último artigo apresenta uma revisão que descreve pesquisas com aplicações de biossensores MEA para blindagem de drogas, bem como a segurança da farmacologia nos casos cardíaco e neural.

(A4) Interface cérebro-máquina

Os sistemas de interface cérebro-máquina baseados nos sinais eletroencefalografia foram investigados há 20 anos atrás (ROUSCHE, 2003). Atualmente, poucos sistemas são desenvolvidos de forma robusta para atender às funcionalidades clínicas do dia-a-dia (WOLPAW, 2002), por exemplo, em ratos (CHAPIN, 1999). ROUSCHE (2003) introduziu um sistema para gravações em ratos, implantando-se MEAS em seu córtex, gerando um “robô de rato”, o *RABOT*. Ele é um sistema especial para experimentos em neurociência e engenharia neural, visto que induz a locomoção de pequenos robôs a partir da aquisição de sinais do córtex motor de ratos. Vários testes movendo o RABOT por um som fixo levam a interessantes respostas neurais, possibilitando um grande avanço em aplicações cérebro-máquina. Futuros experimentos com este sistema incorporam mecanismos de decisão complexa.

(A5) Implante medular e nanotecnologia

Doenças neurodegenerativas, como a esclerose múltipla, podem induzir a perda da funcionalidade no organismo humano. Desta forma, a implantação de biossensores em sistemas neurais para a eletro-estimulação tem sido aumentada a cada dia. A neurotecnologia utiliza dispositivos protéticos para suplemento ou substituição de funções do sistema nervoso ((PEYMAN, 1998), (ZRENNER, 1999)).

Um exemplo desta abordagem é apresentado por (SCHLOSSHAUER, 2001), que desenvolveu implantes neurais com eletrodos pequenos para a excitação externa de neurônios co-implantados, cujos axônios penetram nos eletrodos e ativam as fibras nervosas.

2.6 O Sistema Nervoso (SN)

Um sistema se caracteriza pela junção de partes coordenadas para a concretização de um mesmo resultado, de maneira a formar um conjunto inter-relacionado. O Sistema Nervoso (SN) é, pois, um conjunto de órgãos formados por um mesmo tipo de tecido, engajados num mesmo processo (GUYTON, 2002). Ao lado do Sistema Endócrino, constituído por glândulas secretoras de hormônios, o Sistema Nervoso é responsável por todas as funções de controle do corpo humano.

“O sistema nervoso humano é o mais complexo entre os animais. Sua função básica é de receber informações sobre as variações externas e internas e produzir respostas a essas variações através dos músculos e glândulas. Desta forma ele contribui, juntamente com o sistema endócrino, para a homeostase do organismo. Além do mais, o sistema nervoso humano possui as chamadas funções superiores que inclui: a memória, que corresponde à capacidade de armazenar informações e depois resgatá-las, o aprendizado, o intelecto, o pensamento e a personalidade” (VILELA, 2005).

No sistema nervoso, além dos neurônios que o constituem, têm-se as células de neuroglia (células de suporte, também denominados gliócitos), que desempenham a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurônios (VILELA, 2005). Essas células são muito mais numerosas que os próprios neurônios, entretanto seus corpos celulares são geralmente menores (LENT, 2001). Há diversos tipos celulares, mas se distinguem, entre elas, os astrócitos, oligodentrócitos e microgliócitos (Figura 2.22).

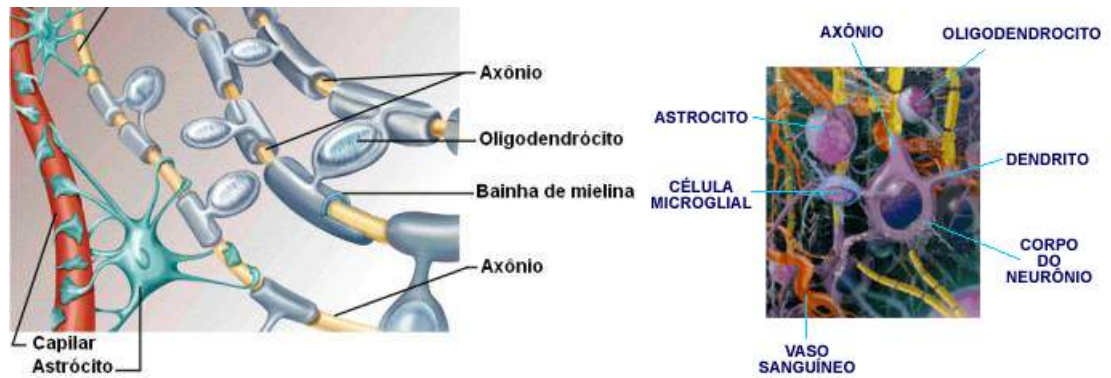


Figura 2.22 – Células gliais: astrócitos (nutrição), oligodendrócitos (sustentação) e células microgliais (defesa) (adaptada de (VILELA, 2005))

O SN se divide em *Sistema Nervoso Central* (SNC), *Sistema Nervoso Periférico* (SNP) e *Sistema Nervoso Autônomo* (SNA), conforme a Figura 2.23. O Sistema Nervoso Central pode ser subdividido em:

- ✓ *encéfalo*, que corresponde à parte que está dentro da caixa craniana, e
- ✓ *medula espinhal*, que corresponde à parte protegida pela coluna vertebral.

