CARLOS MANUEL RUELA SIMÕES FERNANDES

A EVOLUÇÃO DO CEREBELO

PORTO
1988

CARLOS MANUEL RUELA SIMÕES FERNANDES

A EVOLUÇÃO DO CEREBELO

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA

PORTO
1988

Artº 48º, § 3º - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 28 de Janeiro de 1951 - Decreto nº 19337)

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Professores Catedráticos

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes de Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano Pina da Silva Leal
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Rodrigo de Magalhães Ramalhão
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Doutor Francisco de Sousa Lé
Doutor João da Silva Carvalho
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Joaquim de Oliveira da Costa Maia
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Doutor José Manuel Gonçalves de Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor José Vaz Saleiro e Silva
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra

Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares de Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Fonseca Pinheiro Coelho Hargreaves
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques e Magalhães
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Professores Jubilados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Eduardo Esteves Pinto
Doutor João Costa
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Sobrinho Rodrigues Simões

Professores Honorários

Doutor Maurice Mercadier
Doutor Ulrich George Trendelenburg
Doutor Victor António Augusto Nunes de Sá Machado

Aos meus Pais

Coloquei na elaboração desta tese o esforço e o empenhamento de uma parte muito importante da minha vida. Foi uma jornada demasiado longa e desde o seu início cheia de dificuldades e circunstâncias adversas. Delas se ressentiu a estrutura e a oportunidade do próprio trabalho. Com a sua conclusão cumpro um projecto de muitos anos e uma promessa muito dolorosa. À Maria Helena, aos meus Pais, aos meus filhos, aos meus irmãos, à Ni e ao Zé agradeço todos os sacrifícios que tornaram possível a sua concretização. Nesta obra, que lhes pertence também, encontra-se muito do seu Amor.

O Professor Sousa Pinto aceitou o encargo de orientar a minha dissertação quando toda a parte experimental estava já realizada. O seu brilho intelectual e a sua sólida preparação científica salientaram-se desde o primeiro contacto, pela forma como assumiu as suas responsabilidades. O seu espírito crítico e a profundidade das suas sugestões foram imprescindíveis para a conclusão do meu trabalho. Mas, acima de tudo, quero realçar o empenho que pôs na sua ajuda, o entusiasmo que me incutiu em todos os momentos, a confiança que demonstrou ter no êxito do meu esforço. Mais do que o Professor sempre me fez sentir a presença do Amigo. Aqui lhe expresso o testemunho da mais profunda gratidão.

O Professor Pinto Machado, a convite de quem entrei para a Faculdade como Monitor, propôs a minha passagem a Assistente quando optei pela carreira docente em regime de exclusividade. Muito agradeço a confiança em mim depositada bem como as múltiplas manifestações de interesse pelo meu trabalho.

O Professor Castro Correia, de quem fui Assistente durante alguns anos, orientou transitoriamente a minha tese. A sua transferência para o Serviço de Oftalmologia privou-me do contacto diário com o Professor brilhante e o investigador experiente. Não esquecerei, no entanto, que dele recebi o incentivo e o estímulo tão importante para quem está no início da carreira.

Com o Professor Paula Barbosa iniciei a minha actividade científica. O entusiasmo dos primeiros anos de investigação foi determinante na minha opção pela carreira docente. O meu obrigado.

Ao Professor Sobrinho Simões, com quem aprendi as técnicas de análise estatística, agradeço os múltiplos ensinamentos e as sugestões sempre

estimulantes. Mas agradeço sobretudo o apoio e a Amizade que sempre me dispensou em todas as circunstâncias.

Do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia, onde trabalhei durante alguns anos como interno voluntário, recebi a melhor colaboração para a obtenção do material humano utilizado neste trabalho. Recordo com frequência (e alguma saudade) o orgulho que sempre senti por pertencer a uma equipa tão prestigiada pela competência, zelo profissional, sentido da responsabilidade, espírito de sacrifício e respeito pelos valores éticos de todos os seus médicos. Aos Professores Celso Cruz, António Saraiva e Carlos Alberto Silva e ao Dr. Rui Faria em especial devo muito da minha formação científica e humana e ainda o privilégio de uma Amizade de muitos anos. Aqui lhes expresso um agradecimento muito sincero.

Ao Professor Rocha Gonçalves agradeço a presença amiga, o conselho esclarecido e a solidariedade em todos os momentos.

Com o Luís Matos Lima percorri os últimos anos da Faculdade e dei os primeiros passos no Serviço de Neurologia e Neurocirurgia. Juntos entrámos para o Instituto de Anatomia e realizámos os primeiros trabalhos de investigação neuroanatómica. Foi talvez o único que se apercebeu da verdadeira dimensão das dificuldades que, desde o princípio, marcaram este trabalho. É também o Amigo certo com quem sempre tenho contado.

De todos os colegas docentes no Instituto de Anatomia recebi evidentes manifestações de amizade sempre expressas no melhor incentivo para que prosseguisse nos meus objectivos. O meu obrigado.

A todos os funcionários do Instituto de Anatomia agradeço a colaboração prestada durante a elaboração desta tese. Cabe aqui uma palavra de agradecimento especial à D. Maria Teresa Duarte pela constante disponibilidade e espírito de colaboração demonstrados durante a dactilografia do manuscrito.

A todas as pessoas que fazem parte da Litomédica AEFMUP agradeço o profissionalismo, zelo e competência que demonstraram na fase de composição e impressão deste trabalho.

O Decreto-Lei nº 388/70 (Artº 8º,§2) refere:

"É admitido na elaboração da dissertação o aproveitamento, total ou parcial, do resultado de trabalhos já publicados, mesmo em colaboração, devendo, neste caso, o candidato esclarecer qual a sua contribuição pessoal"

Alguns resultados apresentados nesta dissertação foram publicados nos seguintes trabalhos:

The number of parallel fibre-Purkinje dendrite synapses. A morphometric evaluation.
Ruela C, Matos-Lima L, Sobrinho-Simões M A, Paula-Barbosa M M
Experientia 35:1092 (1979)

Comparative morphometric study of cerebellar neurons. I. Granule cells.
Paula-Barbosa M M, Sobrinho-Simões M A, Ruela C
Acta Anatomica 106:262-269 (1980)

Comparative morphometric study of cerebellar neurons. II. Purkinje cells.
Ruela C, Matos-Lima L, Sobrinho-Simões M A, Paula-Barbosa M M
Acta Anatomica 106:270-275 (1980)

Estudo morfométrico ultrastrutural dos constituintes do circuito cerebeloso do Homem, do Gato e do Rato.
Ruela C, Matos-Lima L
Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa CXLIV: 343-369 (1980)

Estudo morfométrico comparativo dos interneurónios do cerebelo do Homem, Gato e Rato.

Matos-Lima L, Ruela C, Sobrinho-Simões M A, Paula-Barbosa M M.

Arquivo de Anatomia e Antropologia vol. XXXVIII: 169-175 (1980)

Estudo morfométrico dos neurónios relacionados com as aferências e eferências do cerebelo do Homem, Gato e Rato.

Ruela C, Matos-Lima L, Sobrinho-Simões M A, Paula-Barbosa M M

Arquivo de Anatomia e Antropologia vol. XXXVIII: 177-183 (1980)

Em todos estes trabalhos colaborei na recolha do material e obtive a maioria dos resultados. Participei ainda na redacção dos três primeiros artigos, tendo redigido integralmente os três últimos.

ÍNDICE

Pág.

INTRODUÇÃO 1

MATERIAL E MÉTODOS 29

RESULTADOS 41

Quadros 55

Figuras 85

DISCUSSÃO 145

I - Dos Resultados 147

II - Da Teoria da Evolução 171

III - Da Evolução do Sistema Nervoso 219

IV - Da Fisiologia do Cerebelo 263

V - Considerações Finais 287

RESUMO E CONCLUSÕES 303

SUMMARY AND CONCLUSIONS 311

BIBLIOGRAFIA 319

INTRODUÇÃO

O córtex do cerebelo é hoje uma das partes melhor conhecidas do Sistema Nervoso: os neurónios e as fibras foram identificados, os seus prolongamentos e o padrão das conexões entre si estabelecidas estão bem caracterizados e classificaram-se os tipos de sinapses envolvidas e os respectivos mecanismos de acção a nível molecular ou iónico. O cerebelo poderá ser o primeiro subsistema a ficar completamente esclarecido, a par, talvez, da retina e do bolbo olfactivo **(113, 280, 281, 450).** Os numerosíssimos trabalhos que de há mais de um século continuam a atrair e a interessar gerações de investigadores são a prova do fascínio que este órgão sempre exerceu nos neuroanatomistas. As razões para o avanço dos conhecimentos neste domínio residem em dois aspectos fundamentais: a constituição essencialmente uniforme do manto cortical cerebeloso em toda a sua extensão e a existência de uma organização básica simples e semelhante em representantes de todas as Classes de Vertebrados.

Habitualmente descrevem-se três camadas no córtex do cerebelo dos Mamíferos: a molecular na superfície, a granular na profundidade e a ganglionar ou das células de Purkinje interposta entre as duas **(115, 331, 380).** Cajal **(53),** no entanto, integrou a intermédia e a superficial numa única que designou por plexiforme.

Podemos esquematizar a sua constituição dizendo que contém diversos sistemas de fibras aferentes, um conjunto de tipos neuronais bem caracterizados na sua morfologia, localização e actividade funcional e um único sistema de fibras eferentes.

As fibras aferentes mais importantes, ou melhor conhecidas, foram identificadas por Cajal **(53)** e classificadas, devido ao seu aspecto morfológico, em fibras musgosas e trepadoras. Para além da actividade excitatória **(118, 120)** e do facto, bem estabelecido, de fornecerem colaterais para os núcleos cerebelosos antes de atingirem o córtex **(62, 63, 80, 115, 163, 206, 207, 312, 313, 314)**, apresentam uma série de características claramente distintas entre si.

As fibras trepadoras são os terminais axónicos de neurónios localizados no complexo olivar inferior contralateral **(481)**; apesar das dúvidas levantadas frequentemente quanto à singularidade desta origem **(16, 17, 74, 336, 424, 441, 481)**, nunca se conseguiu provar a existência de outra, extra-olivar **(56, 57, 58, 81, 100, 101, 216, 249, 327)**, com excepção de algumas fibras trepadoras da Rã que parecem iniciar-se perifericamente no gânglio vestibular e se projectam no lobo auricular através do nervo do oitavo par **(181, 289, 408).**

Estudos quantitativos realizados em diversas espécies de Mamíferos apontam, no entanto, para a existência de cerca de dez a quinze vezes mais fibras trepadoras do que neurónios responsáveis pela projecção olivocerebelosa **(130, 325, 326).** Por esta razão, pensa-se que aquelas se dividem sucessivamente antes de atingirem o córtex **(216, 331, 380).** Uma vez na camada granular, atravessam-na em direcção à molecular, enrolam-se em volta dos dendritos secundários e terciários das células de Purkinje e estabelecem sinapse com as suas espinhas **(69, 269, 380, 492)** e não directamente com a sua porção lisa como se supôs durante muito tempo **(136, 169).** Cada árvore dendrítica recebe algumas centenas ou milhares de contactos de uma única fibra **(38, 115, 284, 380).** Estabelece-se assim uma via directa, monossináptica, com uma área muito extensa, como que desdobrada em múltiplas pequenas superfícies activas. O dispositivo morfológico descrito está de acordo com a actividade excitatória extremamente poderosa que as fibras exercem sobre a célula de Purkinje **(120).** É uma acção muito característica do ponto de vista electrofisiológico, de tipo "tudo-ou-nada" **(113, 115, 281)**, com múltiplas descargas de alta frequência, seguidas de período inibitório muito longo que Thach **(485, 486)** designou como "despolarização complexa".

As outras aferências ao córtex do cerebelo efectuam-se, quase todas, através de fibras musgosas. Estas dividem-se repetidamente na substância branca, dando ramos para folhas próximas ou afastadas e os seus numerosos

botões (terminais ou de passagem) constituem, na camada granular, os elementos centrais dos glomérulos (rosetas). Aí se articulam, principalmente, com os dendritos das células granulares cujos axónios sobem para a camada molecular onde se dividem em T. O nível a que se verifica a divisão dos axónios é dependente da posição dos grânulos de que se originam: os dos grânulos mais profundos dividem-se junto das células de Purkinje, os dos grânulos mais superficiais dividem-se próximo da piamáter **(53).** Estes ramos divergentes formam, com os vizinhos, feixes de fibras paralelas entre si e ao maior eixo das folhas (donde deriva a designação) e o arranjo é tão perfeito que quando observados ao microscópio electrónico, em cortes perpendiculares ao seu curso, apresentam o clássico aspecto em favo de mel. Existe um gradiente na distribuição das fibras quanto ao calibre e, implicitamente, quanto à velocidade de condução dos estímulos: fibras mais finas na superfície, fibras mais grossas na profundidade **(383).** As consequências funcionais deste dispositivo residem no facto de, pelo menos em certas zonas do cerebelo, os grânulos mais superficiais receberem predominantemente as aferências corticopontinas e os grânulos mais profundos receberem as aferências espinais **(7, 8).** Voltaremos a abordar outras implicações do arranjo, a propósito dos interneurónios da camada molecular.

As fibras paralelas apresentam dilatações ao longo do seu trajecto: são os botões pré-sinápticos que se articulam com todos os tipos de dendritos presentes na camada molecular **(115, 331, 380).** O comprimento das fibras paralelas **(39, 117, 135, 144, 332, 333, 383, 445),** bem como o número das suas dilatações **(135, 136, 383)** constituem ainda hoje um problema controverso; de resto, muitos dos cálculos do segundo parâmetro têm sido feitos a partir do pressuposto incorrecto de que o primeiro está bem estabelecido.

A grande maioria dos botões das fibras paralelas articula-se com as espinhas dendríticas das células de Purkinje que cobrem abundantemente os ramos mais periféricos (ramos espiculados) das suas árvores **(53, 135).** Estas apresentam uma disposição muito particular: são extremamente estreitas na direcção do maior eixo das folhas e desenvolvem-se especialmente no plano perpendicular a este eixo, ocupando toda a altura da camada molecular. As diversas árvores surgem assim como lâminas dispostas segundo planos parassagitais que apresentam a máxima superfície e a mínima espessura ao curso das fibras paralelas **(37, 115).**

As fibras musgosas excitam indirectamente as células de Purkinje, por intermédio dos grânulos, conferindo a esta via dissináptica características morfológicas e fisiológicas completamente distintas do sistema trepador **(115, 281, 380, 384).** No sistema fibras musgosas/grânulos/fibras paralelas/células de Purkinje, o duplo fenómeno da convergência/divergência nervosa expressa-se na sua maior exuberância **(113, 115, 384).** Na realidade, a excitação veiculada pelas fibras musgosas é distribuída, em cada um dos seus numerosos terminais, aos dendritos dos grânulos que os rodeiam em cada glomérulo. Pensa-se que para haver resposta de um grânulo, este precisa de ser activado simultaneamente em, pelo menos, dois dos seus dendritos **(113)** (por terminais diferentes, uma vez que os dendritos de um grânulo pertencem sempre a glomérulos diferentes - **384**). Desde que seja desencadeado um potencial de acção, o axónio do grânulo tem a possibilidade de excitar um número muito grande de células de Purkinje porque os seus ramos de divisão atravessam algumas centenas de árvores dendríticas. Deste modo se compreende que de uma única fibra musgosa a informação pode divergir para alguns milhares de células de Purkinje. Por outro lado, fruto da disposição espacial anteriormente referida, em cada árvore dendrítica de célula de Purkinje, converge a informação veiculada por dezenas ou centenas de milhares de fibras paralelas — de longe, o maior número de aferências recebidas por um neurónio central **(281).** Este tipo de sinapse está igualmente bem caracterizado do ponto de vista electrofisiológico: quando se estimula um feixe de fibras paralelas através de um choque eléctrico aplicado na superfície cortical, a resposta de uma célula de Purkinje, colhida intracelularmente, consiste num EPSP simples, de curta duração **(117, 119)** que Thach **(484)** designou como "despolarização simples".

A influência excitatória das fibras musgosas traduz-se num bombardeamento constante dos dendritos periféricos das células de Purkinje, cuja resultante é o somatório das múltiplas ondas de excitação de discreta intensidade despertadas pelas fibras paralelas ao nível das espinhas **(450).**

Um aspecto importante, embora pouco conhecido e aparentemente paradoxal da organização do sistema aferente musgoso é o de algumas fibras poderem, em condições experimentais adequadas, produzir activação em regiões restritas do córtex cerebeloso. De facto, em preparações especiais do cerebelo, após secção das fibras paralelas, Llinás **(281, 282)** sugeriu que a excitação das células de Purkinje continua a ocorrer através dos axónios ascendentes intactos dos grânulos. Também Bower e Woolston **(32)** observaram que a actividade eléctrica dos grânulos se transfere exclusivamente para as células de Purkinje

situadas imediatamente acima da área da camada granular excitada por um foco periférico isto é, o grau máximo de actividade das células de Purkinje, do ponto de vista espacial, relaciona-se com a distribuição da actividade dos grânulos e não com a distribuição das suas fibras paralelas.

Na activação das células de Purkinje pelas fibras musgosas, as sinapses das fibras paralelas foram aceites como o local mais importante de transmissão, enquanto os segmentos ascendentes dos axónios despertaram pouco interesse. Apesar de Mugnaini **(331)** e Palay e Chan-Palay **(380)** terem apresentado exemplos claros de botões sinápticos da porção ascendente dos axónios sobre os dendritos das células de Purkinje, só recentemente Llinás **(281, 282)** chamou a atenção para a sua existência e possível significado funcional. Em sua opinião, os axónios dos grânulos poderão ter duas funções distintas: uma, relacionada com o seu segmento ascendente, que proporcionaria a organização radial e a especificidade espacial observada experimentalmente e outra, de natureza essencialmente moduladora, relacionada com a sua porção horizontal (fibras paralelas). Na organização básica da camada molecular e mediando a informação veiculada pelas fibras musgosas, os axónios ascendentes dos grânulos serviriam como a aferência principal das células de Purkinje (e também dos interneurónios corticais), enquanto os axónios horizontais dos grânulos contribuiriam com uma acção de tipo modulador sobre aquele sinal **(32, 281).**

As diferenças básicas decorrentes da desigual disposição arquitectónica das fibras aferentes são acentuadas pela acção de um conjunto de interneurónios. Estes modificam as características da excitação inicial, mas estão fundamentalmente anexos aos elementos do sistema musgoso, porque apesar dos contactos que as fibras trepadoras com eles estabelecem igualmente **(70, 169, 331, 380)**, o fenómeno parece não ter expressão relevante no sistema olivocerebeloso **(216).**

Os interneurónios, ou neurónios de circuitos locais, como é hoje mais frequente a sua designação **(413)**, não formam uma população homogénea. Embora os elementos mais típicos ocupem posições topográficas relativamente bem determinadas no córtex e apresentem características celulares distintas, a sua classificação, assente em princípios exclusivamente morfológicos, tem sido muito discutida, devido à existência de subtipos e de formas intermédias **(115, 331).** Adoptaremos a opinião daqueles que consideram três grupos celulares mais importantes, baseados em critérios morfofuncionais: células de Golgi, estreladas e em cesto **(115, 216, 380).**

As células de Golgi estão dispersas na camada granular e actuam nos glomérulos, sobre os dendritos dos grânulos; as células estreladas localizam-se preferencialmente na metade superficial da camada molecular e os seus axónios distribuem-se sobre os dendritos secundários e terciários das células de Purkinje; as células em cesto situam-se electivamente na metade profunda da molecular e a sua actividade incide predominantemente sobre os corpos das células de Purkinje e sobre os segmentos iniciais dos seus axónios.

A descoberta, nos anos 60, das propriedades inibitórias da actividade electrofisiológica dos interneurónios corticais **(10, 116, 118, 119, 121, 122, 502)**, revolucionou por completo a interpretação do circuito cerebeloso, pouco modificada desde os trabalhos de Cajal e proporcionou notáveis progressos teóricos, compatíveis com uma abordagem global das funções do córtex do cerebelo **(115)**.

As células estreladas e as células em cesto possuem árvores dendríticas com disposição espacial semelhante **(380)**. No seu conjunto são estreitadas no sentido do maior eixo das folhas proporcionando as melhores condições para o contacto com as fibras paralelas que as atravessam perpendicularmente e de que recebem estimulação. É um arranjo idêntico ao das células de Purkinje, mas com menor abundância de ramificações e de contactos sinápticos.

As formas e volumes dos domínios dendríticos dos interneurónios da camada molecular variam regularmente desde as árvores de maiores dimensões das células situadas na profundidade até às de menores dimensões pertencentes às justa-piais **(411)**. É um fenómeno dependente da data e sequência de aparecimento dos interneurónios e do grau de maturação das fibras paralelas no seio das quais se desenvolvem, após a migração a partir da camada germinativa externa **(412, 413)**. Este facto, de natureza ontogenética na sua essência e a semelhança morfológica ultrastrutural dos corpos celulares, levou muitos autores a emitirem a opinião de que se trata de um único tipo celular e que as células em cesto são uma variedade das estreladas **(53, 331, 411, 450)**. No entanto, existem diferenças fisiológicas indiscutíveis, quer no tipo de informação que recebem, quer no nível a que actuam sobre as suas células alvo **(72, 216, 380)**. Nos dendritos das células estreladas terminam sobretudo as fibras paralelas superficiais (predomínio de aferências corticopontinas), enquanto nos das células em cesto terminam todos os tipos de fibras paralelas, sendo o contingente profundo quantitativamente mais importante (predomínio de aferências espinais) **(7, 8)**.

