

CONSIDERAÇÕES SOBRE AS RELAÇÕES NEURAIS E ETOLÓGICAS NA AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES DO CONTROLE MOTOR

II. MODELOS EXPERIMENTAIS

NORBERTO GARCIA-CAIRASCO *

RESUMO — A utilização de modelos experimentais de disfunções motoras é discutida como instrumento para o conhecimento normal e patológico do funcionamento dos sistemas motores. São apresentados neste trabalho vários modelos experimentais como os de hemiplegia, acinesia, parkinsonismo e epilepsia.

Neural and ethological considerations on the evaluation of motor control dysfunction: II. Experimental models.

SUMMARY — As a tool for the study of normal and pathological motor manifestations, the experimental models of motor alterations are discussed. Here, we present particularly the neural and ethological characteristics of experimental models as hemiplegia, akinesia, parkinsonism and epilepsy.

O uso dos modelos experimentais em neurociências tem trazido grandes avanços no entendimento das funções do sistema nervoso central (SNC). Os níveis moleculares ou celulares podem ser estudados *in vitro* e aspectos mais amplos de sistemas ou redes neuronais podem ser estudados *in vivo*, inclusive em animais acordados. Os modelos aqui apresentados caracterizam-se por permitirem análises etológicas claras, já que é possível descrever as disfunções motoras com relativa facilidade. Entretanto, dependendo do modelo e do animal em estudo, o planejamento experimental é importante. Nem sempre o animal mais usado no laboratório, por exemplo o rato, é o melhor modelo para certas disfunções encontradas em clínica. Colocaremos, portanto, as restrições do caso quando for necessário.

I. MODELOS EXPERIMENTAIS: ASPECTOS NEURAIS

1. Modelo de hemiplegia cortical em ratos — Na clínica e experimentalmente, é possível encontrar quadros de hemiplegia como consequência de isquemia cerebrovascular. Elas *per se* induzem alterações de níveis de neurotransmissores, como o ácido gama-amino butírico (GABA). Desde que a hemiplegia consequente a isquemia cerebral pode produzir déficits motores severos, às vezes irreversíveis, foi desenvolvido novo modelo de hemiplegia a partir da micro-infusão constante de GABA no córtex somatomotor de ratos¹. A síndrome se caracteriza por deficiência motora reversível, quantificável, no lado contralateral à micro-injeção. Em animais jovens persistiu por 5 dias, enquanto nos adultos até por duas semanas. A importância da

Este trabalho é a segunda parte do estudo baseado na conferência apresentada na mesa redonda «Modelos Neurobiológicos para o Estudo do Comportamento», no V Encontro de Etologia (Jaboticabal, SP, Brasil, 1 a 3 de outubro de 1987): * Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental, Disciplina de Neurofisiologia, Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP).

utilização deste modelo está na sua validade para o entendimento de mecanismos corticais inibitórios que desempenham importante papel tanto nas síndromes pós-acidentes cerebrovasculares, quanto nas paralisias pós-epiléticas 7,36,50.

2. Modelo de acinesia por lesão bilateral do hipotálamo lateral em ratos —

Além das manifestações de afagia e adipsia⁵⁴ como consequência das lesões do hipotálamo lateral (LH), em lesões maiores outros sintomas têm sido observados, tais como déficits sensoriais, catalepsia, sonolência e acinesia^{30,53}. Muitos dos déficits observados pela lesão do LH correspondem aos observados pela lesão do feixe nigro-estriatal⁵⁴, que atravessa a hipotálamo. Esse sistema tem sido implicado na doença de Parkinson (PK), pelo que entre as manifestações de PK se inclui a acinesia⁴³. Como até o momento não tinha sido feito qualquer trabalho neuroetológico de análise das manifestações acinéticas precisas após lesão do LH e também do padrão de recuperação, Golani et al.²⁰ realizaram avaliação da geometria natural do movimento e da recuperação da acinesia no rato com lesão bilateral do LH, utilizando a notação de movimentos de Eshkol-Wachmann⁸.

3. Indução de parkinsonismo experimental por lesão da substância nigra compacta (dopaminérgica) em ratos, gatos e macacos —