O Sistema Nervoso Periférico pode ser subdividido em:

- ✓ *nervos raquidianos*, corresponde os nervos que partem da, ou chegam na, medula,
- ✓ *nervos cranianos*, corresponde aos que parte da, ou chegam na, região craniana,
- ✓ *Sistema Nervoso Autônomo*, que é responsável pelo controle neurovegetativo – desprovido do controle da nossa vontade.

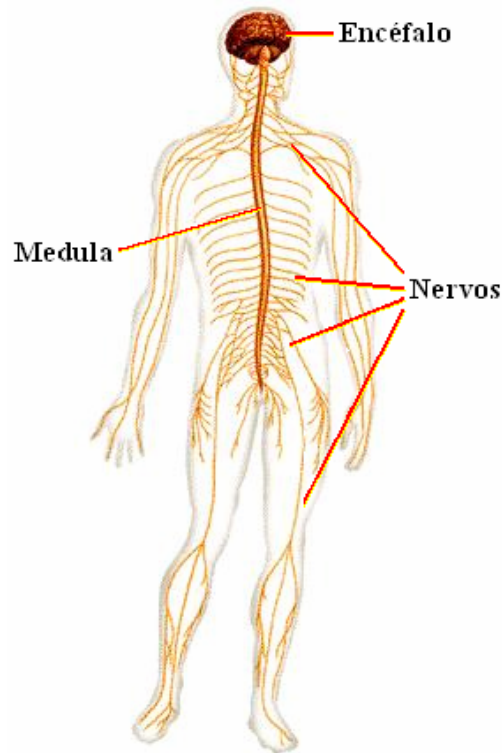


Figura 2.23 – Figura esquemática mostrando o SNC, representado pelo encéfalo e pela medula e o SNP, representado pelos nervos (adaptada de (FRISÓN, 1999))

O SNC é responsável pela tomada de decisões. Suas funções são de receber, avaliar e processar os estímulos sensitivos; como também de ponderar e enviar os estímulos motores. O SNP é responsável pelo “sentir” o mundo externo e o mundo interno (ao corpo), enviando estas informações ao SNC; como também se responsabiliza por levar as informações do SNC para músculos e glândulas, que efetuam suas tarefas de acordo com a tomada de decisão.

2.6.1 Sistema Nervoso Central (SNC)

O SNC é envolvido por estruturas ósseas protetoras, como a caixa craniana, que protege o encéfalo; e a coluna vertebral, que contém a medula (*Medula Espinhal* ou *Medula Nervosa* ou *Ráquis*). Além disso, o SNC está imerso numa substância aquosa denominada *líquor* ou *líquido cefalorraquidiano*, e revestido por membranas denominadas *meninges*, que são divididas em três (vide Figura 2.24): dura-máter (a mais externa), aracnóide (a intermediária) e pia-máter (a mais interna).

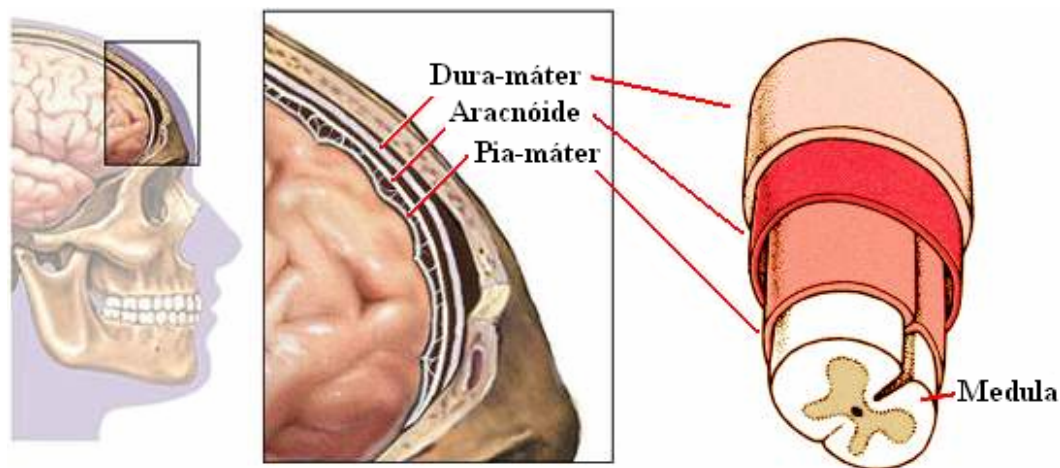


Figura 2.24 – Meninges: Dura-máter (mais externa), Aracnóide (Intermediária) e Pia-máter (mais interna)(adaptada de (CARDOSO, 2005))

Todo este líquido que banha o sistema nervoso central, preenchendo inclusive as cavidades encefálicas (ventrículos), “o protege mecanicamente contra traumatismos que possam atingir a cabeça, e também contribui com a sua nutrição e a manutenção do meio bioquímico ótimo para o funcionamento neural” (LENT, 2001).