Contudo, é na distribuição das ramificações axonais que os dois tipos celulares melhor se distinguem: embora ambas se dirijam para células de Purkinje situadas lateralmente em relação ao alinhamento do feixe de fibras paralelas que as estimulam, inibem-nas em zonas diferentes **(216, 281, 331, 380, 450).** As células estreladas actuam sobre as porções lisas dos dendritos secundários e terciários **(380)** e anulam, total ou parcialmente, a excitação provocada pelas fibras paralelas em zonas mais periféricas das árvores dendríticas das células de Purkinje **(281)** podendo efectuar uma inibição selectiva de segmentos dentríticos isolados **(286).** As células em cesto actuam fundamentalmente por meio de dois tipos de arranjos sinápticos complexos, formados pelas ramificações terminais de neurónios vizinhos: o "cesto" pericelular sobre o pericário e o "pincel" peri-axonal sobre o segmento inicial do axónio das células de Purkinje **(380).** Estes dispositivos, quando activados, inibem poderosamente as células efectoras do córtex e, sobretudo, impedem a propagação de potenciais de acção eventualmente formados. A sua acção traduz-se numa modificação do ritmo de descarga das células de Purkinje **(450).**

As células de Golgi têm sido também objecto de controvérsia **(34, 115, 331, 380)**, não só porque a forma dos corpos celulares e a riqueza e distribuição dos neuritos são muito variáveis, mas também porque, sobretudo em animais jovens e em adultos de algumas espécies, como o Coelho por exemplo, se localizam com frequência em zonas pouco comuns **(53).** Golgi descreveu duas classes de células estreladas de grandes dimensões na camada granular: umas fusiformes, superficiais, situadas logo por baixo das células de Purkinje; outras irregularmente arredondadas ou poligonais, dispersas entre os grânulos, numericamente mais importantes. Posteriormente surgiram outras classificações, mas, segundo Palay e Chan-Palay **(380)**, os subtipos então referidos correspondem a células de Golgi ou outros macroneurónios (células de Purkinje ou nucleares), ou até a células em cesto, situados em posição aberrante ou que não atingiram ainda a sua posição definitiva, como no caso das observações feitas em animais jovens. Para alguns autores **(115)** as células poligonais são as "células de Golgi típicas", por oposição às "células fusiformes superficiais", enquanto para outros **(136, 331, 380, 382)**, são mesmo as únicas dignas de referência.

Palay e Chan-Palay **(380)**, baseados no tamanho, na localização e em critérios ultrastruturais, descreveram células de grandes dimensões, mais abundantes na metade superficial e células pequenas, menos numerosas

e predominantes na metade profunda da camada granular. É difícil distinguir estas últimas dos astrócitos, quando se observam cortes semi-finos de material preparado para microscopia electrónica; por essa razão e de acordo com Palkovits e col. **(382)**, estudaremos as primeiras como representantes deste tipo celular e apenas a elas nos referiremos no nosso trabalho.

Embora o padrão de divisão dos prolongamentos não seja único, as células de Golgi caracterizam-se pela existência de dendritos distribuídos na camada granular, em relativa proximidade do pericário e na camada molecular, onde desenham uma árvore de grandes dimensões de forma cilíndrica **(115)**. Os primeiros, escassos, participam na constituição do glomérulo e são excitados pelas fibras musgosas **(179)**; os segundos, apesar de mais numerosos, encontram-se muito espaçados e apresentam poucas espinhas que na sua maioria formam sinapses com as fibras paralelas **(380)**.

O axónio destaca-se do corpo celular ou de um dendrito, ramifica-se repetidas vezes e origina uma rede de grandes dimensões **(53, 380)**. É seguramente uma das mais extraordinárias arborizações axonais do Sistema Nervoso: atinge toda a altura da camada granular e, em largura, aproxima-se da extensão da árvore dendrítica **(115)**. Os seus terminais, distribuídos sobre os dendritos dos grânulos, constituem os elementos neuronais mais periféricos dos glomérulos **(136, 170)**.

As células de Golgi, intercaladas no sistema fibras musgosas/células granulares/fibras paralelas/células de Purkinje, funcionam como interneurónios inibitórios de *feed-forward* e de *feed-back* **(115, 450)**. De facto, a sua actividade pode ser desencadeada por dois processos fundamentais: directamente pelas fibras musgosas sobre os dendritos profundos ou o corpo celular (formando neste caso as sinapses *en marron* - **71** - de que também estão descritos exemplos em que a aferência é formada por colaterais das fibras trepadoras - **70, 380**) ou após estimulação das fibras paralelas sobre os dendritos superficiais. Pensa-se que o mecanismo de *feed-forward* é importante (quando a célula de Golgi é poderosamente estimulada por um feixe de fibras paralelas) na inibição de todos os grânulos sob a sua influência, independentemente do seu estado de excitabilidade.

Qualquer das acções torna as células granulares aptas à recepção de novos impulsos. Este resultado final, aparentemente idêntico, traduz na sua essência fenómenos fisiológicos diferentes, embora complementares. O

mecanismo de *feed-forward* impede uma dispersão excessiva da informação veiculada pelas fibras musgosas, proporcionando uma espécie de concentração (focagem) nos grânulos mais intensamente excitados; posteriormente, estes grânulos serão inibidos pelo mecanismo de *feed-back*, mas só após as suas fibras paralelas terem activado as restantes árvores dendríticas da camada molecular **(115).**

As células de Purkinje, pela sua localização e significado funcional, representam os elementos centrais do circuito cerebeloso **(53, 216, 380).** São excitadas pelas fibras musgosas (por intermédio dos grânulos) e pelas fibras trepadoras e sofrem a influência inibitória dos interneurónios da camada molecular (as células de Golgi actuam ao nível da aferência e o seu efeito, em última análise, repercute-se igualmente sobre elas). Recebem também a influência inibitória de recorrentes de axónios de outras células homólogas **(61, 136, 268, 269),** discutindo-se se uma célula de Purkinje poderá ainda ser inibida por colaterais das suas próprias fibras **(380).** Por outro lado, os axónios das células de Purkinje dirigem-se para um dos núcleos centrais ou vestibulares e constituem o único sistema eferente do córtex **(53).**

Estes neurónios possuem pericários ovoides ou piriformes muito volumosos **(53, 331, 380, 381)** irregularmente dispersos na camada ganglionar (zona intermédia com a espessura de um corpo celular apenas). Da região apical destacam-se um ou mais troncos dendríticos, responsáveis pela formação de árvores de grandes dimensões, ordenadamente alinhadas como placas dispostas em planos sagitais e que contribuem (em conjunto com as fibras paralelas, por um lado, e os restantes tipos de axónios presentes na camada molecular, por outro) para a estrutura em grelha perpendicular, específica desta lâmina de substância cinzenta **(37, 38).**

As aferências que atingem as células de Purkinje estão distribuídas sobre a sua superfície em padrões perfeitamente específicos **(380, 493),** pois cada tipo tem um território quase exclusivo:

- as fibras trepadoras nas espinhas dos grandes dendritos
- as fibras paralelas nas espinhas dos ramos dendríticos (espiculados) periféricos
- os axónios das células estreladas nas porções lisas dos troncos dendríticos de menor calibre

- os axónios das células em cesto nas porções lisas dos troncos dendríticos de grande calibre, no corpo celular e no segmento inicial do axónio

- os recorrentes dos axónios de células de Purkinje no corpo celular e grandes troncos dendríticos

A grande variedade de aferências e, sobretudo, o seu elevadíssimo número, fazem desta célula uma das mais extraordinárias do Sistema Nervoso. Num tipo celular que constitui uma via final comum (à semelhança dos motoneurónios espinais) e realiza a integração e transmite a outros centros o resultado de toda a actividade cortical, a complexidade não surpreende e está bem expressa na riqueza e desenvolvimento de todos os organitos próprios dos neurónios **(331, 380).**

A complexidade das células de Purkinje é acrescida pelo facto de, actualmente, se ter como muito provável a hipótese de os seus dendritos serem dotados de propriedades activas **(287, 344).** Coincidindo com os pontos de ramificação das árvores existirão áreas de membrana excitável permitindo uma condução electrotónica dos estímulos, de tipo pseudo-saltatório **(286),** em direcção ao corpo celular (onde se somam para produzir os impulsos propagados ao axónio). Para além de tornar mais efectivas as sinapses distantes do segmento inicial, essas características bioeléctricas têm enorme importância pelo significado funcional que encerram: a condução dos impulsos nos dendritos provavelmente depende das intensidades das ondas de excitação e inibição, e dos próprios momentos de aparecimento em locais de ramificação sucessivos dentro da árvore **(450).** "Tais possibilidades múltiplas de sucesso ou insucesso, em muitos pontos de bifurcação diferentes, poderia conduzir a conjuntos complexos de possibilidades contingentes que forneceriam uma capacidade lógica muito grande a um simples neurónio" **(418).** A célula de Purkinje é uma ilustração particularmente expressiva destas possibilidades.

Os axónios das células de Purkinje são os únicos que abandonam o córtex **(53)** e dirigem-se, na sua maioria, para os núcleos do cerebelo, mas alguns atingem directamente os núcleos vestibulares que, sob este ponto de vista, podem ser considerados como seus homólogos **(216)** (os do córtex floculonodular projectam-se principalmente nos núcleos vestibulares superiores, mediais e inferiores e os de uma zona estreita nas partes laterais do vermis, nos núcleos vestibulares laterais - **380).**

A projecção corticonuclear está organizada segundo bandas longitudinais ordenadas: uma banda medial, aproximadamente equivalente ao vermis, ligada pelos seus axónios com o núcleo fastigial, uma banda intermédia relacionada com os núcleos intermédios e uma banda mais lateral, grosseiramente coincidente com o hemisfério, associada ao núcleo denteado **(41, 216).**

Como refere Oscarsson **(376)**, esta divisão longitudinal do cerebelo, proposta por Jansen e Brodal em 1940, tendo por base as eferências corticais, surgiu como alternativa à divisão transversal em lobos (floculonodular, anterior e posterior) adoptada por Larsell em 1937 e assente na distribuição das aferências corticais e em considerações filogenéticas (vestíbulo ou arquicerebelo, espino ou paleocerebelo, ponto ou neocerebelo). Mais recentemente, verificou-se existir uma parcelação muito mais elaborada que combina aspectos dos dois esquemas **(376)**: as bandas longitudinais de cada divisão transversal podem ser divididas num certo número de zonas sagitais independentes **(163, 164, 372, 500)**.

Na realidade, a organização corticonuclear está intimamente relacionada com a da projecção olivocerebelosa: de locais precisos do complexo olivar inferior (*) originam-se fibras trepadoras que terminam em áreas bem determinadas do córtex e fornecem colaterais para zonas também conhecidas dos núcleos **(162, 163, 164, 501).** Demonstrou-se que estas áreas, corticais e nucleares, contactadas por fibras trepadoras (pelos terminais e pelos colaterais) com a mesma proveniência, estão associadas pelas projecções corticonucleares **(22, 66, 304, 490, 501).**

O arranjo foi estudado com grande pormenor no lobo anterior do cerebelo do Gato, permitindo definir oito zonas sagitais independentes de cada lado da linha média (três no vermis e cinco no hemisfério) **(124, 337).** Cada zona tem cerca de 1 mm de largura; as do vermis podem ter um comprimento de mais de 100 mm ao longo do córtex planificado, mas as laterais são mais curtas **(376).** As zonas sagitais foram numeradas com letras e índices (a, x, b, c_1, c_2, c_3, d_1, d_2) **(124, 374, 377)** de um modo ligeiramente diferente da notação adoptada por Voogd **(500).** Embora persistam pontos de desacordo entre os autores quanto a alguns pormenores, o conceito das zonas longitudinais do córtex cerebeloso é hoje aceite sem reservas (ver revisão de Brodal e Kawamura - **43**).

(*) Recorde-se que os numerosos aferentes olivares, provenientes do cerebelo, (núcleos centrais), de níveis superiores (córtex cerebral, especialmente motor; núcleo caudado; globo pálido; núcleo rubro; substância cinzenta periaquedutal) ou inferiores (espinal medula) não estão dispostos difusamente, antes terminam em partes específicas do complexo olivar, quase sem sobreposição **(41).**

A distribuição zonal das fibras corticonucleares adquire maior significado se considerarmos as vias eferentes dos núcleos centrais. Os núcleos fastigiais projectam-se, por feixes directos e cruzados, fundamentalmente para os núcleos vestibulares e difusamente para a formação reticular do bolbo e ponte e para alguns núcleos talâmicos **(41, 216).** Os núcleos intermédios e denteados projectam a maior parte das suas fibras no núcleo rubro e no tálamo e, ainda, em diversos núcleos do tronco cerebral (núcleos olivares, pontinos, reticulares do tegmento, do rafe, da formação reticular, dos nervos oculomotores). No núcleo rubro, a maioria das fibras provenientes dos intermédios termina na porção caudal (de onde parte o feixe rubro-espinal), enquanto as do denteado terminam na porção rostral (de onde partem fibras rubro-olivares). No tálamo, os núcleos contactados são, sobretudo, os ventrais lateral e anterior que, por sua vez, se projectam na circunvolução pré-central do córtex cerebral de onde partem outras fibras descendentes até à ponte **(41).**

As fibras eferentes do córtex cerebeloso conduzem, pois, a diversos arcos nervosos complexos dotados da possibilidade de trazer de novo a informação ao ponto de partida. A existência destas ansas convida à construção de circuitos modelo (cuja autenticidade depende de conhecimentos morfológicos e fisiológicos mais precisos do que os disponíveis actualmente, apesar dos progressos notáveis conseguidos nos últimos anos) envolvendo o córtex e os núcleos do cerebelo como órgãos intermédios **(380).** Refira-se, por último, a existência de fibras, provavelmente colaterais das núcleo-talâmicas e núcleo-olivares, que atingem o córtex do cerebelo **(66, 150, 166, 488, 489).** Em geral existe reciprocidade de ligação entre um grupo de células nucleares e a área do córtex cerebeloso de que recebem projecção **(103, 149, 166, 488).** A existência destas fibras núcleo-corticais é de grande interesse pois sugere um controlo de *feed-back* do córtex cerebeloso por meio da primeira estação sináptica das suas projecções eferentes **(216).** O cerebelo pode pois ser dividido num certo número de compartimentos estreitos compreendendo uma zona cortical longitudinal, uma área da oliva inferior e uma divisão dos núcleos cerebelosos ou vestibulares, interligadas por projecções corticonucleares, olivocerebelosas e olivonucleares **(216).** Embora tenha sido sempre realçada a distribuição lobular das aferências musgosas, mais recentemente foram também identificados padrões longitudinais nas projecções musgosas semelhantes aos das trepadoras, nomeadamente em fibras provenientes da medula **(123, 125),** do núcleo reticular lateral **(74, 261),** e dos núcleos da ponte **(44).**

Mesmo em repouso, as células de Purkinje (e todos os outros neurónios corticais e nucleares do cerebelo) **(450, 487)** possuem um alto ritmo de descarga, de frequência variável, oscilando entre 30 e 60 por segundo **(118, 281).** Fruto da estimulação aferente e da actividade no conjunto das diversas modalidades de circuitos, essa frequência pode aumentar (se as células de Purkinje forem excitadas) ou diminuir (se forem inibidas). Após a descoberta da natureza inibitória da influência das células de Purkinje sobre os seus alvos **(220, 221, 222),** passou a interpretar-se a actividade cerebelosa final, isto é, dos seus núcleos, de certo modo como uma imagem em espelho da actividade cortical: a excitação das células de Purkinje resulta numa diminuição do ritmo de descarga e a inibição das células de Purkinje, por um fenómeno de desinibição, resulta num aumento do ritmo de descarga nuclear e vestibular.

Consistente com a função inibitória das células de Purkinje, emergiu a importância das aferências nucleares excitatórias veiculadas pelos colaterais das fibras musgosas **(311)** e trepadoras **(80, 312).** Foi mesmo proposta a interpretação do córtex do cerebelo como um dispositivo de processamento complexo, acessório nas relações de entrada e saída de informação trocada entre os núcleos do cerebelo e o resto do Sistema Nervoso **(450).**

Após uma investigação minuciosa dos padrões de distribuição das aferências trepadoras e das conexões eferentes do córtex cerebeloso, Oscarsson **(374, 375, 376)** propôs o conceito de microzona.

De facto, estudos anatómicos e fisiológicos no interior de uma mesma zona sagital (zona b do lobo anterior do Gato, onde se projectam fibras da via espino-olivocerebelosa ventral) permitiram demonstrar conexões altamente específicas com a oliva inferior e os núcleos subcorticais **(11).** Quando a zona b é percorrida em sentido sagital não há modificação das características das aferências trepadoras: pelo contrário, quando a zona é percorrida em sentido lateral as características das aferências trepadoras mudam gradualmente, sendo possível identificar áreas diferentes conforme o tipo de influência recebida e a respectiva correspondência periférica (tempos de latência de activação curtos ou longos e origem a partir dos membros anteriores, posteriores ou de ambos). Definiram-se, assim, cinco microzonas de 200 µm de largura **(11):** cada uma recebe fibras trepadoras de um grupo diferente de neurónios (da oliva acessória dorsal) e projecta-se para um grupo separado de neurónios vestibulares (do núcleo vestibular lateral). Além disso, os neurónios nucleares

inibidos pelas células de Purkinje de uma determinada microzona são excitados exclusivamente pelos colaterais das fibras trepadoras que se projectam para essa microzona **(375)**. Assim, a especificidade das conexões formadas pelos colaterais é comparável à especificidade das conexões formadas pelos axónios das células de Purkinje.

Segundo Oscarsson **(375)**, a largura inicialmente proposta de 200 µm é um valor máximo, assente nos critérios utilizados na identificação experimental das microzonas. A organização pode ser mais estreita, sendo o mínimo teórico constituído por uma fiada simples de células de Purkinje. De facto, estudos posteriores sugeriram a existência de microzonas com larguras de 100 µm aproximadamente **(376)**. Cada microzona provavelmente estende-se através de todo o comprimento da zona b (cerca de 100 mm).

Uma estrutura microzonal semelhante foi também demonstrada no flóculo do Coelho **(218, 339)**, do Gato **(442)** e do Macaco **(15)**.

A microzona cortical com o seu grupo de neurónios nucleares representa, provavelmente, a unidade operacional do cerebelo **(11, 375, 376)**, correspondendo em certo sentido à coluna celular clássica do córtex cerebral **(203, 204, 329, 478)**. Contudo, as microzonas parecem diferir das colunas cerebrais por não terem limites bem definidos entre si: as unidades operacionais do cerebelo formam um *continuum* e não unidades discretas como no cérebro **(376)**.

Embora as microzonas só tenham sido demonstradas na zona b e no flóculo, é tentador interpretar o córtex do cerebelo como um numeroso conjunto de microzonas com conexões aferentes e eferentes distintas **(216)**. As microzonas abrangendo até cerca de 10 mm^2 de tecido, contêm milhões de neurónios. O cerebelo humano, com 50.000 mm^2 de superfície, possuiria mais ou menos 5.000 microzonas.

Na mesma linha de organização, Ito **(216)** definiu microcomplexos corticonucleares compostos por um pequeno subgrupo de neurónios nucleares (vestibulares ou cerebelosos) e por uma microzona cortical associada, postulando a existência de aferências excitatórias trepadoras e musgosas comuns aos subgrupos celulares subcorticais e às microzonas corticais. Cada microcomplexo corticonuclear representaria uma unidade estruturofuncional e teria uma função simples de controlo motor autónomo ou somático.

As células de Purkinje não são homogéneas quanto à sua composição química e, segundo se julga actualmente, podem conter uma variedade de substâncias neurotransmissoras **(68, 216).** Mas todos os candidatos a mediadores investigados até à data — GABA **(134, 217, 323, 357, 358, 359, 360, 361, 427, 437, 483),** motilina **(68, 349),** somatostatina **(67),** taurina **(67),** leucina-encefalina **(67)** e metionina-encefalina **(67)** — deprimem a actividade dos neurónios de Deiters. Por esta razão não há nenhuma evidência para qualquer tipo de função excitatória das células de Purkinje, apesar das dúvidas levantadas por Brodal **(41),** quanto à acção exclusivamente inibitória dos eferentes do córtex cerebeloso.