Embora as manifestações clássicas da doença de Parkinson sejam hipocinesia/bradicinesia, tremor e rigidez, dificilmente têm sido elas reproduzidas com fidelidade em modelos experimentais. Apesar do avanço do conhecimento na fisiopatologia e neuroquímica do PK, pouco é sabido sobre sua etiologia. Sabe-se que pode ser induzido por toxinas do ambiente, agentes infecciosos, envelhecimento acelerado, anormalidades imunológicas ou metabólicas. Independente das causas, tanto no PK idiopático quanto no pós-encefalítico, o achado neuropatológico mais consistente é a perda dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra (SN) compacta, estrutura mesencefálica ventral que se projeta ao estriado. Explica-se, com sua lesão, a deficiência dopaminérgica tanto na própria SN quanto no estriado. Alterações noradrenérgicas e serotoninérgicas não são infrequentes. Por estas razões, a 6-hidroxidopamina (6OHDA), potente substância neurotóxica específica de catecolaminas, tem sido utilizada para lesar especificamente a SN compacta em animais, neles produzindo alguns dos fenômenos típicos do PK. Dependendo de ser sua aplicação unilateral ou bilateral, as manifestações são simétricas ou assimétricas. Os achados mais frequentes em ratos são a acinesia e a indiferença ou déficit sensorial, assim como a assimetria, manifestada por giros, que podem ser potenciados por drogas que ativam a neurotransmissão dopaminérgica^{23,45,54,56}. Tanto a avaliação de sistemas de neurotransmissão (catecolaminas, neuropeptídeos) quanto da possível co-liberação deles na SN, correspondem ao panorama atual do estudo do PK experimental. Dentro dessa linha e por motivos relativamente casuais, mais recentemente está se utilizando a N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). Esta substância é um princípio ativo opiáceo (análogo da meperidina), produzindo PK tanto em humanos quanto em gatos e primatas³. Do ponto de vista de sua utilidade na avaliação dos mecanismos e da fisiopatologia do PK, como modelo de lesão específica da SN compacta e degeneração do feixe nigro-estriatal, permite avaliar sistemas de neurotransmissão envolvidos nos fenômenos da doença de Parkinson tal como opiáceos endógenos⁵⁵. De outro lado, é a única que, de certa maneira, reproduz tanto os tremores quanto a rigidez e a acinesia dos humanos. Igualmente, responde positivamente à terapia substitutiva de L-dopa, tal como em humanos, com todos os seus efeitos colaterais e restrições. Excelente revisão, não só do PK experimental em primatas como de outras alterações extrapiramidais (hemibalismos, discinesias, coréia e atetose) foi publicada⁶. Como complemento da alteração de PK por lesões extrapiramidais reconhecidas, essas alterações também podem ser estudadas pelo tratamento com substâncias neurolépticas que produzem, como efeito colateral, parkinsonismo farmacológico. Embora tenham sido incluídas várias espécies nesses estudos, o macaco é utilizado como o melhor modelo²².

4. Convulsões audiogênicas (CA) como modelo experimental de epilepsia generalizada de tipo tônico-clônico —

A fisiopatologia da epilepsia envolve conceitos moleculares, iônicos, celulares, genéticos e eletrofisiológicos dos sistemas neuronais. Entretanto, a conjuntura de todos esses fatores pode determinar o aparecimento ou não de manifestações comportamentais claras, muitas delas motoras. Em contraposição àquelas epilepsias de tipo não convulsivo, como ausências, podem aparecer quadros severos, como crises generalizadas tônico-clônicas. Podem ainda ser descritas crises tipo límbicas, como o 'kindling'³⁴, que envolve manifestações motoras faciais mioclônicas restritas, até perda do controle postural ou generalização. De toda a ampla gama de modelos^{34,40}, escolhemos aqui o modelo de epilepsia audio-

gênica, generalizada, tônico-clônica, por ser o da nossa maior experiência. Entretanto e dentro do possível, será comparado com outros, particularmente os límbicos. As CA, têm sido muito estudadas como modelo experimental genético de epilepsia⁴, tanto para 'screening' de drogas anti-epilépticas³², como para estudo dos mecanismos neurais de processamento da informação epiléptica e/ou da coordenação sensorio-motora^{18,15,33,37}. As CA são induzidas em roedores por estimulação acústica de alta intensidade (90-110 dB), por tons puros ou por ruídos de frequências mistas. Os mecanismos primários envolvem a via acústica até pelo menos os colículos inferiores²⁸, fazendo transição com áreas da formação reticular mesencéfalo-pontina². Suas manifestações motoras são muito ricas, permitindo análises comportamentais complexas.