A dura-máter é extremamente resistente, rígida e bastante sensível. A aracnóide é menos rígida que a dura-máter, entre as duas há uma fina camada de líquido que lubrifica o contato entre ambas. Entre a aracnóide e a pia-máter, existe um amplo espaço preenchido pelo mesmo líquido, o espaço subaracnóideo. A pia-máter, última das meninges, é a mais fina e delicada, cobrindo todo o SNC, acompanhando, inclusive, seus giros e sulcos (LENT, 2001).

2.6.1.1 A medula espinhal

A medula tem cerca de 40 cm de comprimento (vide Figura 2.25) em um indivíduo adulto mediano. Ela é condutora dos impulsos nervosos que provêm do encéfalo ou vão para este. Dela partem as raízes motoras e sensitivas dos nervos raquidianos, levando informações para órgãos efetores e trazendo informações sobre o que acontece com o corpo.



Figura 2.25 – Medula Espinhal e Encéfalo (adaptada de (CARDOSO, 2005))

A medula também funciona como uma espécie de “hardware” de controle, atuando nos processos para os quais o sistema de processamento encefálico não precisa agir de imediato. São funções simples, e portanto não necessitam da intervenção dos centros encefálicos. Assim, a medula controla os movimentos involuntários como o *arco reflexo*. Podemos citar, por exemplo, o ato de retirar a mão involuntariamente de um objeto que tenha causado dor. A retirada da mão é imediata, mas a tomada de consciência do que ocorreu vem após. O sinal de dor é transmitido a regiões específicas da medula que processam a informação e a envia aos grupos musculares responsáveis pela flexão do braço.

“Na realidade, os níveis superiores do sistema nervoso operam freqüentemente, não mandando sinais diretamente para a periferia do corpo, mas enviando sinais para os centros de controle da medula, simplesmente “comandando” os centros da medula espinhal a desempenhar suas funções” (GUYTON, 2002).

2.6.1.2 O encéfalo

Todo o material composto pelo tecido nervoso situado dentro da caixa craniana constitui o encéfalo (Figura 2.26). Ele é formado pelo:

- ✓ *Nível encefálico inferior*, responsável pelo controle de atividades orgânicas inconscientes, são eles:
 - (a) *diencéfalo* – tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo
 - (b) *tronco cerebral* - mesencéfalo, ponte e bulbo
 - (c) *cerebelo*.
- ✓ *Nível encefálico superior*, responsável pela coordenação de atividades conscientes, relacionadas às atividades intelectuais e voluntárias, que são:
 - (a) telencéfalo – os hemisférios cerebrais.



Figura 2.26 – O encéfalo (adaptada de (URL 6))

Diencéfalo

No diencéfalo encontramos o *tálamo*, constituído de duas massas ovóides de substância cinzenta e branca (Figura 2.27), e o *hipotálamo*. Essas estruturas são responsáveis por funções como controle do medo, do sono, da digestão, da fome, da dor e da regulação térmica dentre outras funções de controle da nossa homeostase.

O tálamo faz parte do *sistema límbico* (*hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo, corpos mamilares, cíngulo, giro parahipocampal*), que regula o comportamento emocional, memória e aprendizado. Com exceção das mensagens

sensoriais provenientes do bulbo olfativo, todas as outras passam diretamente pelo tálamo antes de atingir o córtex cerebral. O tálamo funciona como um filtro, tendo a função de integração sensorial motora, e retransmite os impulsos nervosos para o córtex, direcionando-os às regiões específicas do cérebro onde devem ser processados.

Já o hipotálamo é o grande coordenador da *homeostasia* (LENT, 2001), definida como um estado do organismo associado a:

- ✓ ambiente interno contendo concentrações otimizadas de gases, nutrientes, água e íons;
- ✓ temperatura regulada;
- ✓ volume de fluídos otimizado para a vida das células.

Ou seja, o hipotálamo busca manter o sistema em um nível estável, regulando-o em resposta a flutuações aleatórias do ambiente, que não podem ser antecipadas.

Tronco encefálico

O mesencéfalo e a ponte (Figura 2.27) são vias de passagem dos estímulos nervosos, principalmente aqueles relacionados à motricidade e à sensibilidade.