As primeiras investigações farmacológicas apontaram o GABA como neurotransmissor das células de Purkinje, porque a sua aplicação iontoforética determina uma hiperpolarização da membrana nos neurónios de Deiters, com características semelhantes à obtida após estimulação do vermis do cerebelo (lobo anterior) **(217, 357, 359, 483).** Por outro lado, nos ratinhos atingidos por uma mutação conhecida por *"Purkinje cell degeneration"*, o conteúdo em GABA nos núcleos cerebelosos está reduzido a metade após o período de perda celular próprio da alteração genética, mas o conteúdo de GABA do córtex cerebeloso não sofre modificação **(427).** Também se demonstrou a presença de GABA no 4º ventrículo, após estimulação eléctrica do córtex do cerebelo, por provável libertação a partir dos terminais axónicos das células de Purkinje **(358).** Finalmente, verificou-se a presença de actividade da descarboxílase do ácido glutâmico (GAD), enzima responsável pela síntese do GABA, em associação com os terminais das células de Purkinje **(134),** tendo este achado sido confirmado posteriormente, quer para os terminais axónicos, quer para os corpos celulares por estudos de imunohistoquímica **(323, 360, 361, 437).**

Quanto ao neurotransmissor libertado pelos grânulos há evidência suficiente para sugerir o ácido glutâmico, pois foi demonstrada uma redução acentuada do conteúdo de glutamato em cerebelos tornados agranulares pelos raios X **(321, 494),** após infecções por vírus **(521)** e em diversos tipos de ratinhos mutantes **(205, 320, 428, 429).** Além disso, a captação de glutamato marcado está reduzida em cerebelos agranulares **(430)** e a libertação de glutamato é particularmente elevada em preparações de sinaptosomas da camada molecular **(438).** Finalmente, a aplicação iontoforética de glutamato mimetiza a excitação das células de Purkinje produzida pela estimulação das fibras paralelas **(87).**

Quanto aos neurotransmissores dos interneurónios do córtex cerebeloso, tudo indica que as células de Golgi e os cestos utilizem o GABA e as estreladas utilizem a taurina. De facto, as células de Golgi captam o GABA marcado **(195, 469)** e nos glomérulos, os seus terminais pré-sinápticos são muito ricos em GAD **(323)** e acumulam o GABA por um processo altamente específico **(515).** Por outro lado, em preparações enriquecidas com fragmentos dos glomérulos cerebelosos, o número de locais de ligação do muscimol (um agonista do GABA) é duplo do encontrado em preparações de córtex total **(258).**

Várias são também as linhas de investigação sugestivas da utilização do GABA pelas células em cesto: a aplicação iontoforética de GABA inibe as descargas espontâneas das células de Purkinje **(85, 137, 248, 367, 368);** por imunohistoquímica foi demonstrada a presença de GAD nos terminais dos cestos à volta das células de Purkinje **(75, 323, 361);** o GABA é captado pelas células em cesto, quer *in vivo* **(195),** quer em cultura de tecidos **(469);** a acção inibitória dos cestos sobre as células de Purkinje, induzida pela estimulação eléctrica do córtex cerebeloso pode ser bloqueada pela bicuculina ou pela picrotoxina em administração iontoforética ou intravenosa **(23, 86, 105);** em estudos com GABA marcado, demonstrou-se a existência de receptores para este mediador com a mesma distribuição das terminações dos cestos sobre os pericários das células de Purkinje **(195, 202, 370).**

Quanto às células estreladas e embora alguns investigadores tenham assinalado a captação de GABA marcado **(195, 449, 469)** e imunoreacção positiva ao GAD **(361),** sugerindo portanto a presença do mesmo mediador em todos os interneurónios do córtex (sendo este também um argumento a favor da inclusão das células estreladas e dos cestos num tipo celular único da camada molecular do cerebelo) são cada vez em maior número os trabalhos que põem em causa o papel do GABA como neurotransmissor destes neurónios. Assim, foi descrita uma acção inibitória potente da taurina nas células de Purkinje **(137, 366, 367),** sendo esta sensibilidade à taurina mais elevada nos dendritos do que no corpo celular **(137)** e com localização mais específica do que a sensibilidade ao GABA **(364, 368).** Outros autores **(365, 520),** utilizando o TAG (bloqueador específico da taurina e sem interferência com a acção do GABA) apontam igualmente para a taurina como o mais provável neurotransmissor das células estreladas. Deve referir-se, finalmente, a diminuição substancial do conteúdo de taurina do córtex do cerebelo quando, em situações experimentais, se impede a génese destes neurónios por irradiação **(338).**

As fibras trepadoras utilizam o aspartato como mediador químico conforme se evidenciou pela sua redução em cerebelos de doentes com atrofias olivopontocerebelosas **(405)** e em trabalhos experimentais de destruição do complexo olivar após intoxicação com a 3-acetilpiridina **(337, 422)** e também pela demonstração de transporte axonal retrógrado de aspartato marcado, desde o cerebelo até à oliva inferior **(512).**

Quanto às aferências musgosas, os estudos têm sido pouco conclusivos: a acetilcolina e alguns peptídeos foram atribuídos a pequenas populações de terminais, mas as substâncias candidatas a mediadores continuam desconhecidas para a grande maioria das fibras musgosas. A acetilcolina deverá ser o transmissor de algumas fibras musgosas porque existe em alta concentração em terminais **(209)** tal como a acetilcolinestérase **(6, 48, 141, 406).** O mesmo significado tem a demonstração imunohistoquímica da presença de colinacetiltransférase nos terminais **(236, 237)** e a redução da actividade desta mesma enzima após pedunculotomia **(133).** Outros autores propuseram a substância P (na Tartaruga) **(259)** e a somatostatina (no Rato) **(208)** como mediador de algumas fibras musgosas.

Não fica completo o esquema da constituição dos circuitos cerebelosos sem uma referência a uma categoria inteiramente nova e não esperada de fibras nervosas aferentes, descobertas nos finais da década de 60. A aplicação de técnicas histoquímicas permitiu a visualização de terminais pela caracterização dos seus mediadores, pertencentes ao grupo das monoaminas. Foram descritas fibras noradrenérgicas e serotoninérgicas bem desenvolvidas e ainda fibras dopaminérgicas, embora a sua evidência seja mais escassa.

As fibras noradrenérgicas originam-se no *locus ceruleus*: de facto, esta região do tronco cerebral contém neurónios catecolaminérgicos cujos axónios se projectam para o cerebelo através dos pedúnculos cerebelosos superiores **(407);** segundo Kimoto e col. **(251),** as fibras deste tipo presentes no cerebelo teriam todas aquele proveniência mas também foram propostas outras a partir de agrupamentos celulares próximos (A5, A7, *subceruleus*) **(387).**

Estas fibras distribuem-se de forma irregular por todo o córtex cerebeloso **(194).** Na camada molecular fazem sinapses com os dendritos secundários ou terciários das células de Purkinje **(27, 369).** As fibras encontram-se também na parte superficial da camada granular, sobretudo à volta dos gloméru-

los, onde contactam os dendritos dos grânulos **(252).** Não estão descritos contactos sobre os corpos das células de Purkinje. No Rato, as fibras noradrenérgicas são muito abundantes no período neonatal anterior à maturação das células de Purkinje **(519).** Por esta razão foi-lhes atribuído um papel importante no desenvolvimento do córtex cerebeloso **(519),** não confirmado, no entanto, em experiências de destruição dos sistemas noradrenérgicos em ratos recém-nascidos **(455).**

Quanto às fibras dopaminérgicas, teriam início em células do grupo A10, localizado na porção ventral do tegmento mesencefálico e a sua projecção estender-se-ia aos núcleos (intermédios e lateral) e ao córtex (camadas granular e das células de Purkinje) **(458).**

A existência de fibras serotoninérgicas no córtex do cerebelo foi demonstrada por técnicas diversas: fluorescência clássica **(194),** captação de serotonina marcada **(21, 64, 65)** e ligação de anticorpos específicos da serotonina **(482).** A proveniência das fibras serotoninérgicas do cerebelo a partir de neurónios de diversos núcleos do complexo de rafe, nomeadamente do dorsal, foi evidenciada por transporte axonal retrógrado da peroxídase do rábano (HRP) **(443, 453).**

Do ponto de vista morfológico e segundo Palay **(379)** as aferências do sistema monoaminérgico podem apresentar-se segundo três modalidades diferentes: como fibras musgosas, dispersas na camada granular, como fibras ascendentes, que atingem a camada molecular, se dividem em T e se misturam com as fibras paralelas, ou como fibras discretamente ramificadas através da camada granular e mais ricamente distribuídas na camada molecular. Enquanto as duas primeiras tendem a estabelecer sinapses clássicas com os grânulos e as células de Purkinje, respectivamente, as últimas apresentam numerosas varicosidades, seguem uma trajectória diferente das fibras anteriormente conhecidas e raramente terminam em relação com qualquer formação pós-sináptica reconhecível. Representam um novo tipo de fibra nervosa que aparentemente liberta o seu mediador à passagem no espaço intersticial, de forma distribuída e inespecífica. Na generalidade têm uma acção inibitória sobre os elementos nervosos do córtex, mas o seu papel e importância aguardam esclarecimento. As fibras noradrenérgicas poderão intervir no desenvolvimento pós-natal dos circuitos nervosos e na modulação da transmissão sináptica dos neurónios corticais. Foi também sugerida a sua intervenção na consolidação

da memória **(147, 523).** As fibras serotoninérgicas poderão ter igualmente um papel importante na regulação da transmissão sináptica do cerebelo, como foi demonstrado para outras sinapses **(25, 60).**

No entanto desconhece-se como pode o sistema monoaminérgico contribuir para a estrututra e função dos circuitos neuronais do cerebelo em cooperação com os aferentes trepadores e musgosos **(216).**

Finalmente, uma referência às células gliais. As microgliais, relacionadas com a resposta a agressões ao tecido nervoso, não são habitantes comuns do córtex normal do adulto **(380).** As oligodendrogliais possuem características morfológicas e funcionais idênticas às das de qualquer outro departamento do Sistema Nervoso Central: encontram-se dispersas por todo o manto cortical, mas são mais abundantes na vizinhança da camada ganglionar e na granular, junto das fibras mielinizadas, pois são responsáveis pela formação das suas bainhas **(380).**

Os astrócitos adquirem no córtex do cerebelo aspectos muito particulares e justificam uma referência mais pormenorizada. Conforme a localização, receberam designações diferentes (células epiteliais de Golgi, células de Fañanas e astrócitos protoplasmáticos em vela), mas admitem hoje alguns autores que são variantes de um mesmo tipo celular **(73, 380).** Os seus prolongamentos proporcionam uma enorme superficie de membrana pois emitem verdadeiras expansões que, como delicado filme, se insinuam entre os neurónios e os diversos elementos do neurópilo.

As células epiteliais de Golgi situam-se na camada ganglionar, dispersas entre as de Purkinje **(53, 331, 380).** Do seu corpo partem numerosas projecções lamelares que contribuem para envolver aqueles neurónios e lhes fornecem uma espécie de bainha, que pode ser muito simples limitando-se a duas unidades de membrana justapostas, ou ser mais complexa e atingir várias camadas **(73).** Verdadeiramente característicos nestas células são os longos prolongamentos citoplasmáticos, conhecidos por fibras de Bergmann **(53, 73, 380);** estendem-se mais ou menos verticalmente por toda a camada molecular e atingem a piamáter onde se prendem por intermédio de dilatações globosas e formam uma bainha limitante externa **(53).** Das fibras destacam-se igualmente múltiplas lamelas **(53)** que em conjunto envolvem completamente as árvores dendríticas das células de Purkinje, excepto ao nível das sinapses **(380).**

As células de Fañanas localizam-se no terço profundo da camada molecular e os seus prolongamentos verticais, habitualmente mais curtos, não atingem a piamáter. De resto são indistinguíveis das células epiteliais de Golgi **(380).**

Os astrócitos protoplasmáticos em vela, presentes quase exclusivamente na camada granular, para além das projecções destacadas do corpo celular num padrão idêntico ao já descrito, apresentam a particularidade de emitirem finos prolongamentos lamelares semelhando velas em mastros (daí a sua designação) e que correspondem aos prolongamentos radiados classicamente descritos **(73).** Estas lamelas insinuam-se entre as ilhas cerebelosas e os próprios grânulos, penetrando por vezes até à fibra musgosa central e delimitam verdadeiras locas onde se alojam os elementos do glomérulo cerebeloso **(380).**

*

* *

São muitos os estudos de índole comparativa sobre o cerebelo. Para além dos trabalhos de revisão de Kappers e col. **(239),** de Kuhlenbeck **(260),** de Nieuwenhuys **(346),** de Voogd **(499),** de Larsell **(271, 272),** de Larsell e Jansen **(273),** de Jansen e Brodal **(226),** de Jansen **(225),** de Sarnat e Netsky **(439),** de Llinás e Hillman **(285)** e de Llinás **(281),** diversos autores investigaram numerosas espécies de todas as Classes de Vertebrados, quer do ponto de vista morfológico quer fisiológico. Nos Peixes, merece destaque a investigação em Elasmobrânquios e Teleósteos; entre os Anfíbios, foi a Rã que mais atenções atraiu. Nos Répteis e nas Aves, são particularmente importantes os trabalhos sobre o Crocodilo e o Pombo. Quanto aos Mamíferos, a grande maioria dos autores utilizou o Gato e o Rato.

Cedo se verificou que, se do ponto de vista macroscópico o cerebelo é das partes mais variáveis do Sistema Nervoso **(225, 226, 239, 260, 271, 272, 273, 346, 439, 499),** a sua constituição microscópica apresenta uma notável semelhança entre as espécies. Cajal **(53),** no início do século, chamou a atenção para o que denominou de "circuito cerebeloso básico", conferindo-lhe a força e o valor de lei biológica, pela sua ubiquidade ao longo da escala animal.

Os estudos clássicos de Anatomia Comparada demonstraram que o córtex do cerebelo dos Vertebrados é essencialmente semelhante em morfologia e função **(278, 285)**, mas sugeriram, por outro lado, a existência de uma diferenciação crescente do circuito cerebeloso básico durante a filogénese. Esta diferenciação assentaria em modificações do volume e da densidade das células granulares e de Purkinje **(266, 285)**, na introdução de novos elementos neuronais (os interneurónios) e no aumento progressivo do seu número e complexidade **(278, 346)** e, ainda, no enriquecimento estrutural dos próprios terminais das fibras musgosas **(53, 285)**, com destaque para o aumento da superfície sináptica **(391)**. Concluiu-se também que a maioria das alterações ocorreria no sistema aferente das fibras musgosas **(180, 285)**, enquanto o sistema das fibras trepadoras se manteria praticamente inalterável **(53, 285)**.

Quando se procede a uma revisão da literatura sobre a anatomia microscópica do cerebelo, desde os Ciclóstomos até ao Homem, dando relevo particular aos aspectos evolutivos da arquitectura cortical, aponta-se geralmente um marco muito importante ao nível dos Répteis **(346)**. Esta opinião estende-se, de resto, a outros departamentos do SNC, nomeadamente ao telencéfalo **(239, 260, 439)** e harmoniza-se com a posição de fronteira ocupada por aqueles animais na Natureza: primeiros Vertebrados verdadeiramente terrestres, que trocaram o estadio larvar aquático pelo desenvolvimento do ovo amniótico.

O cerebelo mais simples que se conhece está indiscutivelmente presente nos Petromizontes **(346, 448)** (segundo Larsell - **271** - existiria também nos Mixinóides), onde é possível identificar nos bordos laterais do 4º ventrículo duas protuberâncias ligadas por uma comissura fina semelhante ao sistema de fibras paralelas dos córtices mais evoluídos. Aquelas protuberâncias estão em continuidade anatómica e têm constituição idêntica à das áreas receptores vestíbulo-laterais. Tal como estas, apresentam células de dois tipos — as mais pequenas e numerosas são semelhantes aos grânulos, têm dendritos curtos e axónios que se dirigem para a superfície e se dividem em ramos que correm em sentidos opostos; deste modo contactam com os dendritos de outras células de maiores dimensões (interpretadas como precursoras das células de Purkinje), que se encontram dispersas entre as primeiras e cujos axónios mergulham em direcção à área vestíbulo-lateral **(260)**. Estudos histológicos deste cerebelo primitivo indicam que, pelos menos de uma forma rudimentar, está presente o sistema de fibras aferentes/grânulos/fibras paralelas/células de Purkinje, muito embora estas não possuam as propriedades mais características dos

Vertebrados superiores — disposição dos pericários em lâmina unicelular e das árvores dendríticas como estrutura isoplanar **(260, 271, 346).**

É um cerebelo ainda incipiente mas que se deve encarar como um centro de integração de informação independente daquela área receptora (de que deriva?), pois possui outras aferências, ascendentes (espinais) e descendentes (tectais), além das que lhe são veiculadas a partir dos receptores vestibulares e dos órgãos da linha lateral **(271, 346).**

A placa cerebelosa característica dos Ciclóstomos adultos aparece também nas fases iniciais de desenvolvimento dos outros Vertebrados, mas modifica-se progressivamente no decurso da ontogénese. A porção central transforma-se habitualmente numa massa cerebelosa mediana ou *corpus cerebelli* e apresenta grande variedade de morfologias **(271, 346),** pois, de modo localizado ou generalizado, conforme as espécies, podem surgir espessamentos (Condríctios), invaginações (Polipteriformes), invaginações com espessamentos (Condrósteos), evaginações (Crossopterígeos), evaginações com espessamentos (Holósteos e Teleósteos) ou eversões (Rincocefálicos). Deve referir-se, no entanto, que em algumas espécies (Urodelos, Anuros, Ofídeos) a configuração em placa pode manter-se praticamente inalterada. Na maioria dos anamniotas, as partes laterais da placa cerebelosa formam evaginações rostrolaterais que rodeiam divertículos da fossa romboideia e originam as *auriculae cerebelli:* recebem abundantes fibras dos nervos vestibulares e da linha lateral e, caudalmente, são contínuas com as áreas vestíbulo-laterais rombencefálicas. Os lobos auriculares são uma característica saliente do cerebelo dos Peixes e Anfíbios **(239, 260, 346),** mas podem estar acentuadamente reduzidos em algumas formas adultas como, por exemplo, na Rã **(271):** essa involução verifica-se durante os fenómenos de maturação e acompanha o desaparecimento dos órgãos da linha lateral presentes nas fases pré-metamórficas. Nos Amniotas este sistema falta completamente e as aurículas recebem apenas as fibras vestibulares, razão por que, na maioria dos Répteis, os lobos auriculares são muito pequenos. Mas nos Crocodilos e, também, nas Aves e Mamíferos, o seu desenvolvimento é mais acentuado e designa-se por vestibulocerebelo **(271, 272)** — as partes laterais (homólogas das aurículas) constituem os flóculos e a parte central forma o nódulo. No conjunto, o lobo floculonodular fica separado do *corpus cerebelli* pela fissura posterolateral.

Nos Peixes mandibulados (ósseos e cartilagíneos) o Sistema Nervoso apresenta grande riqueza de morfologias e variados padrões de conectividade, de acordo com a enorme diversidade de tipos anatómicos e fisiológicos das suas espécies. Independentemente do esquema de desenvolvimento do *corpus cerebelli*, atrás referido em linhas gerais, qualquer das divisões pode mostrar diferenças consideráveis de extensão. Em Famílias afins, o aumento do *corpus cerebelli* está, de algum modo, relacionado com o aumento do peso corporal, mas o das aurículas parece ser independente daquela variável, o que se compreende se atendermos à desigual origem das suas aferências **(346).**

Para além das particularidades referentes a tamanho e grau de desenvolvimento, foram descritas (pela primeira vez nos Teleósteos) duas formações específicas do cerebelo dos Osteícteos: as eminências granulares e a válvula. O principal interesse destes achados reside no facto de a sua constituição histológica se afastar do quadro habitual.

As eminências granulares são massas bilaterais, topográfica e funcionalmente relacionadas com as aurículas, constituídas por células granulares situadas na superfície. A válvula é uma estrutura em fundo de saco, dependente do *corpus cerebelli*, ligada dorsalmente ao tecto mesencefálico. Pode ter morfologias muito variáveis e em alguns Teleósteos, como os Mormirídeos, evidencia um desenvolvimento extraordinário: em consequência das suas dimensões, o tamanho do cerebelo destes peixes de campo eléctrico fraco chega a atingir 80% da massa encefálica total **(346, 347).** A especialização da válvula é tal que há uma autêntica reorganização dos seus elementos: os neurónios têm uma disposição espacial diferente e as estruturas nucleares são incorporadas no próprio córtex a este nível; as eferências não estão, portanto, representadas pelos axónios das células de Purkinje, mas sim pelos axónios das células nucleares que foram assimiladas **(348).**

Quanto à constituição histológica do cerebelo na generalidade das espécies, as descrições apontam para a existência de um padrão pouco constante nos Peixes mandibulados **(271, 346, 448).** Das duas camadas (fibrosa externa e celular interna) presentes nos Agnatos, derivariam três, pela segregação das células de Purkinje que passam a ocupar uma zona intermédia irregular, entre a molecular e a granular. Em regra, as fibras correm distribuídas difusamente entre os grânulos; no entanto, em algumas zonas, existe uma camada

fibrosa independente, profunda em relação às células de Purkinje. Quer na molecular, quer na granular, descrevem-se ainda algumas células, que se interpretam como primórdios dos interneurónios — células estreladas, em cesto e de Golgi. Nem sempre estão simultaneamente presentes nos mesmos animais e faltam-lhes a especialização e as conexões típicas de espécies mais diferenciadas.

Pela sua simplicidade, o cerebelo dos Anfíbios (especialmente o da Rã) é dos melhor conhecidos. Mais do que um órgão que sofreu um certo grau de involução, pensa-se hoje que é efectivamente muito primitivo, aliás como o próprio animal parece ser: Llinás **(281)**, citando Stensiö afirma que os Elasmobrânquios e os primeiros Anfíbios são aproximadamente contemporâneos na Natureza e, ao contrário da opinião mais divulgada, não teriam surgido em série na evolução.