II. CONTRIBUIÇÃO DA ETOLOGIA AO ESTUDO DA FUNÇÃO MOTORA NOS MODELOS EXPERIMENTAIS EM QUESTÃO: ANÁLISE NEUROETOLÓGICA

1. Hemiplegia cortical — A maioria das tentativas de avaliar as funções do sistema piramidal e/ou extrapiramidal tem sido baseada na realização de lesões específicas no início (origem) ou ao longo dessas vias, ou produzindo-se lesões isquêmicas corticais por ligação de artérias cerebrais que irrigam áreas específicas. Entretanto, este tipo de manipulação tem trazido complicações na avaliação dos efeitos pela relativa inespecificidade das áreas atingidas. No trabalho que realizaram Brailowsky et al.¹, parece que a micro-infusão constante (com minibomba) de 100 ug/ul/hora durante 7 dias de solução de GABA no córtex sômato-motor de animais acordados produziu bons efeitos, potenciando uma hemiplegia cortical. O interessante deste trabalho é que os autores elaboraram escala de avaliação de função motora que abrange desde a incapacidade de correr (menor valor na escala) até déficits não aparentes, passando por alterações motoras típicas da instalação da hemiplegia, como o aumento da base de sustentação, hipotonia e até arrastar o membro contralateral. Depois do treinamento, o animal é capaz de caminhar normalmente sobre uma base estreita (2,5 cm de largura) e, quando o déficit motor aparece, este padrão muda dramaticamente. No primeiro dia após a infusão de GABA, o animal é incapaz de correr sobre a barra de madeira, rola e cai sobre o lado contralateral ao córtex implantado com a minibomba. Este comportamento dá o escore máximo de 6. Quando o animal recebe o valor 5, atravessa a barra, porém arrastando o membro; recebe 4, se cai ou atravessa a barra, escorregando em mais da metade dos seus passos; recebe 3, se atravessa a barra sem escorregar, porém com a pata contralateral tocando o lado da barra; recebe 2, se o animal arrasta um dos seus membros (hipotonia); e 1, se o animal aumenta sua base de sustentação com as quatro extremidades, bilateralmente. O comportamento final do animal foi a somatória dos desempenhos nos quatro quartos (segmentos) da barra. O interessante do modelo em questão é que ele é reversível, podendo-se avaliar a recuperação do desempenho motor. Numa avaliação funcional, parece ser mais drástico o efeito de alterações quando há disfunção do tipo aumento local da inibição gabaérgica do que lesão mais ampla, estrutural. A possibilidade de acompanhar esses eventos com detalhada observação dá à etologia papel importante. Situações como as de paralisia pós-epiléptica (reversível), têm sido propostas como consequentes à exaustão e anóxia celular ou à liberação maciça de neurotransmissores inibitórios após crise epiléptica⁷ e sua manifestação motora é semelhante à observada por Brailowsky et al.¹ pela infusão de GABA. Meyer e Portnoy³⁶ realizaram estudo interessante, clínico e experimental, sobre a paralisia pós-epiléptica, este último em macacos. Este tipo de paralisia foi descrito no século passado⁴⁸ e foi chamado hemiplegia epiléptica. Etologicamente, assim foi descrito: o paciente tem uma crise, diferente daquela epiléptica, parece paralisado de um lado do corpo, geralmente aquele em que ocorreram convulsões, porém a paralisia pode ocorrer em ambos os lados se em ambos tivessem ocorrido convulsões, igualmente. Especificamente, as manifestações pós-epilépticas (pós-ictais) apresentam características que podem ser classificadas numa certa arquitetura, dependendo se são tipo catalépticas (imobilidade flácida) ou catatônicas (imobilidade rígida). Diferentes tipos de neurotransmissores estariam envolvidos em sua configuração⁵⁶. Voltaremos a estes padrões pós-epilépticos, no final deste capítulo. Recentemente, foi realizado trabalho de avaliação funcional do metabolismo cerebral em macacos com hemiplegia experimental induzida por ablação unilateral cortical das áreas 4 e 6 de Brodmann¹⁸. A importância desse estudo é que permite correlacionar a taxa metabólica cerebral local com áreas que estariam prioritariamente envolvidas no quadro de hemiplegia. Os autores demonstram que, fundamentalmente, as áreas que correspondem a alvos de projeção cortical direta apresentam diminuição do meta-

holismo na fase de instalação da hemiplegia, porém são também as que apresentam aumento do metabolismo na fase de recuperação parcial da atividade motora. Essas áreas seriam o caudado, putâmen, núcleo subtalâmico, substância nigra e núcleo rubro.

2. Acinesia por lesão bilateral do hipotálamo lateral — Em termos gerais, os achados de Golani et al.²⁸ sobre alterações observadas após lesão bilateral do LH e, principalmente, no processo de recuperação podem ser sintetizadas, segundo os autores, da seguinte maneira: o primeiro padrão de movimento recuperado é o dos movimentos látero-laterais da cabeça ('scanning'); mais ou menos ao mesmo tempo ou um pouco mais tarde, aparece o esquadrinamento longitudinal com a cabeça (de trás para frente); depois de movimentos ao longo dessas duas dimensões há aumento nas suas amplitudes e o corpo inteiro é recrutado tanto no plano vertical (dorso-ventral), quanto fazendo contato com o focinho (em superfícies verticais); pouco tempo depois emerge a postura vertical, ereta, sem contato com o focinho. A recuperação procede céfalo-caudalmente, acompanhando o recrutamento cada vez mais caudal de membros e segmentos do corpo em cada uma das dimensões, separadamente. O suporte e o manejo do contato do membro e segmentos corporais com o chão também se recuperam com relativa independência, de maneira próximo-distal. Na recuperação, as paradas entre surtos de atividade são curtas. Primeiro, o movimento se organiza em relação ao próprio corpo do animal e, somente muito tempo depois, em relação ao ambiente. Em cada seqüência de movimento, depois de imobilidade pronunciada, o rato recapitula o processo de recuperação e, cada vez que ele inicia o movimento, repete os movimentos numa determinada amplitude, várias vezes até que haja aumento para o próximo movimento, mais amplo (fenômeno de aquecimento). Justamente o aparecimento de comportamentos estereotipados bizarros no comportamento exploratório de ratos ou de canídeos e as anormalidades vistas na locomoção de ratos na sua recuperação de lesão bilateral do LH⁴⁵ levaram os autores a desenvolver esse trabalho. Ele representa exemplo de manejo subcortical de complexas atividades motoras, principalmente vinculadas à função do sistema extrapiramidal e a áreas relacionadas com a motricidade harmônica da marcha. O método utilizado por Golani et al.²⁸ caracteriza-se fundamentalmente, pelo uso da técnica de registro, em 'video-tape', de longas seqüências diárias, durante vários meses, de animais submetidos no tempo de recuperação a testes de desempenho em campo aberto, ambientes verticais e horizontais. Após a recuperação da locomoção no campo aberto, os animais com lesão do LH apresentam estereotipias de movimentos quando colocados em recintos parcialmente fechados⁴⁵. Dessa maneira, os animais foram testados em vários ambientes, num canto, numa caixa com paredes (recinto cego), num túnel. Como uma série de eventos do comportamento do animal acontece em paralelo, é importante não fragmentar as seqüências. Para isto, Golani et al.²⁸ utilizaram a notação de movimentos de Eshkol-Wachmann¹². Em resumo, neste sistema é possível ver o rato como uma série de segmentos de membro e corpo conectados. Os ângulos entre eles são registrados continuamente. Lendo a notação, pode-se reconstruir e visualizar completamente o comportamento, sem tê-lo visto. O importante é que os autores conseguiram reconstruir movimentos laterais da cabeça, trajetórias longitudinais nos movimentos longitudinais da cabeça tendo como referência porções do corpo, trajetórias de movimentos verticais da cabeça, movimentos verticais da cabeça tendo como referência segmentos corporais, esquadrinamento da superfície vertical, movimentos de cabeça verticais independentes ou superficiais, elevação de segmentos do corpo em relação ao chão, papel do contato na recuperação do movimento, recuperação do suporte postural, atividade e repouso. Como evento interessante, no fenômeno do aquecimento, depois de pequenos surtos de atividades sucedem-se períodos curtos ou longos de inatividade. Porém, quando o movimento se reinicia, segue padrão definido. No começo só a cabeça e a nuca são ativadas em pequenos movimentos látero-laterais; em seguida, pequenos movimentos de flexão-extensão, da cabeça e nuca; estes movimentos vão aumentando em vigor e recrutando segmentos no sentido céfalo-caudal, incluindo inicialmente os membros anteriores. No começo, os membros posteriores permanecem imóveis e aparece depois o pivoteio; em seguida, o animal faz um círculo, usando inicialmente só um membro posterior em passos para trás. Posteriormente, a locomoção para a frente aparece e, assim, sucessivamente. Em resumo, a seqüência de movimentos depois de uma parada de inatividade (que dura minutos), recapitula a recuperação da acinesia, o que leva semanas. Esses experimentos têm levantado uma série de questões que, resumidamente, assim se traduziriam: a ordem de emergência dos movimentos segue padrão pré-estabelecido? isto se relaciona com as atividades de desenvolvimento motor (ontogenia) e, portanto, seriam fenômenos correla-