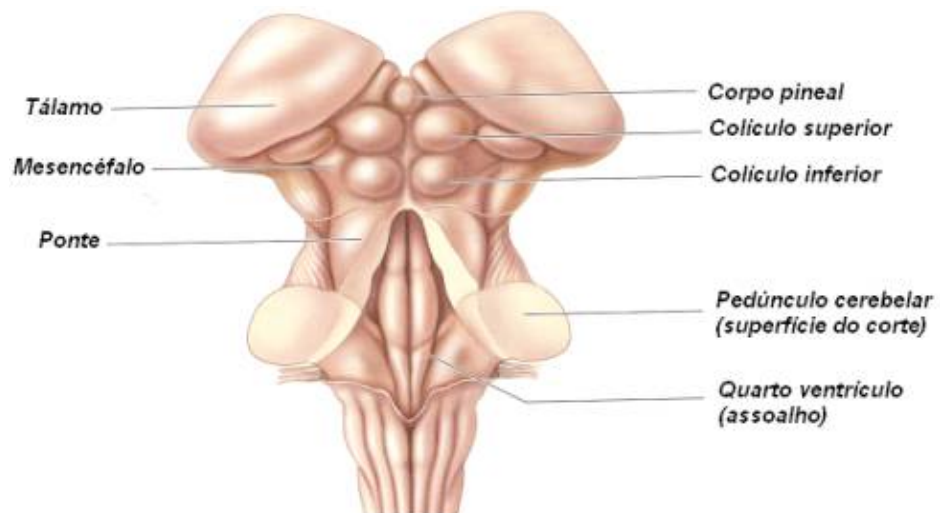


Figura 2.27 – Diencefalo e Tronco Encefálico. Vista posterior do encéfalo com exclusão do cerebelo (adaptada de (VILELA, 2005))

O Bulbo (Figura 2.28) também é via de passagem dos estímulos que vem do, ou vão para o encéfalo, com funções próprias, como controle do espirro, da tosse, da

sucção, da fonação, da mastigação, da respiração e da salivação; além de possuir função cárdio-moderadora, cárdio-aceleradora, vasoconstrictora e vasodilatadora. Deve-se destacar os núcleos da formação reticular que acumulam as funções acima citadas.

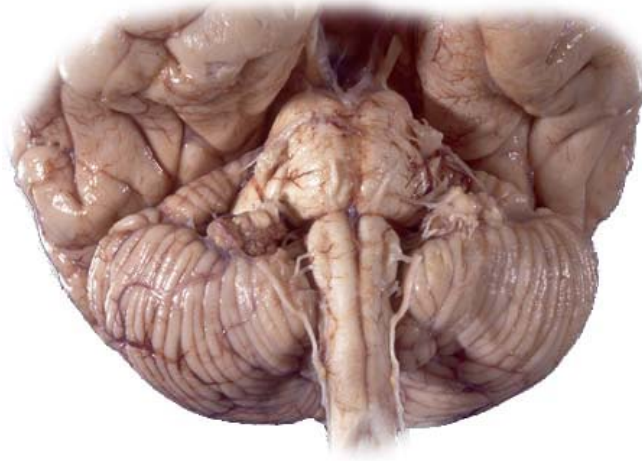


Figura 2.28 – Ponte e Bulbo em evidência, com o cerebelo ao fundo e parte do telencéfalo acima. Vista anterior do encéfalo (adaptada de CARDOSO, 2005))

Cerebelo

O cerebelo fica logo atrás da ponte e do bulbo (Figura 2.29) e, assim como o cérebro, está recoberto por uma fina camada de substância cinzenta denominada córtex cerebelar, cobrindo seu corpo branco medular.

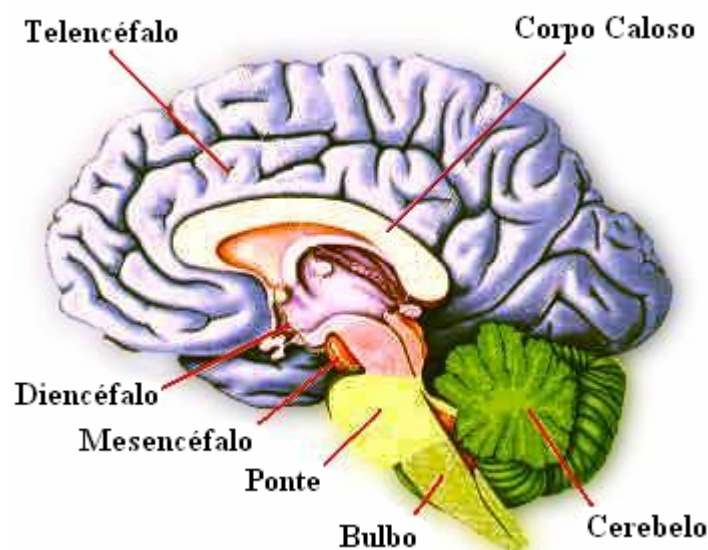


Figura 2.29 – Secção mostrando a metade direita do encéfalo vista por dentro, evidenciando suas subdivisões (adaptada de (VILELA, 2005))

“As principais funções do cerebelo são: manutenção do equilíbrio e da postura, controle do tônus muscular, controle dos movimentos voluntários e aprendizagem motora” (MACHADO, 2003); regulando assim as funções musculares, a orientação espacial e o equilíbrio do corpo. De fato, o equilíbrio corporal, “é a função combinada das porções mais antigas do cerebelo e da substância reticular do bulbo, da ponte e do mesencéfalo” (GUYTON, 2002). Já para os movimentos voluntários, o cerebelo controla a força, a extensão e a direção do movimento, atuando no planejamento e correção dos movimentos.