Na Rã, as três camadas celulares ocupam toda a espessura da parede cerebelosa, com os axónios aferentes e eferentes correndo longitudinalmente misturados com os grânulos **(285, 346).** As células de Purkinje, de pequenas dimensões, não estão alinhadas em camada única e apresentam uma árvore dendrítica relativamente pouco desenvolvida **(180, 285, 466).** O glomérulo cerebeloso não existe e, como interneurónios, apenas encontramos algumas escassas células estreladas **(180, 285).** Sotelo **(466, 467, 468)**, no entanto, referiu a presença de células de Golgi e formações de tipo glomerular na camada granular e de células estreladas pequenas e grandes na camada molecular, identificando estas últimas com as células em cesto das Aves e Mamíferos, apesar de não ter encontrado o seu arranjo axonal típico em volta das células de Purkinje. A disparidade das descrições, difícil de interpretar, poderia ser apenas a consequência da utilização de espécies diferentes — *Rana catesbiana* por Hillman **(180)** e *Rana esculenta* por Sotelo **(466, 467, 468).**

Nos Crocodilos aparece um verdadeiro córtex cerebeloso nitidamente separado da superfície ventricular por substância branca **(346)**, bem como a característica disposição unilaminar das células de Purkinje **(180, 285, 346).** Estabelece-se, ainda, o circuito cerebeloso completo, com interneurónios nas camadas granular e molecular possuidoras da estrutura e articulação típicas: surgem os cestos e as células estreladas são muito abundantes e, sobretudo com a presença das células de Golgi, forma-se o glomérulo cerebeloso **(180, 278, 285).**

Na transição para as Aves e Mamíferos não estão descritas alterações morfológicas fundamentais, embora se reconheça que os glomérulos são cada vez mais complexos, à custa de uma maior elaboração de todos os elementos constituintes, mormente os terminais musgosos **(53, 285)** e os prolongamentos axónicos das células de Golgi **(84, 285, 346)**. Do mesmo modo se verifica um aumento acentuado da divergência do sistema fibras musgosas/grânulos/fibras paralelas/células de Purkinje **(285)**, bem expresso na complexidade crescente das ramificações dendríticas das células eferentes do córtex **(285, 346)** e um aumento da densidade numérica e da abundância de prolongamentos dos interneurónios, com relevo para o aparecimento, nas Aves, do plexo axónico terminal característico das células em cesto **(278, 285)**.

*
* *

O córtex do cerebelo é pois qualitativamente idêntico nos Vertebrados "superiores". Esta semelhança constitucional contrasta com as particularidades funcionais unanimemente reconhecidas nas espécies e, nomeadamente, com o aperfeiçoamento geralmente atribuído aos Primatas em aspectos tão importantes como o equilíbrio postural e o controlo dos movimentos finos das extremidades.

Por esta razão nos pareceu importante aprofundar o estudo comparativo do cerebelo nos Mamíferos, usando métodos refinados para detectar diferenças quantitativas e, deste modo, avaliar determinados pormenores da citoarquitectura até agora pouco explorados, tendo em vista o conhecimento das grandes linhas que conduziram ao aparecimento do cerebelo do Homem e a sua interpretação de acordo com os princípios gerais da evolução do Sistema Nervoso.

Dentro desta perspectiva e utilizando métodos morfométricos, ópticos e ultrastruturais, procedemos ao estudo do córtex do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato, com o objectivo de:

a) Confirmar as diferenças que têm sido apresentadas por diversos autores **(38, 266, 462)** quanto às densidades numéricas e às dimensões dos núcleos e pericários dos grânulos e investigar se essas diferenças se acompanham de outras na organização celular.

b) Determinar as densidades das células de Purkinje e das células epiteliais de Golgi, bem como a relação numérica existente entre os neurónios eferentes do córtex e os seus satélites gliais.

c) Calcular o volume das células de Purkinje nas três espécies segundo um critério morfométrico e comparar os resultados com os obtidos utilizando métodos clássicos **(140, 383).**

d) Estudar as aferências sinápticas das células de Purkinje em relação com as modificações de volume previamente observadas.

e) Estabelecer, pela contagem directa das sinapses, a nível ultrastrutural, o número de contactos sinápticos entre as fibras paralelas e as espinhas dendríticas das células de Purkinje do Gato, pois este cálculo sempre tem sido feito com base em métodos indirectos **(115, 135, 136, 380, 383, 384, 462).**

f) Calcular a percentagem do volume da camada molecular ocupada pelas fibras de Bergmann e interpretar a sua distribuição espacial em função da organização sináptica atrás referida (e).

g) Determinar as densidades numéricas, os volumes dos núcleos e pericários, as aferências somáticas e alguns aspectos da organização intracelular das células de Golgi, estreladas e em cesto e verificar se as diferenças eventualmente existentes entre as espécies acontecem de modo simultâneo e harmónico e são comuns a todos os tipos de interneurónios.

Pretendemos, finalmente, interpretar de uma forma global todos os resultados obtidos no presente estudo, tomando como principais referências, por um lado os conceitos modernos da teoria da evolução e da evolução do Sistema Nervoso e, por outro, da fisiologia do cerebelo.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos as observações nas três camadas do córtex do cerebelo do Rato (*Rattus norvegicus*, quatro machos adultos, da estirpe Sprague-Dawley), do Gato (*Felis domestica*, quatro machos adultos) e do Homem (4 indivíduos do sexo masculino de 15, 33, 34 e 39 anos de idade; em relação à camada granular, por razões estatísticas, estudámos mais dois indivíduos do mesmo sexo, de 9 e 41 anos de idade).

No Rato e no Gato colhemos amostras do vermis, nos lóbulos IV a VI de Larsell **(270)**, após decapitação e abertura da fossa posterior de animais previamente anestesiados com Nembutal. O material humano foi obtido, em cinco casos, no decurso de intervenções realizadas ao nível do ângulo ponto-cerebeloso para remoção de neurinomas do acústico. Aproveitámos fragmentos da região posterior e superior dos hemisférios cerebelosos, cuja amputação foi exigida pela técnica de abordagem neurocirúrgica. No sexto caso, a colheita foi realizada na pirâmide do vermis, atingida necessariamente durante a ablação de um meduloblastoma do 4º ventrículo. Seguimos pois, escrupulosamente, os princípios éticos referentes a experimentação humana, apontados na Declaração de Helsínquia (1964). Os fragmentos tecidulares foram cortados de modo a que qualquer das suas dimensões fosse sempre inferior a 1 mm e, até à sua imersão no fixador, decorreu um período que nunca excedeu os dois minutos.

A fixação foi realizada segundo o método descrito por Kanaseki e Kadota **(238)** (2 horas, a 4° C., em solução aquosa de tetróxido de ósmio a 4%; 2 horas, à mesma temperatura, numa solução aquosa de glutaraldeído

a 12% e 2 horas numa solução aquosa saturada de acetato de uranilo) e, após desidratação pela série ascendente dos álcoois que culminou na passagem (30 minutos) por etanol absoluto e por óxido de propileno, os fragmentos foram incluídos em resina "TAAB".

Obtivemos cortes semi-finos e ultra-finos em micrótomos LKB e Reichert, equipados com facas de vidro. Os cortes semi-finos foram corados com azul de toluidina e parafenilenodiamina, tendo sido posteriormente observados e fotografados em microscópio óptico. Os cortes ultra-finos, após recolha em grelhas de malha de cobre revestidas com película de *formvar*, foram corados numa solução aquosa saturada de acetato de uranilo "TAAB", durante 15 minutos e, depois, numa outra de citrato de chumbo "Reynolds" durante igual período. Utilizámos o microscópio electrónico Siemens 300, do Centro de Microscopia Electrónica da Faculdade de Medicina do Porto, para observação e obtenção de fotografias.

De cada colheita foram formados aleatoriamente quatro grupos de cinco blocos, utilizados sucessivamente no estudo das células granulares, das células de Purkinje e epiteliais de Golgi, das sinapses das fibras paralelas sobre os dendritos das células de Purkinje, das fibras de Bergmann e, finalmente, das células de Golgi, estreladas e em cesto.

1. ESTUDO DAS CÉLULAS GRANULARES

Microscopia Óptica

De cada bloco obtivemos um corte semi-fino da camada granular, que fotografámos com uma ampliação primária de 250X. Verificámos a ampliação final exacta de cada série de fotografias, por comparação com um micrómetro, que foi fotografado e ampliado pelo mesmo processo; como encontrámos sempre variações inferiores a ± 1,5%, em relação à média, todos os cálculos foram realizados utilizando apenas o valor médio final (1.250X).

Analisando duas fotografias por bloco, calculámos o número de grânulos por unidade de volume da camada granular (N_V) e a fracção do volume da mesma camada ocupada pelas células granulares (V_V). Para a determinação de N_V, utilizámos a fórmula de De Hoff e Rhines **(97)**, modificada por Haug **(172)**:

$$N_V = \frac{N_A}{\overline{D} + T - 2h}$$

em que:

- N_A é o número médio de perfis nucleares de células granulares por unidade de área dos cortes da camada granular. Para o seu cálculo servimo--nos de uma área-teste rectangular de 124,8cm^2 (12 cm x 10,4 cm) traçada em papel transparente que contém, no seu interior, 50 segmentos de recta de 1,2 cm de comprimento, dispostos em 10 fiadas equidistantes e paralelas e cujas extremidades, afastadas de 1,2 cm, definem os 100 pontos da área-teste.

- $\overline{D}$ é o diâmetro médio dos núcleos das células granulares. Foi calculado a partir da medição de 360 perfis nucleares por espécie; o valor obtido foi corrigido de acordo com o método de Giger e Riedwyl **(145)**, partindo do princípio de que os núcleos das células granulares podem ser comparados a esferas de dimensões semelhantes entre si.

- T é a espessura média dos cortes semi-finos. Foi avaliada sistematicamente em 1 µm.

- h é um factor de correcção que se introduz para compensar a perda dos perfis de pequenas dimensões e se calcula a partir do menor perfil nuclear medido nas fotografias.

Determinámos V_V de acordo com as técnicas descritas por Weibel **(508)**, utilizando a área-teste atrás mencionada e a fórmula:

$$V_V = \frac{P_{gran.}}{P.\ T.}$$

em que:

- $P_{gran.}$ é o número de pontos da área-teste (colocada sistematicamente ao acaso sobre as provas em papel) que caem sobre as células granulares.

- P.T. é o número total de pontos da mesma área-teste que caem sobre a camada granular.

Microscopia Electrónica

De cada bloco obtivemos um corte ultra-fino, que foi fotografado com duas ampliações primárias diferentes (3.000X e 10.000X). A ampliação final exacta das provas em papel foi verificada através do uso de uma grelha graduada, fotografada e ampliada pelo mesmo processo; como encontrámos sempre variações inferiores a ± 5% em relação à média, usámos apenas os valores de 9.000X e 30.000X para a ampliação final, sem qualquer correcção. Para a determinação da fracção do volume dos grânulos ocupada pelos núcleos (V_V) utilizámos a área-teste com 50 linhas e os cálculos incidiram sobre 100 perfis celulares por animal, em fotografias com uma ampliação final de 9.000X. Para o cálculo do volume do nucléolo por unidade de volume do núcleo (V_V) e do volume das mitocôndrias e dos lisossomas por unidade de volume do citoplasma dos grânulos (V_V), bem como da superfície do retículo endoplasmático liso e do aparelho de Golgi, por unidade de volume do citoplasma dos grânulos (S_V), procedemos à análise de 20 perfis de grânulos por animal, observados em fotografias com ampliação final de 30.000X e com o auxílio de uma área-teste quadrada de 225 cm^2 (15 cm x 15 cm), traçada em papel transparente, onde existem 400 pontos definidos pela intersecção perpendicular de dois conjuntos de 20 linhas paralelas entre si e afastadas 0,75 cm umas das outras.

Calculámos os volumes nucleares e celulares médios a partir dos valores obtidos para os diâmetros nucleares ($\overline{D}$) e para a relação citoplasma/núcleo (V_V).

2. ESTUDO DAS CÉLULAS DE PURKINJE E DAS CÉLULAS EPITELIAIS DE GOLGI

Microscopia Óptica

De cada bloco obtivemos dois cortes semi-finos da camada das células de Purkinje que usámos para calcular (em fotografias com uma ampliação final de 700X, cujo rigor foi verificado por processo idêntico ao já descrito) as dimensões do maior diâmetro e da perpendicular ao meio deste, quer do núcleo quer dos corpos celulares das células de Purkinje. No conjunto dos 40 cortes semi-finos correspondentes a cada espécie, procedemos à análise de 140 perfis celulares. O diâmetro nuclear médio foi corrigido de acordo com Bach **(14)**, partindo do princípio de que os núcleos podem ser comparados a esferas.

Um dos cortes semi-finos de cada bloco (no total, 20 por espécie) foi desenhado à câmara clara. A ampliação exacta (178X) foi verificada pelo desenho do micrómetro. Contámos o número de células de Purkinje e epiteliais de Golgi presentes em cada secção da camada ganglionar. O comprimento e a área da camada foram medidos com um mapímetro e um planímetro, respectivamente. Com estes valores calculámos uma série de parâmetros absolutos (número de células de Purkinje por unidade de comprimento e número de células epiteliais de Golgi por unidade de comprimento, de área e de volume da camada ganglionar) e relativos (número de células epiteliais de Golgi por célula de Purkinje — resultados obtidos por contagem directa nas secções e após correcção).

Microscopia Electrónica

De cada bloco seleccionámos, ao acaso, um corte ultra-fino da camada das células de Purkinje, que fotografámos com uma ampliação primária de 2.400X e, tal como anteriormente, confirmámos o rigor da ampliação final das provas em papel (7.200X). Determinámos a fracção do volume do corpo celular ocupada pelo núcleo (V_V) a fracção do volume do núcleo ocupada pelo nucléolo (V_V) e o número de sinapses por unidade de comprimento da membrana

citoplasmática (N_L), analisando 20 células de Purkinje por animal, com o auxílio da área-teste de 400 pontos e de um mapímetro para a obtenção dos comprimentos dos perfis celulares. O volume nuclear médio e o V_V nuclear foram usados para o cálculo do volume médio das células de Purkinje. O volume determinado por este processo foi comparado com os obtidos de acordo com os métodos de Palkovits e col. **(381)** e de Friede **(140).**

3. ESTUDO DAS SINAPSES DAS FIBRAS PARALELAS SOBRE OS DENDRITOS DAS CÉLULAS DE PURKINJE

Microscopia Electrónica

a) De cada bloco fizemos cortes ultra-finos a partir de pirâmides talhadas na camada molecular sem orientação predeterminada e obtivemos quatro fotografias com uma ampliação final de 18.000X (ampliação verificada nas provas em papel pelo processo já descrito). As fotografias do neurópilo da camada molecular foram tiradas ao acaso, mas tivemos o cuidado de evitar a presença de corpos celulares, dendritos de grandes dimensões e vasos sanguíneos. Delimitámos com tinta-da-china os contactos sinápticos das fibras paralelas com as espinhas dendríticas das células de Purkinje e determinámos o comprimento médio dos contactos sinápticos ($\bar{L}$) com uma lente graduada e a superfície sináptica por unidade de volume da camada molecular (S_V) com a área-teste de 400 pontos, de acordo com técnicas descritas por Weibel **(508)** e Vrensen e De Groot **(506).** No conjunto dos vinte cortes ultra-finos, correspondentes a cada espécie, analisámos 80 fotografias e aproximadamente 1.200 sinapses. Para o cálculo do número de sinapses por unidade de volume da camada molecular (N_V) e, na ausência de um método apurado de determinação da forma e dimensões dos contactos sinápticos, seguimos o princípio, postulado por Vrensen e De Groot **(507)**, de que tais contactos, para fins morfométricos, podem ser comparados a superfícies circulares planas. Este conceito, embora afastado da realidade, torna possível o uso da extensão média dos contactos sinápticos

($\bar{L}_{sin.}$) no cálculo da área dos referidos círculos (A), a partir da fórmula:

$$A = \pi\ (0{,}5\ \bar{L}_{sin.})^2$$

b) Utilizando apenas material do Gato, observámos cortes ultra-finos seriados da camada molecular e fotografámos trinta contactos sinápticos cortados tangencialmente. Nas provas em papel, com uma ampliação final de 60.000X, medimos o maior diâmetro dos discos sinápticos e a média dos valores obtidos foi comparada com a extensão média dos contactos sinápticos, calculada de acordo com Vrensen e De Groot **(507)**, tendo em vista a avaliação do grau de erro introduzido por este último método.

Partindo do princípio de que os dendritos das células de Purkinje adjacentes não se interpenetram **(53, 115, 136, 380, 381)**, multiplicámos a superfície sináptica (S_V) e o número de sinapses (N_V) por unidade de volume da camada molecular, pelo volume ocupado por cada árvore dendrítica de célula de Purkinje do Gato — 540.000 μm^3, de acordo com Eccles e col. **(115)**. Obtivemos assim a superfície sináptica e o número de sinapses por árvore dendrítica de célula de Purkinje (S_P e N_P, respectivamente).

4. ESTUDO DAS FIBRAS DE BERGMANN

Microscopia Electrónica

Nas mesmas fotografias em que estudámos as sinapses das fibras paralelas — referência 3a) — delimitámos também os contornos das fibras de Bergmann. Determinámos o perímetro ($\bar{L}$) e a área ($\bar{S}$) dos perfis gliais com um analisador de imagens Quantimet 2.000 que simultaneamente procedeu à classificação automática das suas dimensões segundo intervalos de comprimento (5 mm) e de área (30 mm^2). No conjunto das 80 fotografias correspondentes a cada espécie observámos aproximadamente 3.500 perfis gliais.

5. ESTUDO DAS CÉLULAS DE GOLGI, DAS CÉLULAS ESTRELADAS E DAS CÉLULAS EM CESTO

Microscopia Óptica

De cada bloco obtivemos cortes semi-finos do córtex do cerebelo que fotografámos com uma ampliação primária de 200X para estudo dos interneurónios da camada granular (células de Golgi), dos dois terços superficiais da camada molecular (células estreladas) e do terço profundo da camada molecular (células em cesto). Todos os cálculos foram realizados utilizando apenas os valores médios da ampliação final (1.000X) após a sua verificação, em cada série de fotografias, pelo processo anteriormente referido. Analisámos 60 perfis de cada tipo celular por espécie e determinámos os respectivos diâmetros nucleares médios a partir do maior diâmetro e da perpendicular ao meio deste. O diâmetro nuclear médio foi corrigido de acordo com Bach **(14)**, partindo do princípio de que os núcleos podem ser comparados a esferas.

Para a determinação das densidades celulares dos interneurónios (N_V), observámos os mesmos cortes semi-finos num microscópio munido de uma ocular com uma grelha de malha quadrada e utilizámos a fórmula de Weibel e Gomez **(509)**:

$$N_V = \frac{K}{\beta} \times \frac{N_A^{3/2}}{V_V^{1/2}}$$

em que:

- K depende da distribuição das dimensões das células; em termos práticos, para pequenas variações, é igual a 1.

- β depende da forma das partículas e, para as esferas, é aproximadamente igual a 1,38.

- N_A é o número de células por unidade de área. Para a ampliação utilizada (120X), a distância entre as linhas (lado dos quadrados da grelha da ocular), medida com um micrómetro, foi calculada em 28 µm. Em cada animal

foram analisadas oito áreas rectangulares de 308 µm de comprimento por 112 µm de altura. Dessas áreas, quatro foram definidas na parte profunda da camada molecular a partir da ganglionar, para a contagem das células em cesto e as outras quatro foram desenhadas na parte superficial, para a contagem das células estreladas. De cada um destes sectores foram pois observados 551.936 μm^2 em cada espécie.

Quanto às células de Golgi, devido à sua baixa densidade, seguimos uma metodologia diferente — observámos uma área muito maior (cerca de $6x10^6$ μm^2, por espécie) e considerámos sempre toda a camada granular visível, em cada corte.

- V_V é a percentagem do volume de camada ocupada pelas células; obtém-se da razão entre o número de pontos da grelha que caem sobre as células e o número total de pontos da área observada.

Microscopia Electrónica

De cada bloco seleccionámos ao acaso três cortes ultra-finos — na camada granular, no terço profundo e nos dois terços superficiais da camada molecular. Para a identificação dos diferentes perfis celulares servimo-nos da descrição de Palay e Chan-Palay **(380)**. Fotografámos os interneurónios da camada granular e da camada molecular com ampliações primárias de 4.000X e 6.000X, respectivamente. Seguindo o critério anteriormente exposto, utilizámos apenas os valores médios das ampliações finais (12.000X e 18.000X), sem qualquer correcção.

Determinámos a fracção do volume do corpo celular ocupada pelo núcleo (V_V nuclear), a fracção do volume do núcleo ocupada pelo nucléolo (V_V nucleolar) e o número de sinapses por unidade de comprimento de membrana celular (N_L), analisando 40 células de cada tipo, por espécie, com o auxílio da área-teste graduada de 400 pontos e de um mapímetro para obtenção dos comprimentos da membrana dos perfis celulares.

Em relação aos interneurónios da camada molecular calculámos, ainda, a razão entre o perímetro e o maior diâmetro celular e a fracção do

volume do citoplasma ocupada pelas mitocôndrias e pelos lisossomas e corpos multivesiculares, seguindo o método descrito por Weibel **(508).** O volume nuclear médio e o V_V nuclear foram usados no cálculo do volume médio do corpo celular dos três tipos de interneurónios.