cionados? qual é o princípio neurofisiológico fundamental do recrutamento céfalo-caudal? Este tipo de evento, segundo o autor, também tem sido observado em situações de congelamento em animais normais. A proposta final inclui tentativa de elaborar modelo de recuperação que seria determinado pelas características do ambiente e do próprio corpo do animal. Os autores salientam que, em lugar de descrever o movimento num espaço externo, abstrato, pode-se descrever num espaço esférico, determinado pela anatomia esquelética, e por sistemas de coordenadas (não cartesianas) como, por exemplo, o eixo do corpo, as consequências do movimento sobre o corpo (contato) ou sobre um parceiro em movimento. Detalhes mais recentes deste tipo de discussão, no contexto de lesão cerebral e neuroplasticidade, podem ser vistos em outro trabalho¹⁷, no qual se discute se a regeneração de função é fenômeno de recuperação ou de desenvolvimento.

3. Modelos experimentais de parkinsonismo: utilização de MPTP em primatas — Como os humanos, os primatas submetidos a esta droga desenvolvem marcada hipocinesia e bradicinesia, rigidez e tremor postural. Os animais assumem atitude fletida, lembrando a postura por lesão do globo pálido. Quando os animais são perturbados ou expostos a novo estímulo podem, temporariamente, perder sua hipocinesia e desempenhar bastante bem comportamentos coordenados ambulatórios ou preparar normalmente, voltando em poucos minutos ao seu estado anterior. Esses dados são muito importantes, já que são determinantes da interação profunda que existe entre componentes neuroanatomômicos de sistemas motores e a sua retro-alimentação sensorial⁴⁶. Outra característica importante do modelo é sua resposta positiva ao tratamento com L-dopa⁴. A acinesia é o componente motor que responde melhor e o tremor, muito menos. Nas análises pós-mortem registra-se lesão específica da SN compacta, com consequente degeneração do fascículo nigro-estriatal. Assim, a MPTP é praticamente considerada uma neurotoxina nigro-estriatal. Uma análise puramente motora dessas atividades, mais sua retro-alimentação sensorial, poderá ser válida para avaliar os mecanismos neurofisiológicos do modelo em questão. De acordo com a neuroanatomia proposta inicialmente para o desempenho de movimentos e o papel dos gânglios basais, aceita-se que as alterações do PK devem ser avaliadas nos eferentes estriatais ao globo pálido e subsequentes projeções pálido-talâmicas, tálamo-corticais e córtico-espinais. Neste sentido, é importante avaliar o efeito do bloqueio dessas vias sobre as manifestações motoras finais. Por exemplo, lesões do pálido podem diminuir os tremores e a rigidez no homem, porém não a acinesia. Contrariamente, essas mesmas lesões no macaco produzem hipocinesia com severos déficits posturais. Além da eventualidade do uso do modelo para estudar as manifestações motoras após lesão nigro-estriatal, o modelo também tem servido para avaliar complicações dos tratamentos crônicos com L-dopa, tais como discinesias como efeito colateral e o fenômeno 'on-off'. Depois de administrar altas doses de L-dopa em macacos com lesão do tegmento ventromedial, Goldstein et al.²⁹ descrevem nesses animais padrões que etologicamente se relatam como de fácil indução: agressividade aumentada, hipersensibilidade, movimentos mastigatórios (bater os dentes) e aumento na ingestão de água. O segundo grupo de anormalidades incluía estereotípias repetitivas da boca, língua e face, autolimpeza, hipercinesia, posturas anômalas e movimentos tipo coreicos. Embora muitas das manifestações apresentadas pelos primatas, tanto no PK experimental quanto no tratamento crônico, não sejam exatamente as apresentadas pelos humanos, sua correlação com o substrato neuroanômico e funcional da doença de Parkinson é muito grande constituindo-se, por enquanto, no melhor modelo para estudar essas disfunções.