2.6.2 Sistema nervoso Periférico (SNP)

O SNP é formado por estruturas fibrosas denominadas de nervos, que são constituídos por vários feixes de *fibras nervosas*, as quais, por sua vez, são a reunião de prolongamentos de neurônios (axônios ou dendritos). Os nervos constituem os componentes principais do SNP e se encontram em quase todas as partes do corpo humano (LENT, 2001).

O SNP é composto de 12 pares de nervos cranianos, 31 pares de nervos raquidianos e pelo Sistema Nervoso Autônomo. Estes nervos são ditos cranianos ou raquidianos em função do seu ponto de ligação com o SNC, ou seja, podem emergir da base da caixa craniana ou do tronco encefálico, ou da medula espinhal, respectivamente.

2.6.2.1 Sistema nervoso Autônomo

Ele é responsável pelo controle involuntário da vida vegetativa, coordenando funções como a circulação, a respiração e a digestão, podendo ainda ser subdividido em *Sistema Nervoso Simpático* e *Sistema Nervoso Parassimpático* (vide Figura 2.30). Estes atuam antagonicamente um em relação ao outro, porém de forma equilibrada. Por exemplo, o Sistema Nervoso Simpático excita os órgãos efetores, enquanto o Sistema Nervoso Parassimpático os inibe.

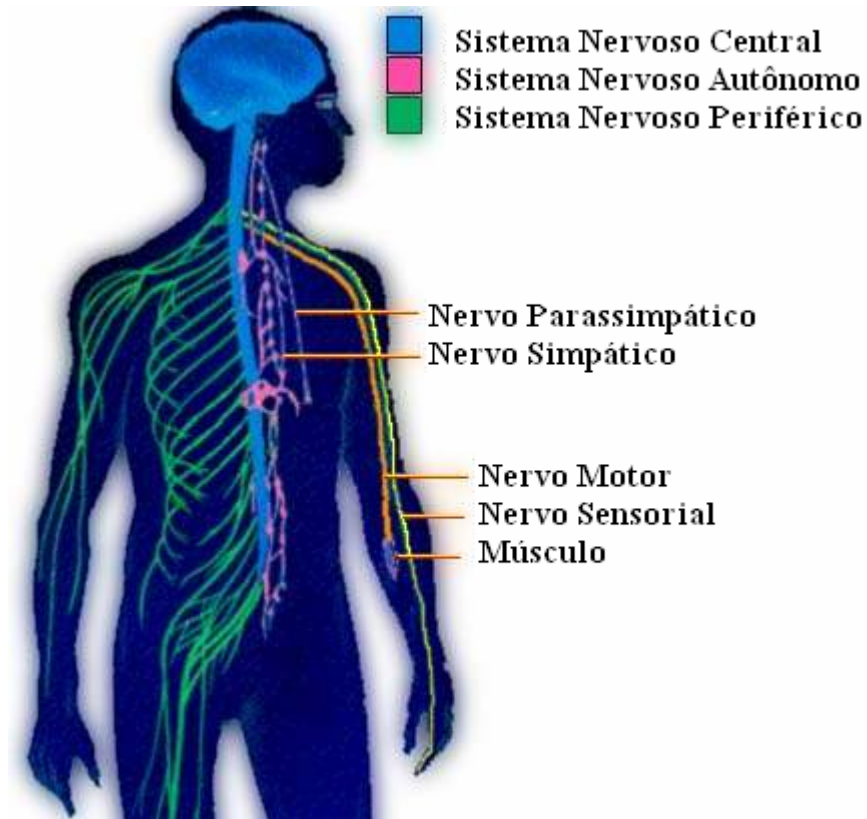


Figura 2.30 – Sistema Nervoso Central e Periférico. Evidência de parte do Sistema Nervoso Autônomo (Simpático e Parassimpático), bem como de exemplo de nervos motores e sensoriais (adaptada de (CARDOSO, 2005)).

2.6.3 Cérebro

O cérebro é dividido em dois hemisférios (esquerdo e direito), sendo que, com relação às funções motora e sensitiva, um hemisfério coordena o lado do corpo que lhe é oposto. Ou seja, o hemisfério cerebral direito se relaciona com o controle motor e sensitivo do lado corporal esquerdo enquanto o hemisfério esquerdo se relaciona com controle do lado direito do corpo. Assim, há funções cognitivas peculiares de cada hemisfério, ambos se comunicando por meio de uma estrutura fibrosa denominada *corpo caloso*, o qual se caracteriza pela substância esbranquiçada situada abaixo do telencéfalo, na Figura 2.29. O corpo caloso cruza a *fissura cerebral longitudinal*, fenda que divide o cérebro em dois hemisférios.