Em todos os resultados obtidos, nunca efectuámos quaisquer correcções no que se refere a possíveis influências de *shrinkage* ou do efeito de Holmes **(199).**

Os valores foram expressos em média, média ± desvio padrão ou média ± desvio padrão da média e submetidos ao teste "t" de Student. Considerámos duas médias como significativamente diferentes quando a probabilidade de erro (P) foi menor do que 0,05.

RESULTADOS

1. CÉLULAS GRANULARES

Da análise estatística dos resultados obtidos no estudo morfométrico da camada granular pode concluir-se que não existem diferenças significativas entre as três espécies quanto à percentagem da camada ocupada pelas células granulares (Homem: 39,3 ±1,6%, Gato: 43,5 ±0,8%; Rato: 40,6 ±2,7%) (**Quadro I**). Estas conclusões estão de acordo com a impressão subjectiva colhida após a observação sumária dos cortes semi-finos no Homem, no Gato e no Rato (**Figs. 1, 2 e 3**).

O número de células granulares por unidade de volume da camada é , no entanto, maior no Homem (2.101 ± 72 grânulos/0,001 mm^3) do que no Rato (1.893 ±117 grânulos/0,001 mm^3) e significativamente maior do que no Gato (1.790 ±33 grânulos/0,001 mm^3; $p < 0,02$) (**Quadro I**). O estudo comparativo das dimensões dos grânulos em cortes ultra-finos (**Figs. 4, 5 e 6**) mostra que eles são significativamente menores no Homem ($\overline{V}_c$ = 132,4 ± 2,3 μm^3) do que no Rato ($\overline{V}_c$ = 165,5 ± 1,8 μm^3, $p < 0,001$) e no Gato ($\overline{V}_c$ = 198,0 ± 5,8 μm^3; $p < 0,001$) (**Quadro I**). Devemos realçar a existência de uma correlação negativa, estatisticamente significativa ($r = - 0,983$; $p < 0,001$) entre o volume celular e a densidade numérica dos grânulos das três espécies em estudo.

O menor volume das células granulares humanas, em relação às dos outros dois mamíferos, deve-se a uma variação concomitante do núcleo

e do citoplasma, pois não encontrámos diferenças no V_V citoplasma/núcleo (**Quadro I**) e não se acompanha de qualquer modificação significativa da sua organização celular (**Quadro II**).

2. CÉLULAS DE PURKINJE E CÉLULAS EPITELIAIS DE GOLGI

Os resultados obtidos no estudo das células de Purkinje encontram-se resumidos no **Quadro III.** Da sua análise pode concluir-se que o volume celular é maior no Homem ($\overline{V}_C$ = 22.088 ± 4.568 μm^3) do que no Gato ($\overline{V}_C$ = 16.066 ± ± 2.124 μm^3; $p < 0,2$) e significativamente maior do que no Rato ($\overline{V}_C$ = 8.740 ± ± 725 μm^3; $p < 0,05$). Estas diferenças são muito evidentes quando se observam imagens de células de Purkinje obtidas a partir de cortes semi-finos de material humano, de Gato e de Rato (**Figs. 7, 8 e 9**).

Os volumes dos corpos celulares calculados de acordo com o método de Palkovits e col. **(381)** (15.873 μm^3 no Homem; 8.163 μm^3 no Gato; 5.244 μm^3 no Rato) são menores do que os encontrados segundo o método morfométrico que adoptámos, enquanto o inverso se verifica, quando se utiliza o método de Friede **(140)** (47.332 μm^3 no Homem; 19.808 μm^3 no Gato; 11.322 μm^3 no Rato). Qualquer dos processos aponta, naturalmente, para idêntica seriação dos valores: Homem > Gato > Rato.

As imagens dos cortes ultra-finos das células de Purkinje (**Figs. 10, 11 e 12**) foram utilizadas no cálculo das densidades volumétricas do núcleo e do nucléolo; permitiram-nos verificar que as diferenças de volume existentes entre as três espécies não se acompanham de modificações, estatisticamente significativas, das relações núcleo/citoplasma e nucléolo/núcleo (**Quadro III**).

Os resultados obtidos no estudo das densidades das células da camada ganglionar e das suas relações numéricas encontram-se resumidos no **Quadro IV.** Da sua análise pode concluir-se que o número de células de Purkinje por unidade de comprimento da respectiva camada é significativamente menor no Homem (4,9 ± 1,0/1.000 μm) do que no Gato (8,9 ± 0,4/1.000 μm, $p < 0,02$) e no Rato (18,9 ± 1,0/1.000 μm, $p < 0,001$). Por outras palavras, pode dizer-se

que às diferenças de volume celular anteriormente referidas, correspondem diferenças no afastamento entre neurónios adjacentes — cerca de 202 µm no Homem, 112 µm no Gato e 53 µm no Rato (**Figs. 7, 8 e 9**).

Quanto ao número de células epiteliais de Golgi por unidade de comprimento da camada, não encontrámos diferenças estatisticamente significativas entre o Homem (103 ±11/1.000 µm), o Gato (109 ±6/1.000 µm) e o Rato (123 ±8/1.000 µm) (**Quadro IV**).

Como valor intermédio para o cálculo da densidade volumétrica das células epiteliais de Golgi, determinámos o número de células por unidade de área da camada ganglionar — Homem: 24,7 ±2,6 células/10^4 µm^2; Gato: 33,4 ±1,9 células/10^4 µm^2; Rato 40,0 ±3,0 células/10^4 µm^2. Estas diferenças são significativas do ponto de vista estatístico (Homem/Gato: $p < 0,05$; Homem/Rato: $p < 0,01$). Verificámos, ainda, a existência de uma correlação negativa estatisticamente significativa ($r = -0,957$; $p < 0,05$) entre os valores encontrados para este parâmetro e a espessura média da camada ganglionar nas três espécies (Homem: 42,3 µm; Gato: 33,4 µm; Rato: 31,5 µm).

O número de células epiteliais de Golgi por unidade de volume da camada ganglionar, obtido a partir da contagem do número de células por unidade de superfície e da aplicação da fórmula de Haug **(172)** à semelhança do que anteriormente referimos para as células granulares, é menor no Homem (2.290 ±240 células/0,001 mm^3) do que no Gato (2.689 ± 150 células/0,001 mm^3; diferença sem significado estatístico) e significativamente menor do que no Rato (3.337 ± 253 células/0,001 mm^3; $p < 0,025$) (**Quadro IV**). Esta diminuição da densidade celular no Homem em relação ao Gato e neste em relação ao Rato, ocorre simultaneamente com uma diminuição ainda mais acentuada da densidade das células de Purkinje, traduzida no maior volume de camada atribuível a cada célula de Purkinje (obtido a partir do produto do quadrado da distância intercelular pela espessura da camada — Homem ≈ 1.731.316 µm^3; Gato ≈422.264 µm^3; Rato ≈ 88.747 µm^3) e já expressa pelo seu maior afastamento (**Quadro IV**). Por este motivo, o número de células gliais existentes por cada célula de Purkinje é maior no Homem do que no Gato e é neste maior do que no Rato, conforme se pode concluir da observação das fotografias da camada ganglionar das três espécies (**Figs. 7, 8 e 9**).

A relação entre o número de células epiteliais de Golgi e de Purkinje, obtida simplesmente a partir de contagens feitas nos cortes histológicos, é significativamente maior no Homem (24,9 ±3,3) do que no Gato (14,8± 1,2; $p < 0,05$) e no Rato (7,2 ±0,4; $p < 0,005$) (**Quadro IV**). No entanto, em consequência da grande diferença de dimensões entre os dois tipos celulares, não são estas as relações numéricas reais entre os neurónios eferentes do córtex cerebeloso e as suas células gliais satélites. Do conhecimento do volume da camada ganglionar atribuível a cada célula de Purkinje e do número de células epiteliais de Golgi por unidade de volume da camada, calculámos os valores relativos que, em nossa opinião, se aproximam mais da realidade. Para cada célula de Purkinje, existem 3.964 ±416 células epiteliais de Golgi no Homem, 1.136 ±63 no Gato e 296 ±22 no Rato (diferenças significativas para valores de $p < 0,001$) (**Quadro IV**).

Do valor da densidade volumétrica das células epiteliais de Golgi deduzimos ainda o número de células existentes em segmentos da camada ganglionar com idêntica área de base, ou seja, o número de células epiteliais de Golgi que se projectam perpendicularmente sobre a unidade de superfície do córtex cerebeloso. Não encontrámos diferenças significativas entre o Homem (967 ± 101 células/10^4 μm^2), o Gato (897± 50 células/10^4 μm^2) e o Rato (1.053± ±80 células/10^4 μm^2), o que se coaduna com os valores encontrados para o número de células por unidade de comprimento da camada (**Quadro IV**).

3. SINAPSES SOBRE AS CÉLULAS DE PURKINJE

Os resultados referentes ao estudo das sinapses sobre as células de Purkinje estão resumidos nos **Quadros V e VI.** Não encontrámos diferenças estatisticamente significativas nem quanto às aferências somáticas (número de sinapses por unidade de comprimento do perfil celular), nem quanto às aferências dendríticas (superfície sináptica e número de sinapses por unidade de volume do neurópilo da camada molecular) (**Figs. 13, 14 e 15**) (**Quadro V**).

O mesmo não se verificou, no entanto, no cálculo das dimensões destas sinapses, conforme se pode observar no mesmo Quadro e nos gráficos da **Figura 16**, onde representámos em abcissas a dimensão e em ordenadas o número total de sinapses observadas. Da sua análise pode concluir-se que, embora a distribuição histogramática das dimensões seja semelhante, a exten-são média dos contactos sinápticos é significativamente menor no Homem ($\overline{L}$ = 0,271 ± 0,143 µm) do que no Gato ($\overline{L}$ = 0,316 ± 0,150 µm; $p < 0,001$) e no Rato ($\overline{L}$ = 0,288 ± 0,136 µm; $p < 0,005$).

O produto do número de sinapses por unidade de volume do neurópilo da camada molecular do Gato (N_V = 631 ± 61 sinapses/1.000 μm^3) pelo volume atribuído a cada árvore dendrítica de célula de Purkinje (540.000 μm^3, de acordo com Eccles e col. - **115**) forneceu-nos o número de sinapses existentes no volume de camada molecular correspondente a cada árvore de Purkinje nesta espécie (N_P = 340.740 sinapses) (**Quadro VI**). A partir deste valor torna-se necessário efectuar dois tipos de correcções para a determinação do número de sinapses que se estabelecem entre as fibras paralelas e os dendritos de cada árvore de célula de Purkinje do Gato.

Em primeiro lugar, utilizámos um valor subestimado para a dimensão dos contactos sinápticos ($\overline{L}$ = 0,316 ± 0,150 µm), uma vez que quando recorremos à medição de cortes tangenciais seriados (**Figs. 17 e 18**) essa dimensão foi calculada em 0,397 ± 0,062 µm; por este motivo, o número de sinapses por unidade de volume da camada molecular (N_V) e por célula de Purkinje (N_P), estão sobrestimados. O erro resultante desta diferença foi calculado em cerca de 36,7%. Em segundo lugar, contámos todas as sinapses da camada molecular, incluindo portanto outras sinapses além das que se estabelecem entre os axónios das células granulares e os dendritos das células de Purkinje. De acordo com Palkovits e col. **(383)**, este método introduz um erro de cerca de 6%. Uma vez efectuadas estas correcções, avaliámos em aproximadamente 203.000 o número de contactos sinápticos que se estabelecem entre os dendritos de cada árvore de Purkinje do Gato e as fibras paralelas que a atravessam.

Encontrámos, ainda, alguns aspectos particulares na organização arquitectónica do neurópilo da camada molecular do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato, ao quantificar os contactos sinápticos múltiplos que se efectuam entre os perfis das fibras paralelas e os dendritos das células de Purkinje. Assim, enquanto a percentagem de fibras paralelas que estabelecem contactos sinápticos

com mais de uma espinha dendrítica de célula de Purkinje (**Figs. 19 e 20**) é semelhante nas três espécies (2,7% no Homem; 2,4% no Gato; 3,8% no Rato), a percentagem de espinhas dendríticas de células de Purkinje que recebem contactos sinápticos de mais de uma fibra paralela (**Figs. 21 e 22**) é significativamente maior no Homem (7,8%) do que no Gato (5,8%; $p < 0,025$) e no Rato (6,6%; $p \simeq 0,05$).

4. FIBRAS DE BERGMANN

Os resultados obtidos no estudo das fibras de Bergmann (**Fig. 23**) estão resumidos no **Quadro VII.** Da sua análise pode concluir-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as três espécies, nem quanto ao número, nem quanto ao perímetro, nem quanto à área dos perfis gliais presentes em amostras idênticas do neurópilo da camada molecular. Também não encontrámos diferenças na densidade de superfície (S_V) e na densidade volumétrica (V_V) das fibras de Bergmann — na realidade, são idênticos os valores deduzidos quer para a superfície de membrana das fibras de Bergmann por unidade de volume do neurópilo da camada molecular ($S_V = 1.719 \pm 75$ μm^2/ /1.000 μm^3 no Homem; 1.728 ± 47 μm^2/1.000 μm^3 no Gato; 1.666 ± 40 μm^2/ /1.000 μm^3 no Rato) quer para a percentagem do volume da camada ocupada pelas mesmas fibras (V_V = 24,6 ±0,9% no Homem; 25,0± 0,7% no Gato; 23,8 ± 0,7% no Rato) (**Quadro VII**).

Tendo em vista a comparação das dimensões dos perfis gliais, procedemos à sua classificação segundo os perímetros e as áreas; nos gráficos elaborados, representámos em abcissas aquelas grandezas (perímetros na **Figura 24** e áreas na **Figura 25**) e em ordenadas o número de fibras observadas. Os intervalos de 5 mm e 30 mm^2, adoptados por conveniência de programação do analisador de imagens, referem-se a medições nas provas em papel e correspondem a valores reais de 0,278 μm e 0,093 μm^2 . Da sua observação facilmente se conclui que também sob o ponto de vista da apreciação individual dos perfis gliais não existem diferenças entre as três espécies, pois a distribuição histogramática é quase sobreponível.

5. CÉLULAS DE GOLGI, CÉLULAS ESTRELADAS E CÉLULAS EM CESTO

Os resultados obtidos no estudo dos interneurónios do córtex cerebeloso encontram-se resumidos nos **Quadros VIII a XIII.** Procedemos à sua análise sob duas perspectivas diferentes.

a) Comparação entre os tipos celulares

As células de Golgi, situadas na camada granular, habitualmente a pouca distância da camada ganglionar, possuem pericários arredondados, poligonais ou fusiformes, quase tão volumosos como os das células de Purkinje. A sua distinção está no entanto simplificada devido à diferente localização topográfica (**Figs. 26, 27 e 28**). Ultrastruturalmente, as células de Golgi (**Figs. 29, 30 e 31**) apresentam citoplasma abundante, rodeando um núcleo excêntrico, de forma irregular devido à existência de invaginações profundas e conteúdo uniformemente distribuído, que lhe dá o aspecto claro, já aparente em microscopia óptica.

As células em cesto localizam-se predominantemente no terço profundo (**Figs. 32, 33 e 34**) e as estreladas nos dois terços superficiais da camada molecular (**Figs. 35, 36 e 37**). Para além do critério da separação espacial (todavia incompleta), não é fácil identificar com segurança estes interneurónios e, mesmo, distingui-los dos astrócitos que com eles coexistem na camada molecular. As células estreladas (**Figs. 38, 39 e 40**) são neurónios pequenos, ovoides ou poligonais e possuem núcleo claro e globoso (com uma indentação característica) e citoplasma escasso; as células em cesto (**Figs. 41, 42 e 43**), discretamente maiores, são sobretudo piramidais ou fusiformes (com o maior eixo paralelo à camada das células de Purkinje) e apresentam núcleo de contorno mais irregular, igualmente rodeado por um citoplasma pouco abundante e sem características especiais.

Esta opinião global que se colhe após a observação simples das imagens celulares obtidas quer em microscopia óptica, quer electrónica, foi confirmada pelo nosso estudo morfométrico quantitativo. Na realidade, em

cada espécie, a comparação entre os três tipos celulares aponta-nos para a existência de alguns parâmetros que permitem uma separação indiscutível entre as células de Golgi e os interneurónios da camada molecular.

Assim, as células de Golgi têm maiores volumes nucleares e celulares, menor número de sinapses somáticas por unidade de comprimento de membrana citoplasmática e menor densidade numérica do que as células estreladas e em cesto, tanto no Homem (**Quadro VIII**), como no Gato (**Quadro IX**) ou no Rato (**Quadro X**).

Quanto aos interneurónios da camada molecular, poucos foram os parâmetros que nos permitiram distinguir as células estreladas dos cestos. De facto, as diferenças encontradas foram, de um modo geral, pouco notórias e, quando presentes com significado estatístico, nunca se verificaram em mais de uma espécie:

- No Rato (**Quadro X**) as células em cesto possuem volumes nucleares e celulares significativamente maiores do que as células estreladas, mas no Homem (**Quadro VIII**), essas diferenças não são estatisticamente significativas e no Gato (**Quadro IX**) os valores são praticamente sobreponíveis.

- Em qualquer das espécies, a razão entre o perímetro e o maior diâmetro do corpo celular é superior nas células estreladas; embora sem significado estatístico, as diferenças sugerem que as células em cesto são mais fusiformes e as estreladas mais globosas (**Quadros VIII, IX e X**).

- Excepção feita ao V_V das mitocôndrias do Homem (**Quadro VIII**) e ao V_V do nucléolo no Gato (**Quadro IX**), não encontrámos quaisquer diferenças com significado estatístico, entre os dois tipos neuronais, no que respeita à sua organização celular: V_V citoplasma/núcleo, V_V nucléolo/núcleo, V_V dos lisossomas e corpos multivesiculares. O mesmo sucedeu em relação ao número de sinapses por unidade de comprimento de membrana citoplasmática mas, neste caso, parece-nos importante realçar que os valores referentes às células em cesto são superiores aos das estreladas nas três espécies estudadas.

- Em qualquer das espécies, não encontrámos diferenças estatisticamente significativas entre o número de células em cesto e o número de células estreladas por unidade de volume da camada molecular (medições efectuadas no terço profundo e nos dois terços superficiais, respectivamente) (**Quadros VIII, IX, e X**). Estes resultados estão em contradição aparente com a impressão

subjectiva que se colhe ao observar a camada molecular do cerebelo dos Mamíferos, pois a maior densidade celular na parte profunda do manto cortical cerebeloso em relação à parte superficial parece muito evidente (**Figs. 32-34 e 35-37**). No entanto, estas diferenças devem-se à maior abundância de células gliais no terço profundo da camada molecular e ficam muito atenuadas quando se consideram apenas os interneurónios. Segundo os nossos cálculos, as células estreladas constituem 66,8% (no Homem), 76,3% (no Gato) e 82,2% (no Rato) das células presentes na parte superficial da camada molecular, enquanto as células em cesto são apenas 41,6% (no Homem), 46,6% (no Gato) e 48,0% (no Rato) das células presentes na parte profunda da mesma camada.

b) Comparação entre as espécies

Em cada tipo celular, a comparação entre espécies, mostra-nos que as células de Golgi possuem um volume nuclear menor no Homem ($\overline{V}_n$ = = 1.057 μm^3) do que no Rato ($\overline{V}_n$ = 1.232 μm^3), o mesmo acontecendo com as células em cesto (Homem: $\overline{V}_n$ = 401 μm^3; Rato: $\overline{V}_n$ = 645 μm^3) e as células estreladas (Homem: $\overline{V}_n$ = 393 μm^3; Rato:$\overline{V}_n$ = 479 μm^3) (**Quadros XI, XII e XIII**, respectivamente). No entanto somente as diferenças entre os volumes nucleares das células em cesto possuem significado estatístico ($p < 0,001$) (**Quadro XII**).

As diferenças entre os volumes nucleares dos interneurónios do Homem e do Gato são menos características: células de Golgi com núcleos significativamente maiores no Homem ($\overline{V}_n$ = 1.057 μm^3) do que no Gato ($\overline{V}_n$ = = 794 μm^3, $p < 0,05$), células estreladas com núcleos significativamente menores no Homem ($\overline{V}_n$ = 393 μm^3) do que no Gato ($\overline{V}_n$ = 488 μm^3, $p < 0,05$) e células em cesto com volumes nucleares no Homem ($\overline{V}_n$ = 401 μm^3) que não diferem significativamente dos do Gato ($\overline{V}_n$ = 481 μm^3) (**Quadros XI, XIII e XII**, respectivamente).

Em qualquer dos interneurónios, o estudo comparativo das relações citoplasma/núcleo não evidenciou diferenças significativas entre o Homem, o Gato e o Rato (**Quadros XI, XII e XIII**). Contudo, os volumes citoplasmáticos não mantêm uma proporcionalidade rigorosa com os respectivos volumes nucleares. Em consequência, para cada tipo de neurónio, as diferenças nos volumes

dos corpos celulares entre as três espécies estão mais atenuadas do que as diferenças referentes aos volumes nucleares já analisados. Na realidade, a única diferença com significado estatístico é a que separa o volume celular dos cestos no Homem ($\overline{V}_c$ = 1.115 ±102 μm^3) e no Rato ($\overline{V}_c$ = 1.471 ± 104 μm^3, $p < 0,05$) (**Quadro XII**). Os restantes valores são muito próximos e as pequenas diferenças estão naturalmente desprovidas de significado. Referiremos apenas que os resultados obtidos apontam para variações incaracterísticas entre as espécies, pois não são comuns aos três tipos de interneurónios: no Homem encontrámos células de Golgi e células em cesto menores do que no Rato e maiores do que no Gato e células estreladas menores do que no Gato e idênticas às do Rato (**Quadros XI, XII e XIII**).