4. Modelos experimentais de epilepsia — No que diz respeito aos modelos experimentais de epilepsia, existe ampla gama de descrições de comportamentos, particularmente naqueles modelos que envolvem manifestações motoras claras. Porém, a origem pode ser cortical ou subcortical (límbica, ou do tronco cerebral). Cada um desses modelos depende de características genéticas, de meios de indução tais como aplicações tóxicas de drogas (cortical, intracerebral ou periféricamente), ou estimulações elétricas de baixa intensidade (sublimiares) como no 'kindling', ou de alta intensidade como no eletrochoque. Igualmente, podem incluir estimulações sensoriais táteis, fônicas ou acústicas. Revisões amplas sobre modelos experimentais de epilepsia constam da literatura^{35,40,51}. Particularmente, mencionamos dois modelos de epilepsia límbica. Um é o 'kindling' (abrasamento)¹⁹, resultante da estimulação elétrica ou química subliminar diária de áreas límbicas, que pode ser etologicamente descrito numa sequência que vai do clônus facial (1) a cabeceio (movimentação dorsoventral) (2), clônus dos membros anteriores (3), postura ereta (4) e perda do controle postural (queda) (5). Essas classes, caracterizadas por Racine⁴¹ geralmente se acompanham

de reatividade diminuída a estímulos sensoriais, em comparação com a do normal. Os comportamentos nas duas primeiras classes mimetizam as convulsões da epilepsia parcial complexa no homem. Os outros comportamentos podem ser relacionados a convulsões límbicas, evoluindo para convulsões generalizadas motoras³⁴. Embora o 'kindling' tenha sido descrito há quase 20 anos¹⁹, não tem sido feita análise detalhada sequencial até agora, apesar de ser clara a riqueza motora do quadro. Outro modelo interessante, de uso mais recente, também assemelhando-se a convulsões límbicas, resulta da aplicação sistêmica de pilocarpina⁴⁹. Neste modelo também se apresentam seqüências que incluem alterações comportamentais persistentes e recorrentes, tais como acinesia imediata, tremor, automatismos gustatórios e sacudidas de cabeça, que evoluem para convulsões límbicas motoras. Estas são recorrentes e levam o animal a um estado de mal epiléptico (convulsões crônicas contínuas). Da mesma maneira que o 'kindling', este modelo também não tem sido avaliado do ponto de vista neuroetológico. A seguir apresentamos algumas considerações sobre outro modelo de epilepsia generalizada, tônico-clônica, induzida por estimulações acústicas de alta intensidade, a epilepsia audiogênica. Este modelo tem sido utilizado na avaliação de drogas antiepilépticas³² e na avaliação de sistemas de neurotransmissão nos modelos genéticos experimentais de epilepsia²⁹. Embora várias tentativas de avaliação comportamental tenham sido feitas ao longo dos anos, incluindo a elaboração de escala de severidade¹², só mais recentemente foi iniciada avaliação etológica sequencial quantitativa que servisse como ponto de referência para posterior manipulação eletrofisiológica, neuroquímica, neuroendócrina e de efeitos de lesão química ou eletrolítica²⁰. Em resumo, esta linha de trabalho tem seguido a seqüência seguinte. Numa primeira abordagem foram divididos os animais como sensíveis ou resistentes ao som, estabelecendo-se seqüências de comportamentos que emitiam pela estimulação acústica de alta intensidade (100-120 dB SPL). Foi necessária elaboração de um etograma completo que incluísse todos os possíveis comportamentos do animal antes, durante e depois de estimulação acústica. Em termos gerais, os padrões de comportamento dos animais expostos ao som são: animais sensíveis (S) e resistentes (R). Aqueles que tiveram respostas positivas ao som (S) se caracterizam por sobressalto no início do estímulo acústico, corridas, recuadas, dobramentos do corpo, giros, quedas atônicas, pulos (fase prokursiva), terminando na rigidez pré-ictal; a fase de pós-estimulação é caracterizada por convulsões generalizadas tônico-clônicas e alterações autonômicas, como por exemplo as respiratórias; na imobilidade pós-ictal, com depressão generalizada, os reflexos de endireitamento e antinociceptivos estão ausentes¹³. Durante a fase de pré-estimulação, os animais R exibiram padrões comportamentais de exploração e autolimpeza; quando a estimulação era iniciada, o sobressalto e as recuadas se apresentavam, seguidos por congelamento e atividade de autolimpeza e exploração; imediatamente depois, os animais apresentavam automatismos faciais, tais como movimentos mastigatórios, lambe-ber, bater os dentes, sacudir a cabeça, pivotear (movimentos látero-laterais da cabeça), tremores faciais e exoftalmo; ao terminar a estimulação, o animal congela e seus reflexos antinociceptivos e de endireitamento estão presentes. Baseados nesse panorama inicial, foi desenvolvido um índice de severidade, modificação de escala de Jobe et al.²⁶, porém, pelo fato de ser construído etologicamente, não possui a rigidez da escala em menção. De acordo com esse índice, cada animal pode apresentar valores diferentes relacionados com o aparecimento real de comportamentos. Este índice se compõe de todas as manifestações prokursivas (giros, pulos, quedas atônicas) e das manifestações convulsivas (tônicas, clônicas parciais, generalizadas, espasmos clônicos) ponderadas de acordo com a sua contribuição à severidade das crises e à latência de aparecimento delas¹². Uma vez realizada a avaliação dos animais como R ou S, é possível utilizar duas estratégias de estudo do modelo: (1) indução ou sensibilização audiogênica em animais R e/ou (2) bloqueio e/ou abolição de convulsões audiogênicas (CA) em animais S. Num primeiro grupo de experimentos foi demonstrado que a lesão unilateral da SN compacta¹³ aumentava a sensibilidade audiogênica em animais R porém, com pouca frequência, apresentavam convulsões tônicas. Posteriormente, lesões unilaterais químicas (6-hidroxidopamina) nessa mesma estrutura demonstraram que não se produzia qualquer alteração na sensibilidade audiogênica, embora o efeito da droga existisse, já que o animal apresentava a típica resposta de giro ipsilateral à injeção intraperitoneal de anfetamina¹⁴. Porém, tanto a lesão na SN reticulata, contralateral à injeção de 6OHDA realizada nesse trabalho, quanto a lesão unicamente na SN reticulata, produziram aumento da sensibilidade audiogênica de ratos R¹⁵. De maneira interessante outra lesão unilateral, a do colículo inferior, estrutura acústica crítica para a elaboração das CA^{28,33,37,52}, produziu aumento da sensibilidade às CA. Entretanto, quando esta lesão foi combinada com outra na SN do hemisfério contralateral, tanto a direção dos giros, quanto a severidade das crises foi modificada (aumentada)