2.6.3.1 O córtex cerebral

Os hemisférios cerebrais apresentam uma camada superficial de 2 a 5 mm de espessura de substância cinzenta, composta por neurônios, células de glia e fibras nervosas, denominada *córtex cerebral* ou *córtice cerebral*.

“É irônico que, de todas as partes do cérebro, saibamos menos acerca das funções do córtex cerebral, mesmo que esta componha, de longe, a maior porção do sistema nervoso. Mas sabemos quais os efeitos da lesão ou da estimulação específica em várias porções do córtex” (GUYTON, 2002).

Fisicamente, o *córtex cerebral* pode ser dividido em quatro *lobos* externamente visíveis, que recebem o nome da estrutura óssea que os protege (Figura 2.31). O quinto lobo é denominado de *ínsula*, localizando-se na parte interna e central do cérebro, abaixo do lobo temporal.

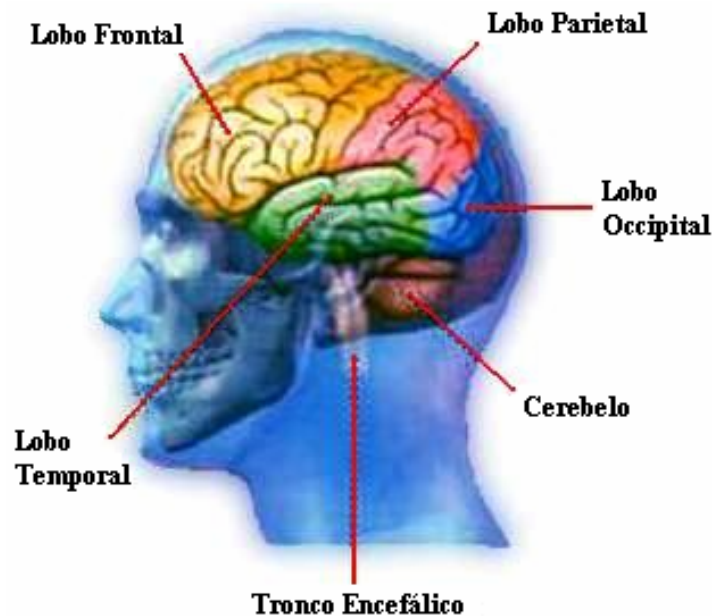


Figura 2.31 – Lobos do córtex cerebral (adaptada de (VILELA, 2005))

Em geral, o *lombo temporal* se dedica à memória, audição, fala e sua interpretação; o *lombo frontal* é responsável pelo planejamento consciente, controle motor e controle sensorial somático; o *lombo parietal* lida com os sentidos corporal e espacial do lado direito; o *lombo occipital* é uma área interpretativa do sentido da visão; e a *ínsula* cuida da representação do estado fisiológico do corpo, envolvendo, inclusive, as emoções. Portanto, é preciso esclarecer que os lobos cerebrais são interdependentes através de circuitaria própria que os interconecta.

Existe uma relação bastante estreita entre o córtex e o tálamo, como se existissem no tálamo as mesmas regiões funcionais do córtex. Todas as mensagens sensoriais, com exceção daquelas provenientes do bulbo olfativo e motora, passam pelo tálamo antes de atingir o córtex, e após sair do córtex cerebral. Impulsos oriundos das vias da sensibilidade atingem o córtex, sendo interpretadas. Também do córtex partem os impulsos que comandam os movimentos voluntários.

Todo o córtex está interconectado e suas regiões são interdependentes. As fibras que penetram o córtex cerebral passam, necessariamente, pelo *centro branco-medular* do cérebro, que constitui a substância branca revestida pelo córtex, composta por fibras mielinizadas. Essas fibras podem ser de *associação* ou *projeção*. As fibras de associação ligam áreas diferentes no mesmo hemisfério, ou no hemisfério situado no lado oposto; enquanto aquelas de projeção ligam áreas do córtex aos centros subcorticais, constituindo a cápsula interna.

Diante desta complexa interconexão do córtex, ele não constitui de uma informação homogênea, sendo possível dividi-lo em diferentes áreas, de acordo com suas funções, conforme a Figura 2.32.