Quanto ao número de sinapses por unidade de comprimento de membrana citoplasmática, mantem-se a ausência de variações homogéneas entre as espécies: no Homem os valores referentes às células em cesto e às células estreladas são inferiores aos do Gato e aos do Rato, enquanto nas células de Golgi são menores que no Gato e maiores que no Rato. No entanto, todas estas diferenças são discretas e sem significado estatístico (**Quadros XI, XII e XIII**).

O número de células de Golgi por unidade de volume da camada granular é significativamente menor no Homem (108 ±41 células/mm^3) do que no Gato (299± 39 células/mm^3, $p < 0,02$) e no Rato (331 ± 76 células/mm^3, $p < 0,05$) (**Quadro XI**).

Em relação às densidades celulares no terço profundo da camada molecular, não encontrámos diferenças significativas entre as três espécies nem quanto ao número de células em cesto por unidade de volume deste sector da camada (Homem: 12.493 ± 1.537 células/mm^3; Gato 15.113± 2.075 células/mm^3; Rato 16.833 ± 1.820 células/mm^3) (**Quadro XII**), nem quanto à densidade global, pois o número de células gliais é também idêntico (Homem: 17.252 ± 2.123 células/mm^3; Gato: 17.042 ± 2.340 células/mm^3; Rato: 18.235 ± 1.971 células/mm^3).

O número de células estreladas por unidade de volume da camada molecular (medição relativa aos dois terços superficiais) é significativamente menor no Homem (10.764 ±1.704 células/mm^3) do que no Gato (18.613 ±1.098 células/mm^3, $p < 0,01$) e no Rato (25.455 ± 3.463 células/mm^3, $p < 0,01$) (**Quadro XIII**), o mesmo sucedendo em relação à densidade celular global (células estreladas + células gliais/mm^3) pois o número de células gliais por unidade de volume

na parte externa da camada molecular é idêntico nas três espécies (Homem: 5.302 ± 809 células/mm^3; Gato: 5.878 ± 347 células/mm^3; Rato: 5.588 ±760 células/mm^3).

A partir do conhecimento das densidades celulares dos interneurónios e dos volumes de camada atribuíveis a cada célula de Purkinje calculámos, para cada espécie, o número de células de Golgi, de células em cesto e de células estreladas por cada célula efectora do córtex cerebeloso. Esses valores encontram-se resumidos no **Quadro XIV**, onde incluímos também as células granulares, as células epiteliais de Golgi e as células gliais da camada molecular.

Da sua análise, facilmente se conclui que para todos os tipos celulares considerados, o seu número por célula de Purkinje é maior no Homem do que no Gato e no Rato. Nas células de Golgi, as diferenças não são significativas do ponto de vista estatístico (embora H > R para $p < 0,1$), mas em relação às restantes são altamente significativas (**Quadro XIV**).

QUADROS

QUADRO I

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO
DAS CÉLULAS GRANULARES DE 6 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Percentagem da camada granular ocupada pelas Células Granulares *	Nº de Células Granulares por unidade de volume da camada granular *	Diâmetro Nuclear **	Volume Nuclear ***	Citoplasma/ /Núcleo *	Volume Celular *
	V_V (%)	N_V (Nº/0,001 mm³)	$\overline{D}$ (µm)	$\overline{Vn}$ (µm³)	V_V (%)	$\overline{Vc}$ (µm³)
HOMEM	39,3 ± 1,6	2.101 ± 72	5,7 ± 0,8	97,0	36,5 ± 2,4	132,4 ± 2,3
GATO	43,5 ± 0,8	1.790 ± 33	6,6 ± 1,0	150,5	31,6 ± 3,9	198,0 ± 5,8
RATO	40,6 ± 2,7	1.893 ± 117	6,2 ± 0,7	124,8	32,6 ± 1,4	165,5 ± 1,8
HOMEM vs. GATO	n.s.	$p < 0,02$	$p < 0,001$	–	n.s.	$p < 0,001$
HOMEM vs. RATO	n.s.	n.s.	$p < 0,001$	–	n.s.	$p < 0,001$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão da média (análise de 60 cortes semi-finos e 600 células granulares no Homem e 40 cortes semi-finos e 400 células granulares no Gato e no Rato).

** Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 360 perfis nucleares em cada espécie).

*** Resultados expressos em média — parâmetros secundários.

QUADRO II

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO
DOS ORGANITOS DAS CÉLULAS GRANULARES DE 6 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS *

	Nucléolo	Mitocôndrias	Lisossomas **	Aparelho de Golgi	Retículo Endoplasmático Liso
	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)	S_V ($\mu m^2/\mu m^3$)	S_V ($\mu m^2/\mu m^3$)
HOMEM	0,58 ± 0,09	8,5 ± 0,4	2,57 ± 0,55	0,49 ± 0,24	1,14 ± 0,25
GATO	0,50 ± 0,05	13,0 ± 2,0	1,64 ± 0,17	1,44 ± 0,41	1,05 ± 0,07
RATO	0,46 ± 0,09	10,1 ± 1,8	2,18 ± 0,88	0,74 ± 0,33	1,09 ± 0,14
HOMEM vs. GATO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HOMEM vs. RATO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão da média (análise de 120 perfis de células granulares no Homem e 80 no Gato e no Rato).
** Lisossomas e corpos multivesiculares incluídos no mesmo grupo.

QUADRO III

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO
DAS CÉLULAS DE PURKINJE DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Núcleo ***	Nucléolo ***	Volume Celular ***
	$\overline{D}$ (μm)	$\overline{Vn}$ (μm³)	V_V (%)	V_V (%)	$\overline{Vc}$ (μm³)
HOMEM	16,9 ± 3,4	2.545	14,9 ± 2,8	3,9 ± 0,6	22.088 ± 4.568
GATO	15,6 ± 3,1	1.980	15,4 ± 2,9	1,8 ± 0,6	16.066 ± 2.124
RATO	14,2 ± 3,0	1.493	21,2 ± 2,0	2,5 ± 0,1	8.740 ± 725
HOMEM vs. GATO	$p < 0,02$	–	n.s.	n.s.	$p < 0,2$
HOMEM vs. RATO	$p < 0,001$	–	n.s.	n.s.	$p < 0,05$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de cerca de 140 perfis nucleares em cada espécie).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários.
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 80 perfis de células de Purkinje em cada espécie).

QUADRO IV

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DA CAMADA GANGLIONAR DO CEREBELO DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS *

	Células de Purkinje por unidade de comprimento de camada	Células Epit. Golgi por unidade de comprimento de camada	Células Epit. Golgi por unidade de volume de camada	Células Epit. Golgi projectadas sobre unidade de área	Células Epit. Golgi por Célula de Purkinje (p/corte histológico)	Células Epit. Golgi por Célula de Purkinje (valor corrigido)
	N_L (Nº/1.000 µm)	N_L (Nº/1.000 µm)	N_V (Nº/0,001 mm^3)	N_A (Nº/10^4 μm^2)		
HOMEM	4,9 ± 1,0	103 ± 11	2.290 ± 240	967 ± 101	24,9 ± 3,3	3.964 ± 416
GATO	8,9 ± 0,4	109 ± 6	2.689 ± 150	897 ± 50	14,8 ± 1,2	1.136 ± 63
RATO	18,9 ± 1,0	123 ± 8	3.337 ± 253	1.053 ± 80	7,2 ± 0,4	296 ± 22
HOMEM vs. GATO	$p < 0,02$	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,05$	$p < 0,001$
HOMEM vs. RATO	$p < 0,001$	n.s.	$p < 0,025$	n.s.	$p < 0,005$	$p < 0,001$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 20 cortes semi-finos da camada ganglionar em cada espécie).

QUADRO V

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DAS AFERÊNCIAS SINÁPTICAS DAS CÉLULAS DE PURKINJE DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Extensão média dos Contactos Sinápticos da camada molecular*	Superfície Sináptica por unidade de volume da camada molecular**	Número de Sinapses por unidade de volume da camada molecular**	Número de Sinapses por unidade de comprimento de perfil celular**
	$\bar{L}$ (μm)	S_V (μm²/1.000μm³)	N_V (Nº/1.000μm³)	N_L (Nº/100μm)
HOMEM	0,271 ± 0,143	39,5 ± 3,5	685 ± 61	3,6 ± 0,3
GATO	0,316 ± 0,150	49,5 ± 4,8	631 ± 61	5,5 ± 0,6
RATO	0,288 ± 0,136	51,9 ± 4,3	797 ± 23	6,5 ± 1,2
HOMEM vs. GATO	$p < 0,001$	n.s.	n.s.	n.s.
HOMEM vs. RATO	$p < 0,005$	n.s.	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de cerca de 1.200 sinapses em cada espécie).

** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 80 fotografias da camada molecular e 80 fotografias de perfis de células de Purkinje em cada espécie).

QUADRO VI

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO
ULTRASTRUTURAL DOS CONTACTOS SINÁPTICOS DA CAMADA MOLECULAR DO GATO

Extensão dos Contactos Sinápticos *	Superfície Sináptica por unidade de volume**	Número de Sinapses por unidade de volume **	Superfície Sináptica por célula de Purkinje***	Número de Sinapses por célula de Purkinje***
$\bar{L}$ (μm)	S_V (μm²/1.000μm³)	N_V (Nº/1.000μm³)	S_P (μm²)	N_P (Nº)
0,316 ± 0,150	49,5 ± 4,8	631 ± 61	26.730	340.740

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 80 fotografias e 1.153 sinapses da camada molecular do Gato).
** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 80 fotografias e 1.153 sinapses da camada molecular do Gato).
*** Resultados expressos em média — parâmetros secundários (o volume da árvore dendrítica da célula de Purkinje do Gato foi estimado em 540:000 μm³, de acordo com os valores referidos por Eccles, Ito e Szentágothai).

QUADRO VII

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DAS FIBRAS DE BERGMANN DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS *

	Número de perfis das Fibras de Bergmann por unidade de área da camada	Perímetro dos perfis das Fibras de Bergmann	Área dos perfis das Fibras de Bergmann	Superfície dos perfis das Fibras de Bergmann por unidade de volume da camada	Percentagem do volume da camada ocupado pelas Fibras de Bergmann
	N_A (Nº/1.000 μm^2)	$\bar{L}$ (μm)	$\bar{S}$ (μm^2)	S_V (μm^2/1.000 μm^3)	V_V (%)
HOMEM	375 ± 38	3.375 ± 148	614 ± 21	1.719 ± 75	24,6 ± 0,9
GATO	374 ± 11	3.393 ± 92	625 ± 18	1.728 ± 47	25,0 ± 0,7
RATO	354 ± 29	3.271 ± 78	596 ± 16	1.666 ± 40	23,8 ± 0,7
HOMEM vs. GATO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HOMEM vs. RATO	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 80 fotografias e 10^4 μm^2 da camada molecular em cada espécie).

QUADRO VIII

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DOS INTERNEURÓNIOS DO CEREBELO DO HOMEM

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Nucléolo/ /Núcleo ***	Mito-côndrias ***	Lisos-somas ***	Perímetro/ /Maior diâ-metro celular ***	Volume Celular ***	Nº de Sinapses por unidade de comprimento ***	Nº Células por unidade de volume •••
	$\bar{D}$ (μm)	$\bar{V}n$ (μm³)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)		$\bar{V}c$ (μm³)	N_L (Nº/100μm)	N_V (Nº/mm³)
GOLGI	12,6 ± 2,6	1.057	181,9 ± 21,7	3,5 ± 0,7				2.979 ± 228	4,8 ± 1,5	108 ± 41
CESTOS	9,2 ± 2,0	401	177,8 ± 25,4	4,4 ± 1,0	16,9 ± 1,1	2,0 ± 0,4	2,55 ± 0,04	1.115 ± 102	15,8 ± 1,9	12.493 ± 1.537
ESTRELADAS	9,1 ± 1,8	393	132,3 ± 35,0	4,9 ± 1,1	11,7 ± 1,4	1,1 ± 0,2	2,60 ± 0,10	914 ± 138	11,8 ± 2,5	10.764 ± 1.704
CESTOS vs. ESTRELADAS	n.s.	–	n.s.	n.s.	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de cada tipo celular).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de cada tipo celular).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de $6x10^6$ μm² da camada granular e $5,5x10^5$ μm² do terço profundo e dos dois terços superficiais da camada molecular).

QUADRO IX

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DOS INTERNEURÓNIOS DO CEREBELO DO GATO

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Nucléolo/ /Núcleo ***	Mito- côndrias ***	Lisos- somas ***	Perímetro/ /Maior diâ- metro celular ***	Volume Celular ***	Nº de Sinapses por unidade de comprimento ***	Nº Células por unidade de volume •••
	$\bar{D}$ (μm)	$\bar{V}n$ (μm³)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)		$\bar{V}c$ (μm³)	N_L (Nº/100μm)	N_V (Nº/mm³)
GOLGI	11,5 ± 2,5	794	212,6 ± 25,8	6,0 ± 1,2				2.482 ± 205	6,0 ± 1,6	299 ± 39
CESTOS	9,7 ± 1,7	481	117,0 ± 3,9	7,6 ± 2,2	13,2 ± 0,6	2,0 ± 0,4	2,59 ± 0,04	1.043 ± 19	17,0 ± 1,1	15.113 ± 2.075
ESTRELADAS	9,8 ± 1,3	488	130,7 ± 11,7	3,7 ± 1,0	10,3 ± 1,3	1,0 ± 0,5	2,66 ± 0,09	1.128 ± 57	15,6 ± 2,4	18.613 ± 1.098
CESTOS vs. ESTRELADAS	n.s.	—	n.s.	$p<0,05$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de cada tipo celular).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de cada tipo celular).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de $6x10^6$ μm² da camada granular e $5,5x10^5$ μm² do terço profundo e dos dois terços superficiais da camada molecular).

QUADRO X

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DOS INTERNEURÓNIOS DO CEREBELO DO RATO

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Nucléolo/ /Núcleo ***	Mito-côndrias ***	Lisos-somas ***	Perímetro/ /Maior diâ-metro celular ***	Volume Celular ***	Nº de Sinapses por unidade de comprimento ***	Nº Células por unidade de volume •••
	$\bar{D}$ (μm)	$\bar{V}n$ (μm³)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)	V_V (%)		$\bar{V}c$ (μm³)	N_L (Nº/100μm)	N_V (Nº/mm³)
GOLGI	13,3 ± 1,9	1.232	191,3 ± 22,9	4,1 ± 1,1				3.591 ± 283	2,3 ± 0,7	331 ± 76
CESTOS	10,7 ± 1,6	645	128,0 ± 16,1	6,1 ± 1,4	10,6 ± 0,6	1,8 ± 0,3	2,51 ± 0,08	1.471 ± 104	18,9 ± 1,5	16.833 ± 1.820
ESTRELADAS	9,7 ± 1,3	479	90,7 ± 4,6	4,2 ± 1,1	11,4 ± 2,0	1,7 ± 0,5	2,56 ± 0,05	913 ± 22	15,7 ± 1,5	25.455 ± 3.463
CESTOS vs. ESTRELADAS	p<0,05	–	n.s.	n.s	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,005	n.s.	n.s

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de cada tipo celular).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de cada tipo celular).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de $6x10^6$ μm² da camada granular e $5,5x10^5$ μm² do terço profundo e dos dois terços superficiais da camada molecular).

QUADRO XI

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DAS CÉLULAS DE GOLGI DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Volume Celular ***	Número de Sinapses por unidade de comprimento ***	Número de Células de Golgi por unidade de volume •••
	$\bar{D}$ (µm)	$\bar{V}n$ (µm³)	V_V (%)	$\bar{V}c$ (µm³)	N_L (Nº/100 µm)	N_V (Nº/mm³)
HOMEM	12,6 ± 2,6	1. 057	181,9 ± 21,7	2. 979 ± 228	4,8 ± 1,5	108 ± 41
GATO	11,5 ± 2,5	794	212,6 ± 25,8	2. 482 ± 205	6,0 ± 1,6	299 ± 39
RATO	13,3 ± 1,9	1. 232	191,3 ± 22,9	3. 591 ± 283	2,3 ± 0,7	331 ± 76
HOMEM vs. GATO	$p < 0,05$	-	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,02$
HOMEM vs. RATO	n.s.	-	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,05$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de células de Golgi em cada espécie).
** Resultados expressos em média— parâmetros secundários.
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de células de Golgi em cada espécie).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de cerca de 6×10^6 µm² da camada granular em cada espécie).

QUADRO XII

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DAS CÉLULAS EM CESTO DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Volume Celular ***	Número de Sinapses por unidade de comprimento ***	Número de Células em Cesto por unidade de volume •••
	$\overline{D}$ (μm)	$\overline{Vn}$ (μm³)	V_V (%)	$\overline{Vc}$ (μm³)	N_L (Nº/100 μm)	N_V (Nº/mm³)
HOMEM	9,2 ± 2,0	401	177,8 ± 25,4	1.115 ± 102	15,8 ± 1,9	12.493 ± 1.537
GATO	9,7 ± 1,7	481	117,0 ± 3,9	1.043 ± 19	17,0 ± 1,1	15.113 ± 2.075
RATO	10,7 ± 1,6	645	128,0 ± 16,1	1.471 ± 104	18,9 ± 1,5	16.833 ± 1.820
HOMEM vs. GATO	n.s.	–	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HOMEM vs. RATO	$p < 0,001$	–	n.s.	$p < 0,05$	n.s.	n.s.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de células em cesto em cada espécie).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários.
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de células em cesto em cada espécie).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de cerca de $5,5 \times 10^5$ μm² do terço profundo da camada molecular em cada espécie).

QUADRO XIII

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DAS CÉLULAS ESTRELADAS DE 4 HOMENS, 4 GATOS E 4 RATOS

	Diâmetro Nuclear *	Volume Nuclear **	Citoplasma/ /Núcleo ***	Volume Celular ***	Número de Sinapses por unidade de comprimento ***	Número de Células Estreladas por unidade de volume •••
	$\bar{D}$ (μm)	$\bar{V}n$ (μm^3)	V_V (%)	$\bar{V}c$ (μm^3)	N_L (Nº/100 μm)	N_V ($N°/mm^3$)
HOMEM	9,1 ± 1,8	393	132,3 ± 35,0	914 ± 138	11,8 ± 2,5	10.764 ± 1.704
GATO	9,8 ± 1,3	488	130,7 ± 11,7	1.128 ± 57	15,6 ± 2,4	18.613 ± 1.098
RATO	9,7 ± 1,3	479	90,7 ± 4,6	913 ± 22	15,7 ± 1,5	25.455 ± 3.463
HOMEM vs. GATO	$p < 0,05$	-	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,01$
HOMEM vs. RATO	n.s.	-	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,01$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão (análise de 60 perfis nucleares de células estreladas em cada espécie).
** Resultados expressos em média — parâmetros secundários.
*** Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de 40 perfis de células estreladas em cada espécie).
••• Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (análise de cerca de 5,5 x 10^5 μm^2 dos dois terços superficiais da camada molecular em cada espécie).