por esta última lesão (dados ainda não publicados). A relação entre a SN e o colículo inferior pode estar inserida no papel de coordenação sensório-motora que executa a SN. Sua lesão unilateral geraria padrão assimétrico nesse processamento sensório-motor, que incidiria na resposta ao estímulo acústico que vem ascendendo pelo colículo inferior. Afinal já tinha sido demonstrado²⁸ que lesões da formação reticular mesencefálica abolem o componente tônico das crises, porém, mantêm o padrão de giros. Mais recentemente, foi também demonstrado² que as lesões bilaterais do núcleo reticularis pontis oralis (RPO), abolem o componente tônico-clônico das CA, podendo manter o padrão de giros. Pareceria então que dois sistemas relativamente independentes, porém, interatuantes, estariam envolvidos na elaboração das CA. Entretanto, parece também que a fase de giros é necessária e essencial para a realização da fase tônica já que, na sua ausência, a última não aparece⁴². Recentemente, a SN tem sido implicada no processamento, limiar e difusão de convulsões em modelos de tronco cerebral²⁵. Particularmente tem-se dado muita importância aos eferentes nigro-coliculares¹¹. Na medida em que já foi demonstrado que lesões bilaterais das camadas profundas do colículo superior abolem as convulsões audiogênicas em camundongos⁵² e que existem profusas conexões morfo-funcionais entre os colículos inferiores e as camadas profundas do colículo superior em ratos e gatos, acreditamos que o elo morfo-funcional que pode explicar as convulsões audiogênicas decorre de delicada interação colículo-colículo-reticular, com profunda modulação nigro-colículo-reticular ou nigro-reticular. O fato de que manipulações de cada uma dessas áreas reproduz padrões complexos de marcha, comportamento explosivo de fuga ou, ainda, convulsões tipo audiogênico, é sugestivo da sobreposição de sistemas comuns a esses fenômenos. As discussões de áreas locomotoras, de comportamentos de rotação e/ou de comportamento explosivo e/ou de fuga devem ser lembradas a propósito da questão^{5, 16,17,33,37,38,44}. Para finalizar, experimentos recentes mostram que é possível correlacionar quadros pós-epiléticos com níveis de reatividade sensorial baixa. Esse quadro, denominado depressão pós-ictal, se caracteriza, com certas variações nos modelos, por analgesia pós-ictal, junto a perda de reflexos, como os de endireitamento³⁹. Além disso, achados bioquímicos mostram que nessa fase há liberação maciça de opiáceos e um pico de prolactina (PRL)⁴⁶, que também tem sido descrito em pacientes epiléticos. Tanto as lesões na SN, quanto as do colículo inferior, que aumentam a sensibilidade audiogênica, apresentam como evento pós-ictal comum o pico de PRL aproximadamente entre 5 e 15 minutos após a crise da mesma maneira que os animais S, não lesados (Garcia-Cairasco, Nonaka e Antunes-Rodrigues, em preparação). De maneira interessante, os animais resistentes não apresentam esse pico. Esta superposição de análise etológica, neurofisiológica e neuroendócrina cria um panorama integrativo importante no entendimento dos mecanismos em epilepsia experimental.