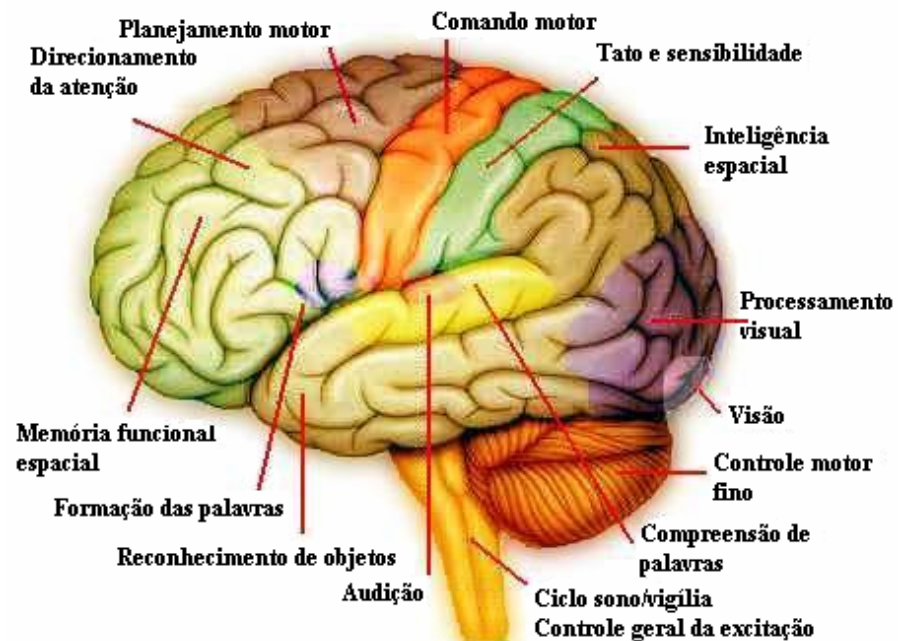


Figura 2.32 – Subdivisões funcionais corticais, cerebelo e tronco encefálico (adaptada de (VILELA, 2005))

A área da aquisição das palavras é a *área de Broca*, no giro temporal inferior esquerdo, responsável pela fala. A área de compreensão das palavras é a *área de Wernicke*, numa fronteira entre o lobo occipital temporal e parietal esquerdo. A área de audição é uma área de audição primária no giro temporal anterior, uma vez que a interpretação é feita na área de Wernicke. Todas as informações sensoriais que necessitam da inteligência interpretativa são direcionadas das áreas sensórias para a área de Wernicke. A região de comando motor, ou *área motora voluntária*, possui conexões com os músculos efetores específicos, passando, como visto anteriormente, pelo tálamo e em seguida por centros específicos da medula espinhal. Assim também, a região de tato e sensibilidade, ou *área sensorial somática*, também possui conexões com células sensoriais distribuídas pelo corpo, igualmente possuindo estações em centros específicos da medula e do tálamo.

De acordo com MACHADO (2003), “*o conceito das localizações funcionais do córtex sofreu um abalo quando se conseguiu causar movimento por estimulação de áreas corticais, tidas como exclusivamente sensitivas*”. Logo, essas regiões foram mapeadas de acordo com a especialização maior dessas áreas, mas não necessariamente são essas suas únicas funções.

No entanto, o mapeamento dessas regiões segundo suas funções é usualmente aceita, o que é bastante importante tanto para a compreensão do funcionamento do cérebro, como para o diagnóstico de diversas lesões que podem ocorrer neste órgão.

2.7 Medidas Neurológicas: O Eletroencefalograma (EEG)

2.7.1 Introdução

As atividades neuronais do córtex cerebral ecoam sob forma de onda eletroquímica até a superfície do escalpo, onde podem ser captadas através do EEG de rotina, o qual dura 20-40 minutos e usa aproximadamente 20 eletrodos diferentes de escalpo colocados de acordo com um determinado protocolo. Qualquer mudança elétrica registrada na superfície cortical é causada pela atividade ordenada e simétrica de uma classe de células do córtex cerebral. Além disso, um número suficiente de

neurônios deve disparar sincronicamente para gerar potenciais corticais (BUTTON, 2000).

A teoria mais aceita atualmente sobre a origem do sinal eletroencefalográfico, proposta na década de 30, supõe que esses biopotenciais surgem do centro para o topo, de dentro para fora do cérebro. Baseia-se na idéia de que o tálamo no diencéfalo vibra continuamente e é esta vibração que faz com que o cérebro vibre ciclicamente (URL 7). Trata-se de vibração no sentido de oscilação do potencial eletro-químico e não no sentido mecânico.

Uma outra teoria, na qual os biopotenciais surgem do topo para o centro, de fora para dentro do cérebro, é proposta pelo físico Paul Nunez (1995) (NUNEZ, 1995). Ela é baseada na idéia de que o neocórtex, situada no topo dos hemisférios cerebrais, regula as oscilações do córtex, que por sua vez faz com que o tálamo simplesmente ajuste a sua própria oscilação à oscilação do neocórtex.

Nunez fundamenta esta idéia em investigações feitas por Steriade (STERIADE, 1993), que, em 1976, descobriu que quando o córtex motor era estimulado eletricamente com períodos pequenos de 10 Hz a cada dois segundos, o tálamo começava a oscilar espontaneamente com a mesma freqüência, ao fim de 28 períodos de estimulação. Portanto, Nunez concluiu que a associação da atividade neocortical e aquela do tálamo em mudar a sua freqüência fazem com que o tálamo e o cérebro harmonizem as suas oscilações, que depois são capturadas pelo EEG (URL 7).