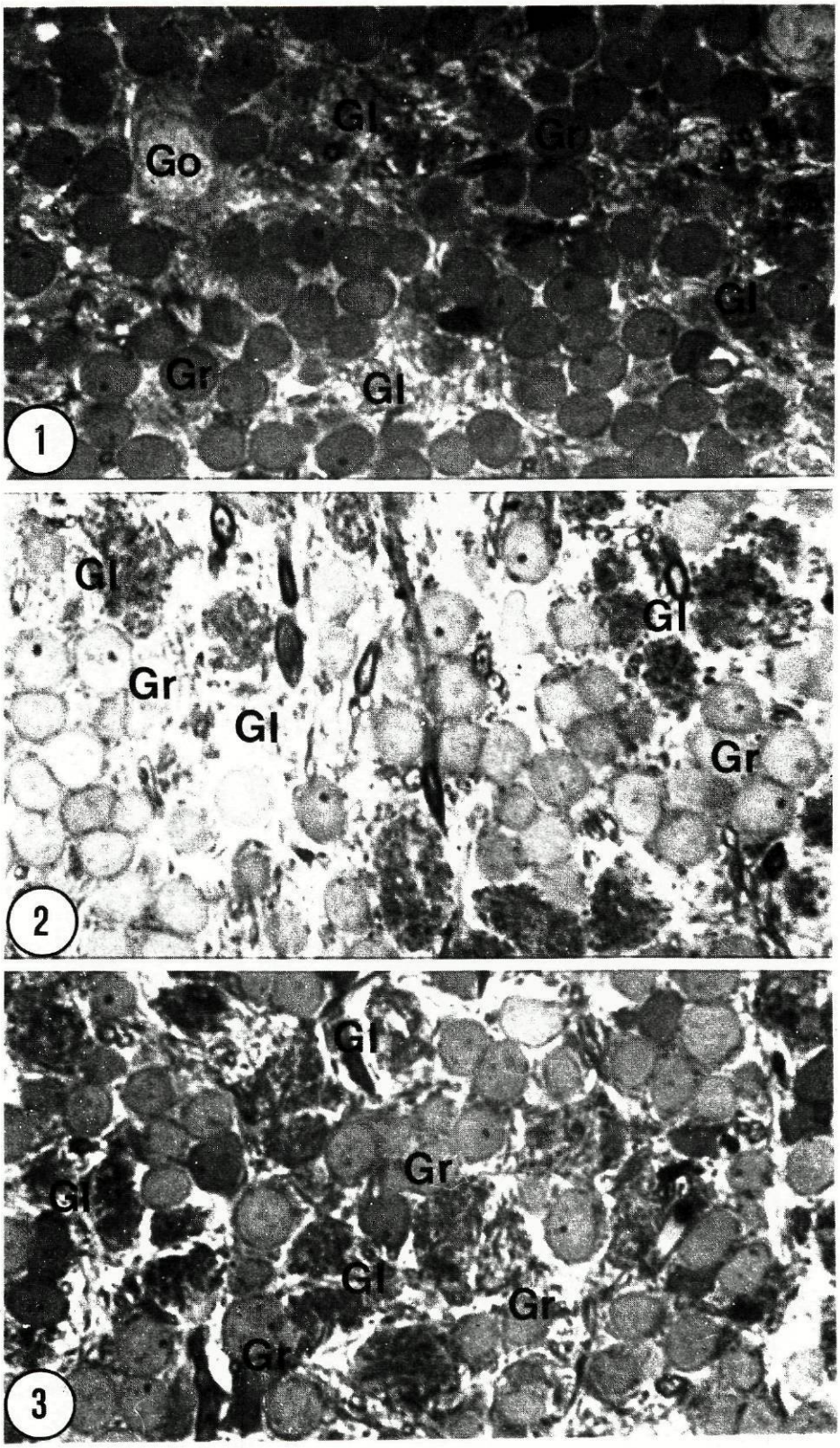
QUADRO XIV

RESUMO DOS RESULTADOS OBTIDOS NO CÁLCULO
DO NÚMERO DE CÉLULAS PRESENTES NO CÓRTEX DO CEREBELO
POR CADA CÉLULA DE PURKINJE DO HOMEM, DO GATO E DO RATO *

	Células Granulares	Células de Golgi	Células em Cesto	Células Estreladas	Células Gliais da Camada Molecular	Células Epiteliais de Golgi
HOMEM	12.915 ± 441	0,67 ± 0,25	51,2 ± 6,3	88,2 ± 14,0	114,1 ± 9,9	3.964 ± 416
GATO	3.398 ± 63	0,57 ± 0,07	19,1 ± 2,6	47,1 ± 2,8	36,4 ± 3,8	1.136 ± 63
RATO	798 ± 49	0,14 ± 0,03	4,7 ± 0,5	14,3 ± 1,9	8,3 ± 0,9	296 ± 22
HOMEM vs. GATO	$p < 0,001$	n.s.	$p < 0,005$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HOMEM vs. RATO	$p < 0,001$	n.s.	$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

* Resultados expressos em média ± desvio padrão da média de quatro animais (na análise das células granulares, por razões estatísticas, foram observados seis homens).

FIGURAS


Go
Gl
Gr
Gl
Gr
Gl
1
Gl
Gr
Gl
Gl
Gr
2
Gl
Gr
Gl
Gr
Gr
3

Figs. 1, 2 e 3 — Fotografias de cortes semi-finos da camada granular do córtex do cerebelo do Homem (1), do Gato (2) e do Rato (3). Ausência de diferenças interespecíficas aparentes. Gl — Glomérulo cerebeloso; Gr — Célula granular; Go — Célula de Golgi.

Azul de toluidina (1.250 X)

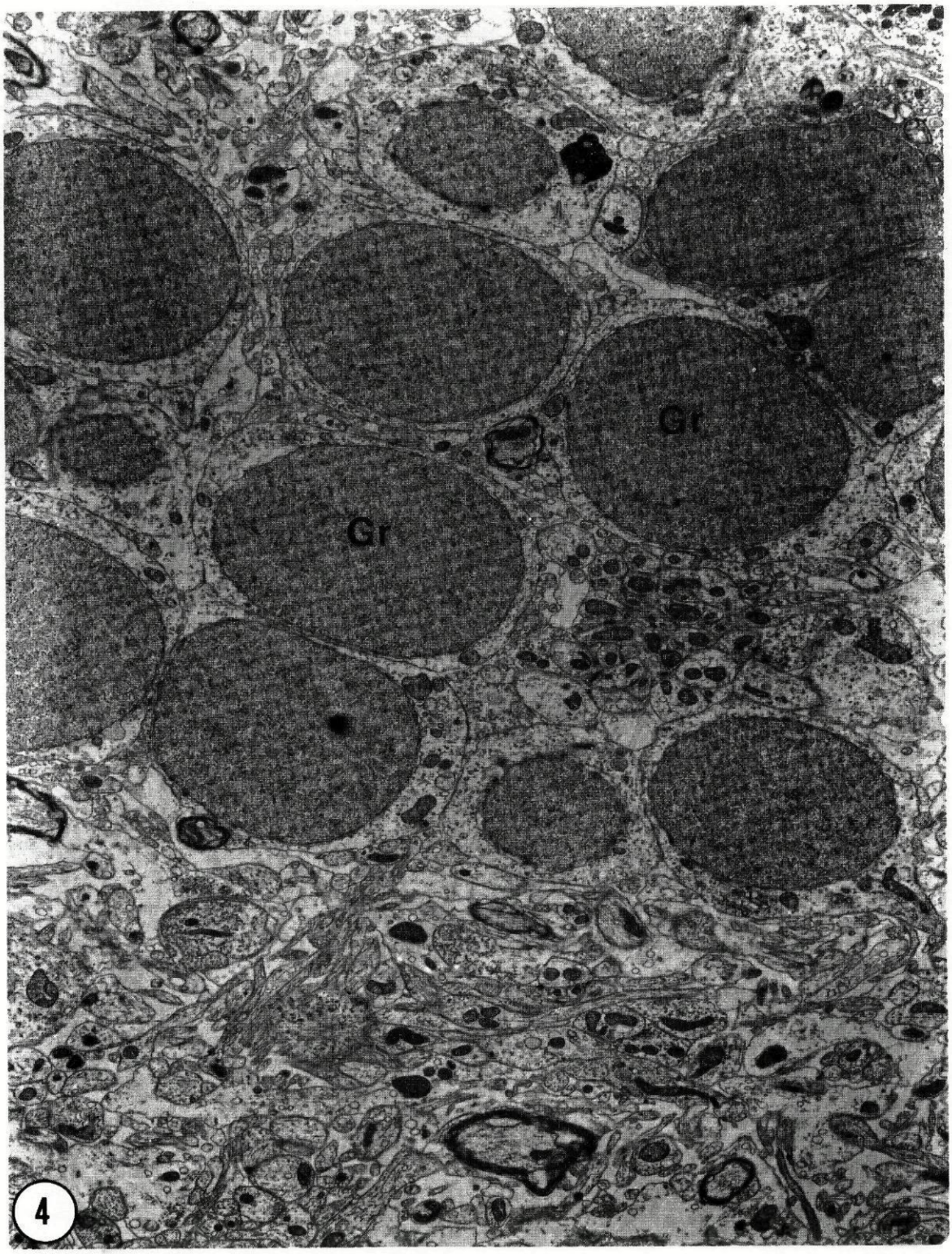

Gr
Gr
4

Fig. 4 — Aspecto ultrastrutural da camada granular do córtex do cerebelo do Homem. Gr — Célula granular.

(9.000 X)

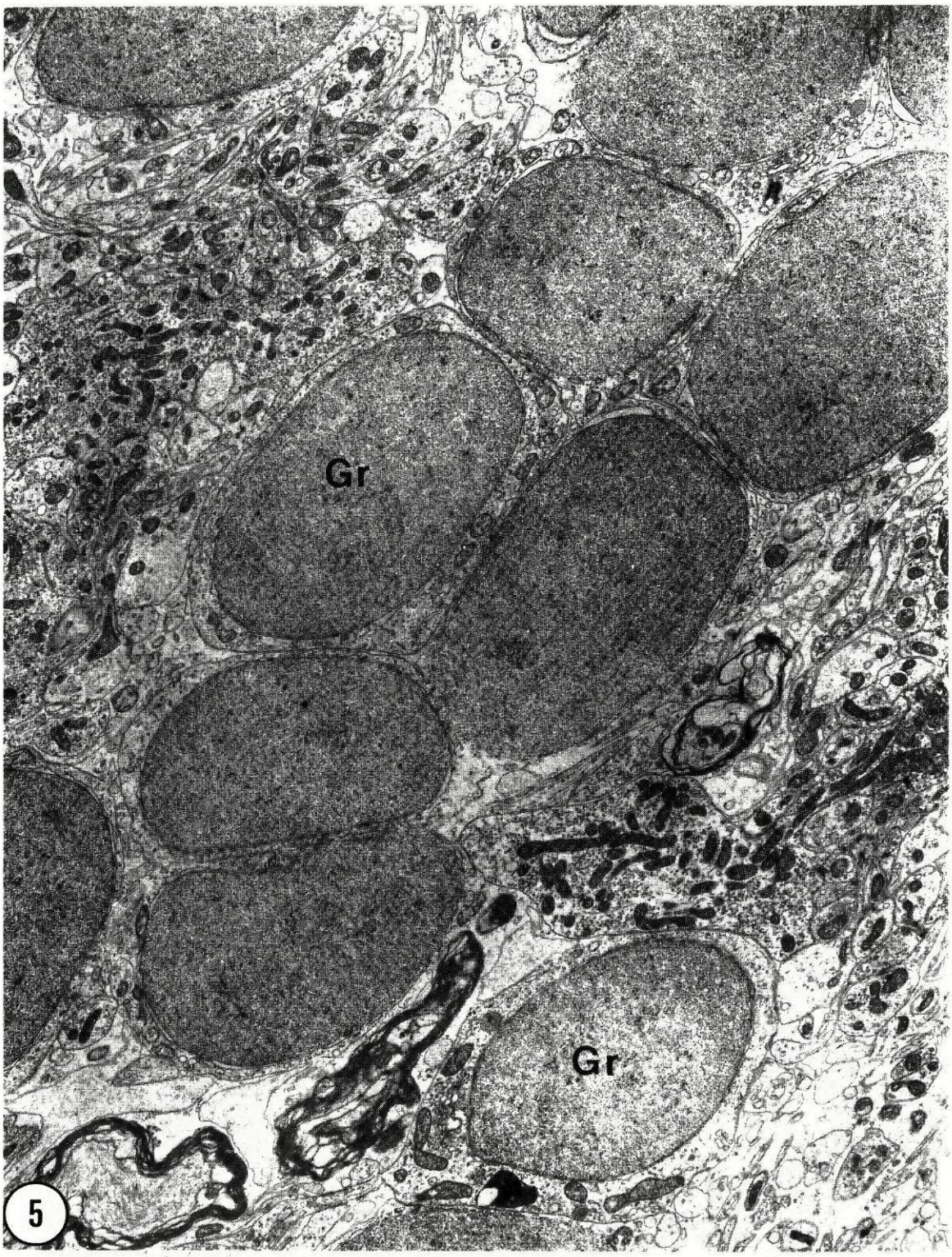
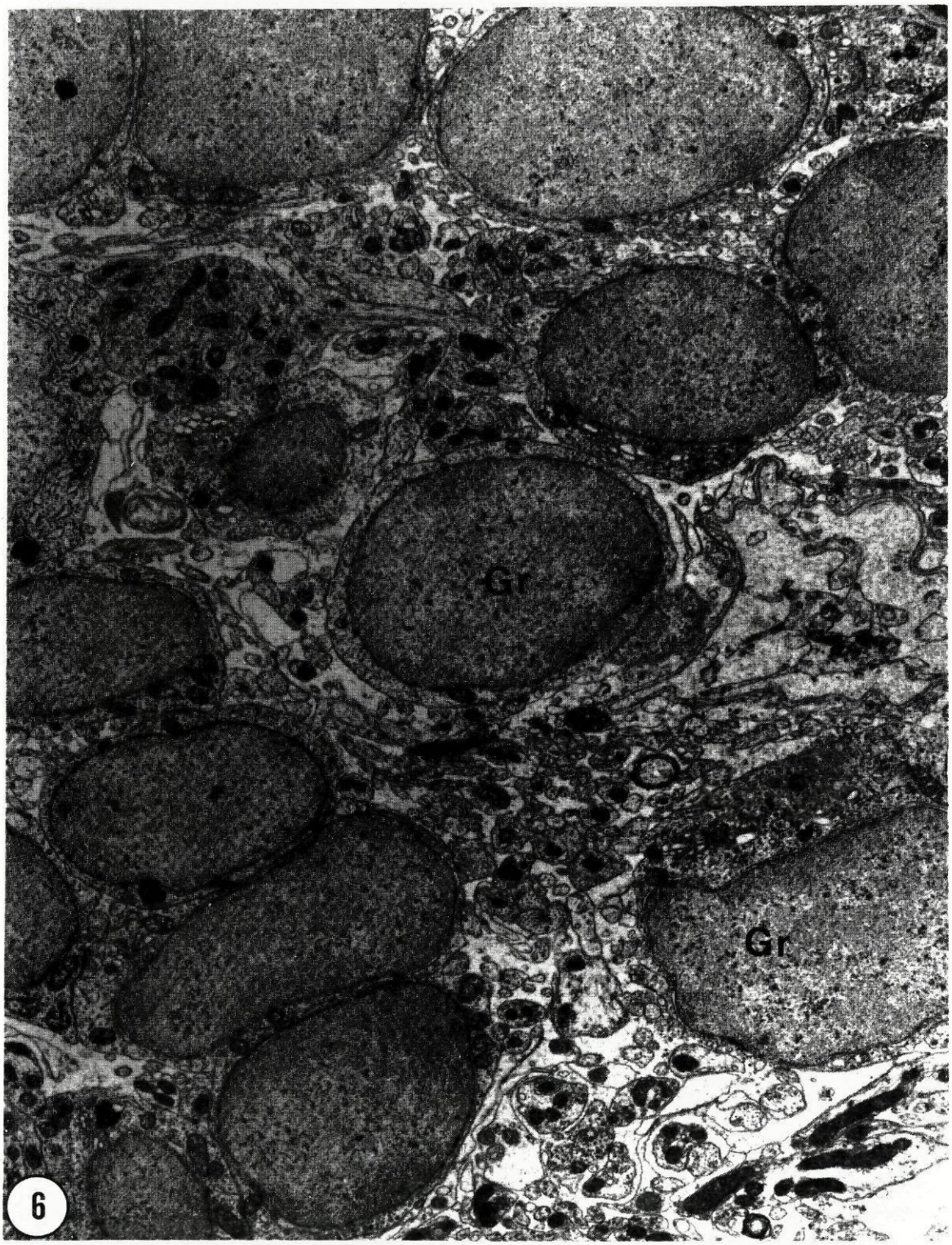

Gr
Gr
5

Fig. 5 — Aspecto ultrastrutural da camada granular do córtex do cerebelo do Gato. Gr — Célula granular.

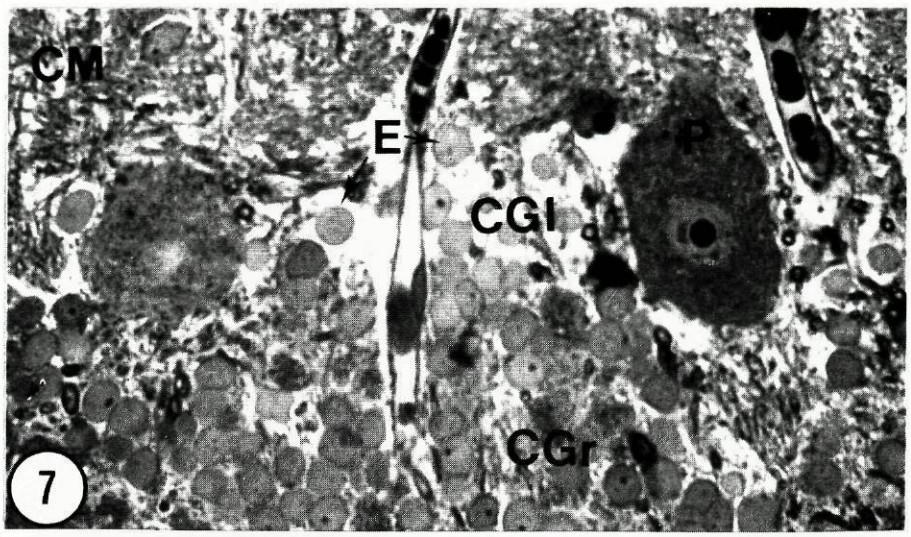
(9.000 X)

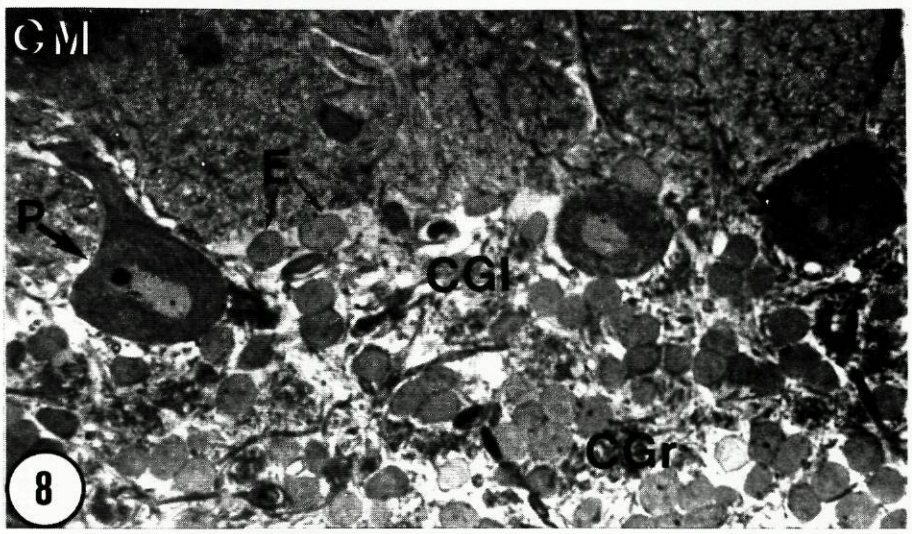


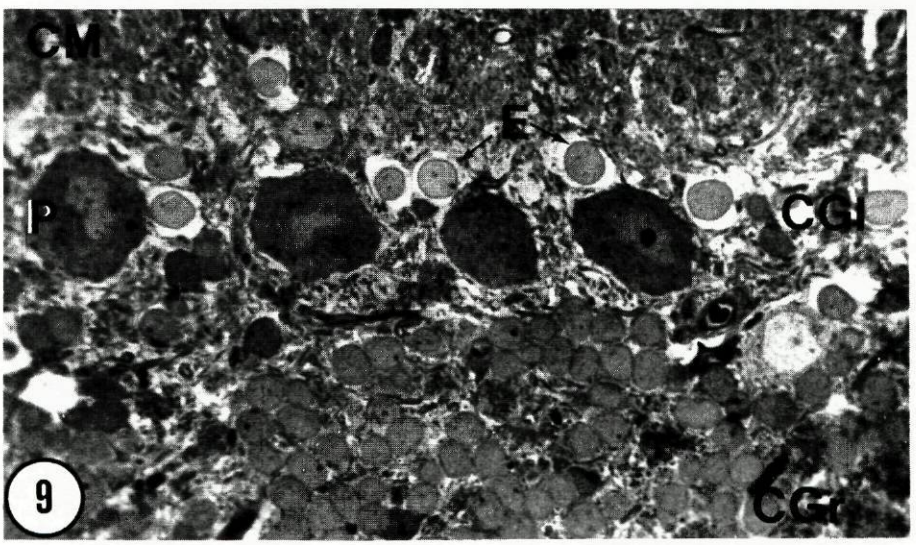
6

Fig. 6 — Aspecto ultrastrutural da camada granular do córtex do cerebelo do Rato. Gr — Célula granular.

(9.000 X)


CM
E
P
CGl
CGr
7


CM
E
P
CGl
CGr
8


CM
E
P
CGl
CGr
9

Figs. 7, 8 e 9 — Fotografias de cortes semi-finos da zona de transição grânulo-molecular (camada ganglionar) do córtex do cerebelo do Homem (7), do Gato (8) e do Rato (9). E muito evidente o maior diâmetro e o maior afastamento das células de Purkinje no Homem. O número de células epiteliais de Golgi existentes por cada célula de Purkinje é também maior no Homem. CGr — Camada granular; CM — Camada molecular; CGl — Camada ganglionar; P — Célula de Purkinje; E — Célula epitelial de Golgi.