CONCLUSÃO

Como avaliação crítica de todos esses achados, podemos concluir, portanto, que o aparecimento de padrões motores comportamentais pode servir como referência do nível de controle no qual sua programação ou execução está sendo feita. A realização de lesão e/ou manipulações químicas e a avaliação das seqüências motoras subsequentes permitem reconstruir os níveis de controle e os mecanismos de disfunção. Eventualmente, também permitem estudar detalhes do organizado padrão de recuperação na regeneração morfo-funcional, dentro dos conceitos de plasticidade cerebral. Se ao mesmo tempo colocarmos em jogo o conceito de que o SNC está organizado de maneira modular, hierárquica e em paralelo, o conhecimento desses níveis de controle dará elementos importantes para a avaliação da função motora^{27,47}. A abordagem etológica nem é a única e nem é a essencial, porém é uma das mais importantes para a realização de uma análise integral. O surgimento da Neuroetologia, com toda a sua abertura para os métodos, permite que análises cinemáticas, biomecânicas, cibernéticas, informáticas e robóticas sejam instrumentos do presente e futuro no estudo da função cerebral e movimento. Esses instrumentos, particularmente, permitirão a elaboração de modelos matemáticos de interação de articulações, ângulos, dimensões (verticais, horizontais) envolvidos no controle postural ou na execução de movimentos simples ou complexos. Segundo Hogan e Flash²⁴, as neurociências têm sido descritas como campo rico em dados e pobre em teorias e, como contribuição à elaboração de modelos de função motora, formularam junto a outros pesquisadores algumas equações que explicariam teorias matemáticas no controle do movimento, no que eles conceituam como teorias quantitativas da coordenação motora. De outro lado, o recente auge das técnicas de transplante de tecido neural embrionário¹⁰, parti-

cularmente referidas às estruturas envolvidas no controle motor, tipo substantia nigra, oferecem nova avenida para a avaliação das manifestações sensoriais e motoras da regeneração funcional e da reconstrução dos seus circuitos neurais.

Agradecimentos — A Sílvia M. Nishida, João P. Leite e Maria Carolina Doretto, pela leitura crítica e comentários ao manuscrito; a Denise de Paula Hussar, pelo excelente trabalho datilográfico.

REFERÊNCIAS

1. Brailowsky S, Knight RT, Blood K, Scabini D — Aminobutyric acid-induced potentiation of cortical hemiplegia. *Brain Res* 362:322, 1986.
2. Browning RA, Nelson DK, Mogharreblan N, Jobe PC, Laird HE II — Effects of midbrain tegmental lesions on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia* 26:175, 1985.
3. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowits DM, Koppin IJ — A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Nat Acad Sci* 80:4546, 1984.
4. Consroe PF, Picchioni AL, Chin L — Audiogenic seizures susceptible rats. *Fed Proceed* 38:2411, 1979.
5. Cools AR, Coolen JMN, Smit JCA, Ellenbroek BA — The striato-nigro-collicular pathway and explosive running behavior: functional interaction between neostriatal dopamine and collicular GABA. *Europ J Pharmacol* 100:71, 1984.
6. Crossman AR — Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 21:1, 1987.
7. Efron R — Post-epileptic paralysis: theoretical critique and report of a case. *Brain* 34:361, 1961.
8. Eshkol N, Wachmann A — Movement notation. Weidenfeld and Nicolson, London, 1958.
9. Finger S, Almli R — Brain damage and neuroplasticity: mechanisms of recovery or development? *Brain Res Rev* 10:177, 1985.
10. Gage FA, Bjorklund A — Neural grafting in the aged rat brain. *Ann Rev Physiol* 48:447, 1986.
11. Garant DS, Gale K — Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways. *Exp Neurol* 97:143, 1987.
12. Garcia-Cairasco N — Análise neuroetológica e quantitativa dos mecanismos neurais envolvidos nas convulsões audiogênicas no rato albino. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 1982.
13. Garcia-Cairasco N, Sabbatini RME — Role of the substantia nigra in the elaboration of audiogenic seizures in the albino rat: a neuroethological study. *Braz J Med Biol Res* 16:171, 1983.
14. Garcia-Cairasco N, Trivino-Santos HF — Evaluación de la sensibilidad epiléptica audiogênica en ratas: estudio preliminar de inyección estereotáxica de 6-hidroxi-dopamina (6OHDA) y papel anticonvulsivante de clobazam. *Salud-UNINORTE (Colombia)* 3:143, 1986.
15. Garcia-Cairasco N, Trivino-Santos HF — Effects of combined 6-hydroxidopamine-induced and electrolytic lesions in the substantia nigra on rotational behavior and audiogenic seizures in the rat. *Braz J Med Biol Res* 1987, in press.
16. Garcia-Rill E, Skinner RD, Fitzgerald JA — Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. *Brain Res* 330:43, 1985.
17. Gelissen M, Cools A — The interrelationship between superior colliculus and substantia nigra pars reticulata in programming movements of cats: a follow-up. *Behav Brain Res* 25:1, 1987.