Portanto, a origem do EEG ainda é obscura. No entanto, sabe-se que possibilita identificar uma série de patologias neurológicas e psiquiátricas, principalmente para auxiliar no diagnóstico de doenças do cérebro, tais como a epilepsia, as desordens do sono e alguns tipos de tumores cerebrais.

Fisiologicamente sabe-se que as características das ondas elétricas cerebrais variam conforme o funcionamento do órgão. As maiores variações se observam entre os estados de vigília, ou seja, entre o estar acordado, dormindo, sonolento, em coma, etc.

Uma dessas novas aplicações do EEG é tentar localizar com exatidão os focos epilépticos ou tumores cerebrais. Os focos epilépticos são pequenas regiões no cérebro onde a atividade elétrica se apresenta anormal. Pela observação dos traçados dos canais,

o neurologista que interpreta o EEG é capaz de deduzir em onde exatamente esta anormalidade está situada. Logo, o EEG pode ser considerado o melhor exame complementar para clínica, diagnóstico definitivo e terapia da epilepsia (SILVA, 1998).

2.7.2 Medição

Os sinais cerebrais são geralmente captados por meio de eletrodos em forma de disco, devidamente posicionados no couro cabeludo (Figura 2.33), o que caracteriza uma captação não-invasiva. Existem outras formas de captação invasiva dos sinais cerebrais, por meio de agulhas subcutâneas, intracranianas, ou ainda redes de eletrodos, que podem ser posicionados sobre o próprio córtex. Este procedimento é usado em alguns casos de cirurgia neurológica.

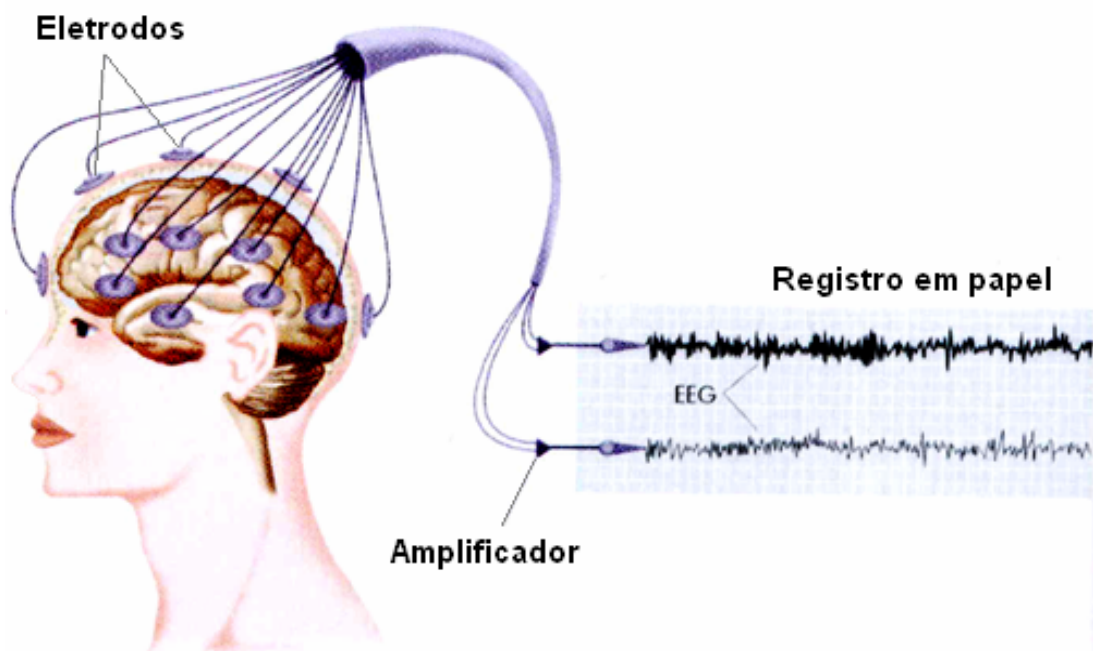


Figura 2.33 – Eletrodos posicionados no escalpo e o registro eletroencefalográfico (adaptada de (LENT, 2001))

É necessária uma substância ou suporte material que possa servir como superfície fixadora entre o eletrodo e a pele do paciente, aumentando a aderência, de modo que o eletrodo permaneça onde foi colocado. Isto permite que toda a superfície do eletrodo possa captar o sinal, além de se evitar capacitâncias e resistências indesejáveis associadas à movimentação desproposita do eletrodo. O paciente deverá estar sem brincos ou objetos de metal que possam causar interferência, com os cabelos secos e o

couro cabeludo limpo. Cabelos longos devem ser presos de forma a exibir o escalpo. O ambiente de registro deve ser calmo, silencioso, sem luzes intensas, sem movimentos de pessoas, e obviamente, sem interferência eletromagnética. A aparelhagem deve ser mantida muito limpa e freqüentemente calibrada.