18. Gilman S, Danth GW, Frey KA, Penney JB JR — Experimental hemiplegia in the monkey: basal ganglia glucose activity during recovery. *Ann Neurol* 22:370, 1987.
19. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK — A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 25:295, 1969.
20. Golani I, Wolgin DL, Teitelbaum P — A proposed natural geometry of recovery from acinesia in the lateral hypothalamic rat. *Brain Res* 163:237, 1979.
21. Goldstein M, Lew Jy, Nakamura S, Battista AF — Dopamine agonists: antiparkinsonian efficacy in experimental animal models and binding to putative dopamine receptors. In Poirier LJ, Sourkes TL, Bedard PJ (eds): *Advances in Neurology, Vol 24, The Extrapyramidal System and its Disorders*. Raven, New York, 1979, pg 247.
22. Gunne LM, Haggstrom JE, Sjoquist B — Association with persistent neuroleptic induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature* 309:347, 1984.
23. Herrera-Marschitz M, Christensson-Nylander I, Sharp T, Staines W, Reid M, Holfelt T, Terenius L, Ungerstedt U — Striato-nigral dyNorphin and substance P pathways in the rat: II. Functional analysis. *Exp Brain Res* 64:193, 1986.
24. Hogan N, Flash T — Moving gracefully: quantitative theories of motor coordination. *TINS* 10:170, 1987.
25. Iadarola MJ, Gale K — Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science* 218:1237, 1982.
26. Jobe PC, Picchioni AL, Chin L — Role of brain norepinephrine in audiogenic seizures in the rat. *J Pharmacol Exp Therap* 184:1, 1973.
27. Kandel ER, Schwartz JH — *Principles of Neural Sciences*. Elsevier North Holland, New York, 1985.
28. Kesner RP — Subcortical mechanisms of audiogenic seizures. *Exp Neurol* 15:192, 1966.
29. Laird HE II, Dailey JW, Jobe PC — Neurotransmitters abnormalities in genetically epileptic rodents. *Fed Proceed* 43:2505, 1984.
30. Levitt DR, Teitelbaum P — Somnolence, akinesia, and sensory activation of motivated behaviour in the lateral hypothalamic syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 72:2819, 1975.
31. Lidsky TI, Manetto C, Schneider JS — A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res Rev* 9:133, 1985.
32. Loscher W, Meldrum BS — Evaluation of anticonvulsant drugs in genetic animal models epilepsy. *Fed Proceed* 43:276, 1984.
33. McCown TJ, Greenwood RS, Frye GD, Breese GR — Electrically elicited seizures from the inferior colliculus: a potential site for the genesis of epilepsy? *Exp Neurol* 86:527, 1984.
34. McNamara JO — Kindling model of epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM, Poster RJ (eds): *Advances in Neurology, Vol 44*. Raven, New York, 1986.
35. Mello LEAM, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA — Modelos experimentais de epilepsia: uma revisão. *Neurobiologia (Recife)* 49:231, 1986.
36. Meyer JS, Portnoy HD — Post-epileptic paralysis: a clinical and experimental study. *Brain* 82:162, 1959.
37. Millan MH, Meldrum BS, Faingold CL — Induction of audiogenic seizure susceptibility by focal infusion of excitant aminoacid or bicuculline into the inferior colliculus of normal rats. *Exp Neurol* 91:634, 1986.
38. Mogenson GJ — Limbic-motor integration. In Epstein AN, Morrison AR (eds): *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology, Vol 12*. Academic Press, New York, 1987.
39. Myslodsky MS, Mintz M — Postictal behavioral arrest in the rat: Catalepsy or Catatonia? *Life Sci* 28:2287, 1980.

40. Purpura DF, Penry JK, Tower D, Woodbury DM, Walter R — Experimental Models of Epilepsy. Raven, New York, 1972.
41. Racine RJ — Modification of seizures activity by electrical stimulation: II. Motor seizures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 32:281, 1972.
42. Reid HM, Collins RL — Audiogenic seizures in mice: asymmetries of the preconvulsive running pattern and subsequent seizures. *Animal Learning Behav* 10:321, 1982.
43. Schwab RS — Akinesia paradoxa. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 31 (suppl): 87, 1972.
44. Sinnamon HM, Ginzburg RN, Kurose GA — Midbrain stimulation in the anesthetized rat: direct locomotor effects and modulation of locomotion produced by hypothalamic stimulation. *Neurosciences* 200:695, 1987.
45. Snyder AM, Stricker EM, Zigmond MJ — Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism. *Ann Neurol* 18:544, 1985.
46. Swartz CM, Dunbar E — Postictal prolactin elevations in rats. *Neuropsychobiology* 10:1, 1983.
47. Szentágothai J — The neuron network of the cerebral cortex: a functional interpretation. *Proc R Soc Lond B* 201:219, 1978.
48. Todd RB — Clinical lectures on paralysis disease of the brain and other affections of the nervous system. Philadelphia, 1855.
49. Turski L, Cavalheiro EA, Turski WA, Meldrum BS — Excitatory neurotransmission within substantia nigra pars reticulata regulates threshold for seizures produced by pilocarpine in rats: effects of intranigral 2-amino-7-phosphorheptanoate and N-methyl-D-Aspartate. *Neurosciences* 18:62, 1986.
50. Twitchell TE — The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain* 71:443, 1951.
51. Walker AE — The past four decades: experimental epilepsy. In Ward AA Jr, Penry JK, Purpura D (eds): *Epilepsy*. Raven, New York, 1983, pg 1.
52. Willot JF, Lu SM — Midbrain pathways of audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Exp Neurol* 70:288, 1980.
53. Wolgin DL, Teitelbaum P — Role of activation and sensory stimuli in recovery from lateral hypothalamic damage in the cat. *J Comp Physiol Psychol* 92:474, 1978.
54. Ungerstedt U — Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induce degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 367:69, 1971.
55. Zamir N, Skofitsch G, Bannon MJ, Helke CJ, Kopin IJ, Jacobowitz DM — Primate model of Parkinson's disease: alterations in multiple opioid systems in the basal ganglia. *Brain Res* 322:356, 1984.
56. Zetterstrom T, Herrera-Marschitz M, Ungerstedt U — Simultaneous measurement of dopamine and rotational behaviour in 6-hydroxydopamine denervated rats using intracerebral dialysis. *Brain Res* 376:1, 1986.