Azul de toluidina (700 X)

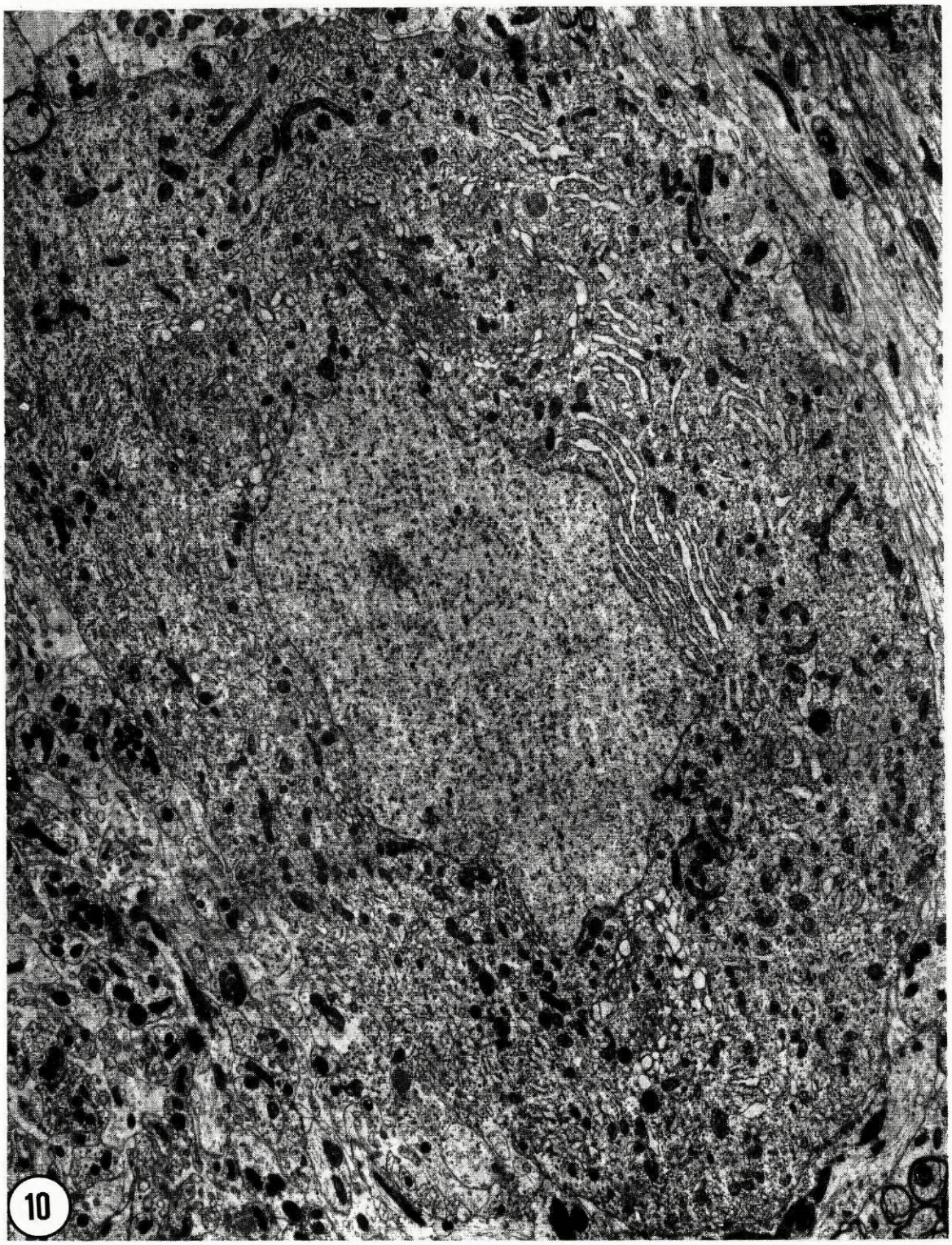

10

Fig. 10 — Aspecto ultrastrutural de célula de Purkinje do córtex do cerebelo do Homem.

(7.200 X)

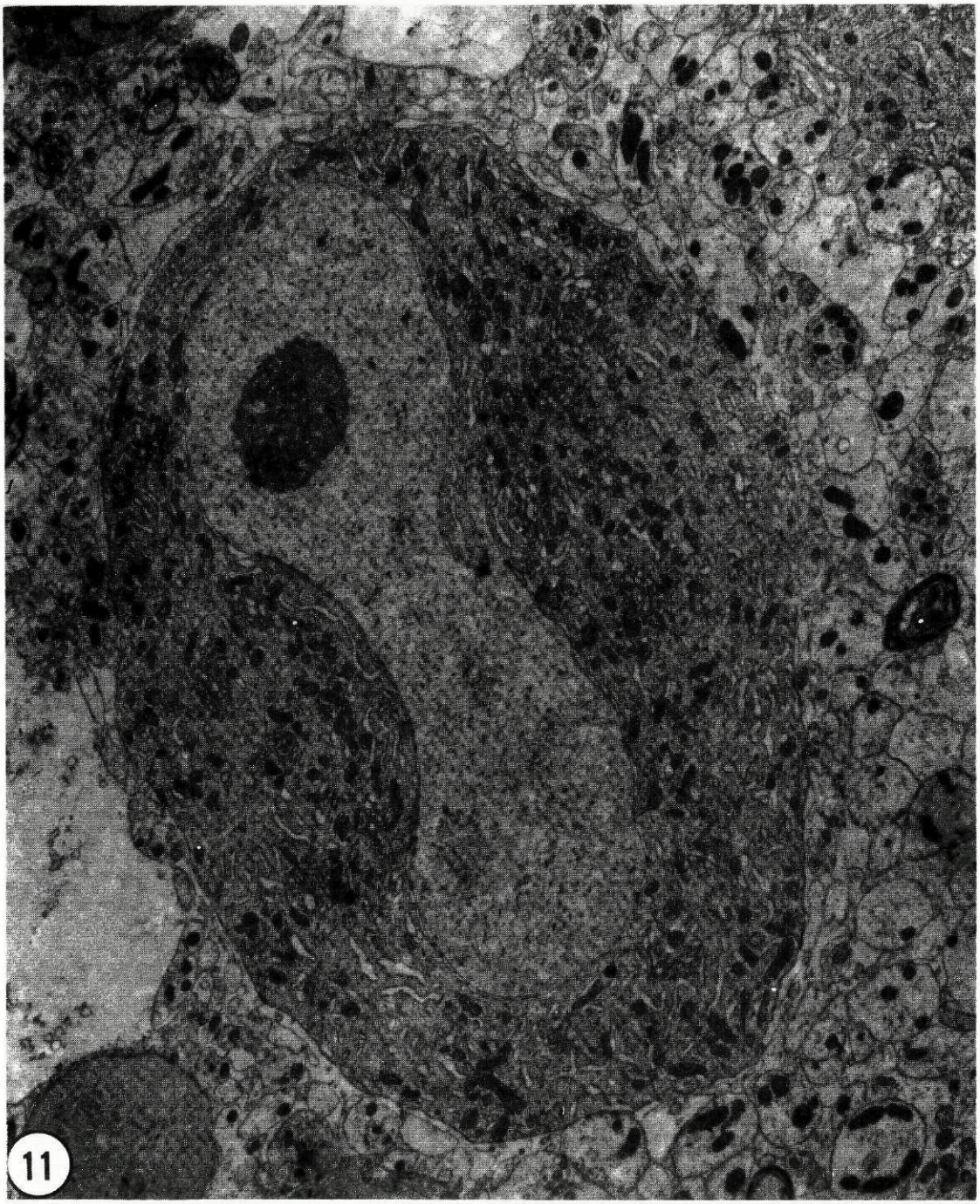

11

Fig. 11 — Aspecto ultrastrutural de célula de Purkinje do córtex do cerebelo do Gato.

(7.200 X)



12

Fig. 12 — Aspecto ultrastrutural de célula de Purkinje do córtex do cerebelo do Rato.

(7.200 X)


13

Fig. 13 — Aspecto ultrastrutural do neurópilo da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem.

(18.000 X)

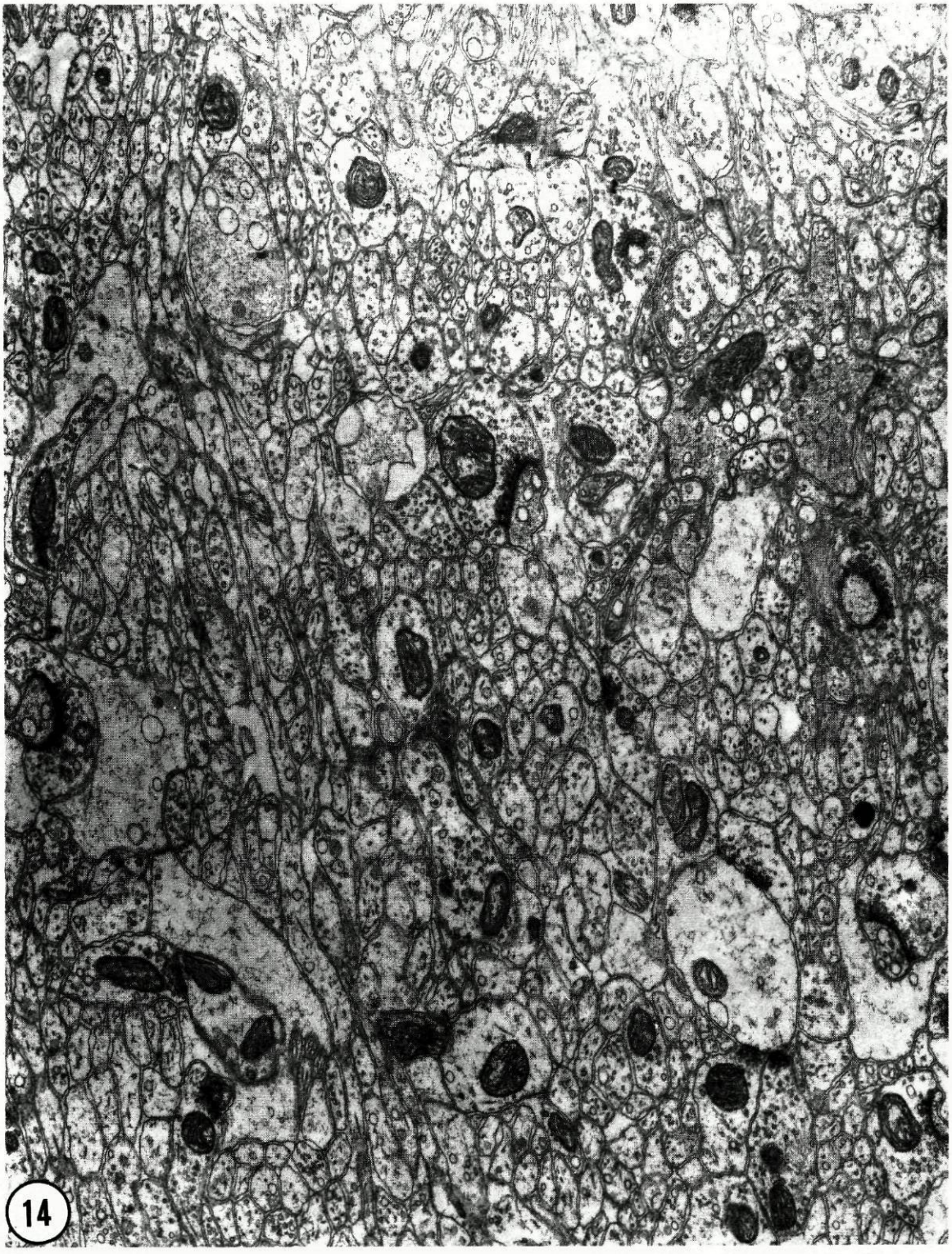

14

Fig. 14 — Aspecto ultrastrutural do neurópilo da camada molecular do córtex do cerebelo do Gato.

(18.000 X)

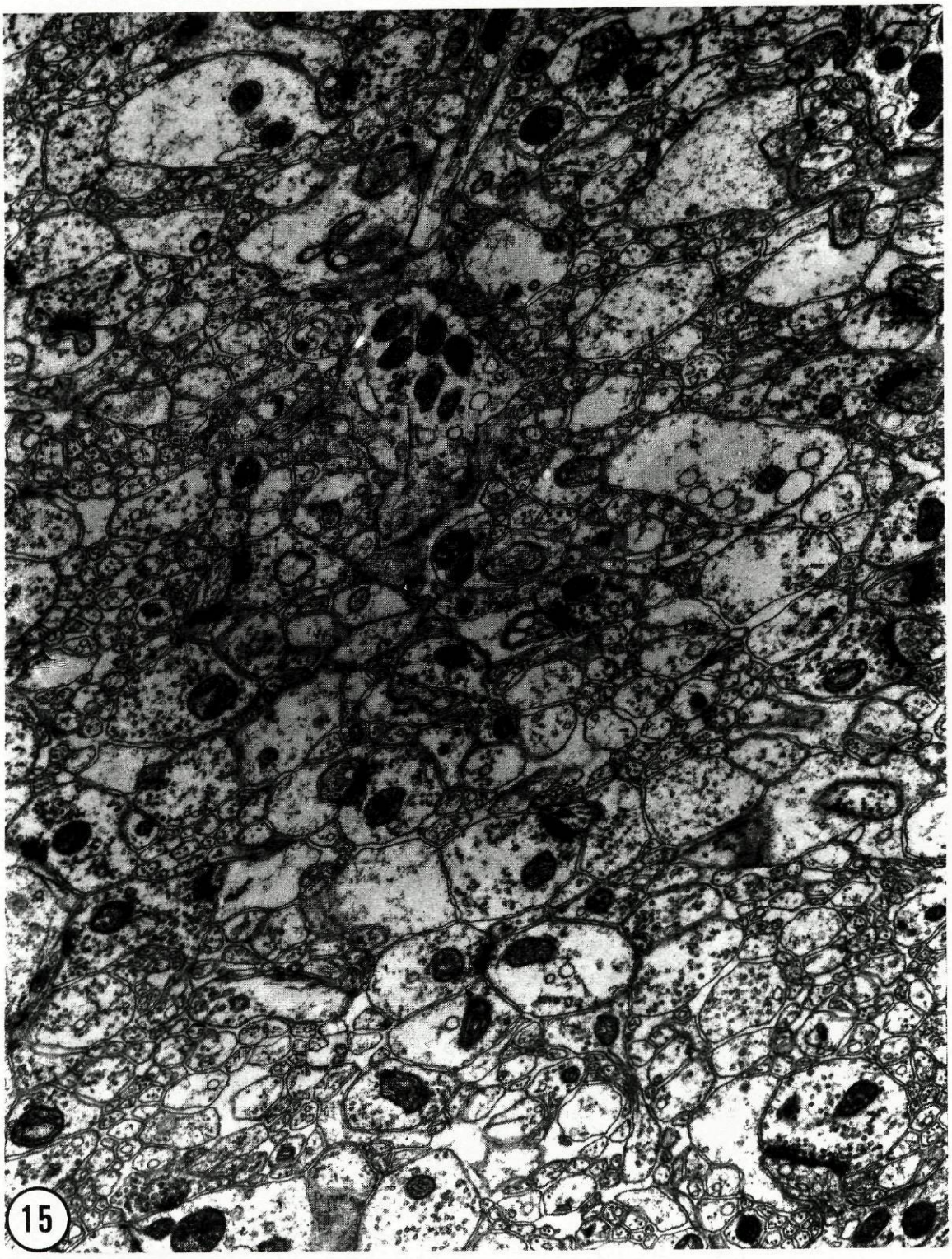

15

Fig. 15 — Aspecto ultrastrutural do neurópilo da camada molecular do córtex do cerebelo do Rato.

(18.000 X)

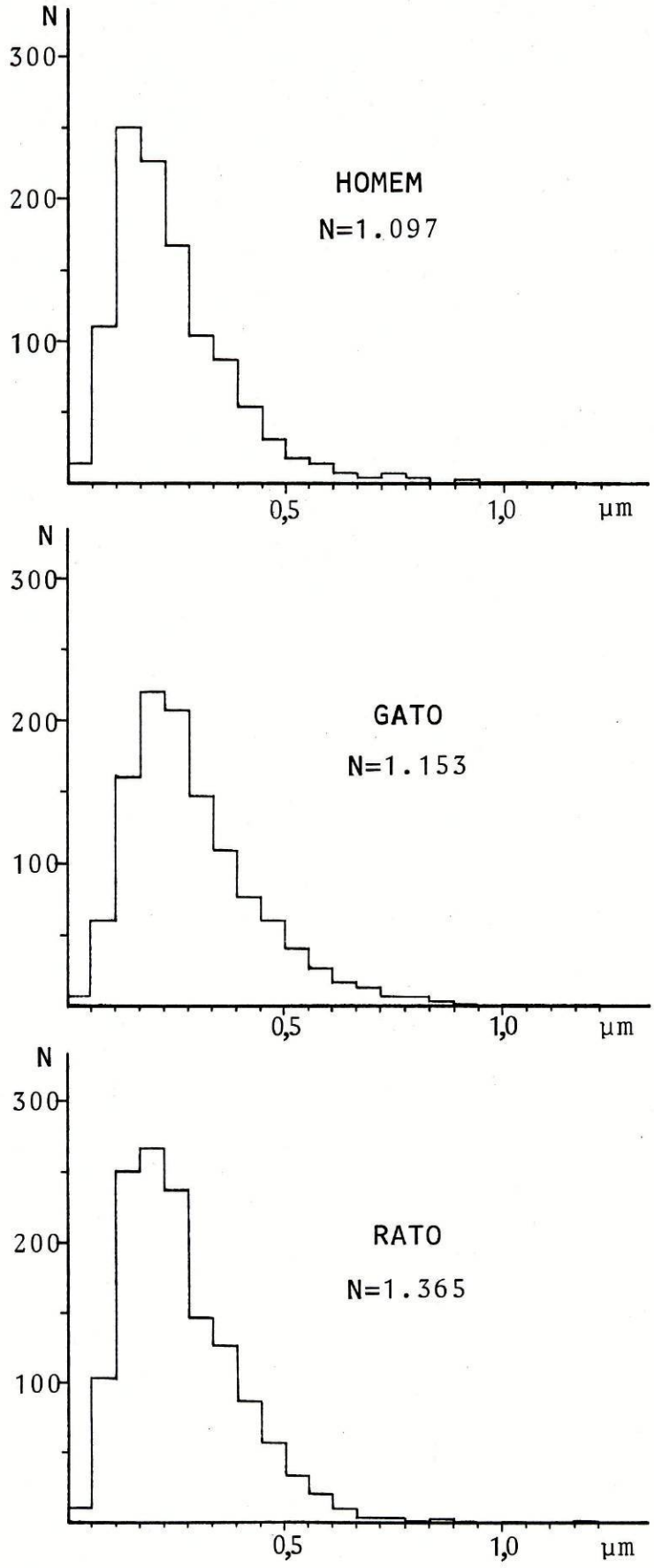
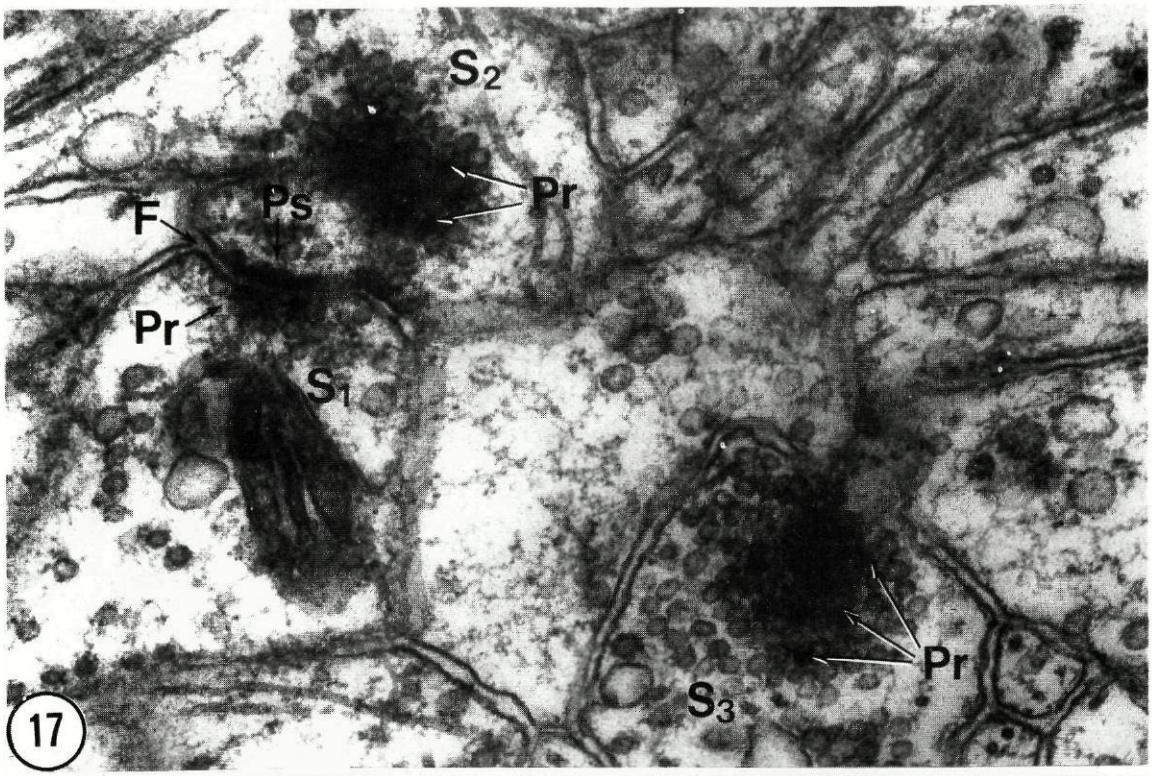


Fig. 16 — Distribuição histogramática das dimensões das sinapses da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato.


S2
Pr
F
Ps
Pr
S1
Pr
S3
17

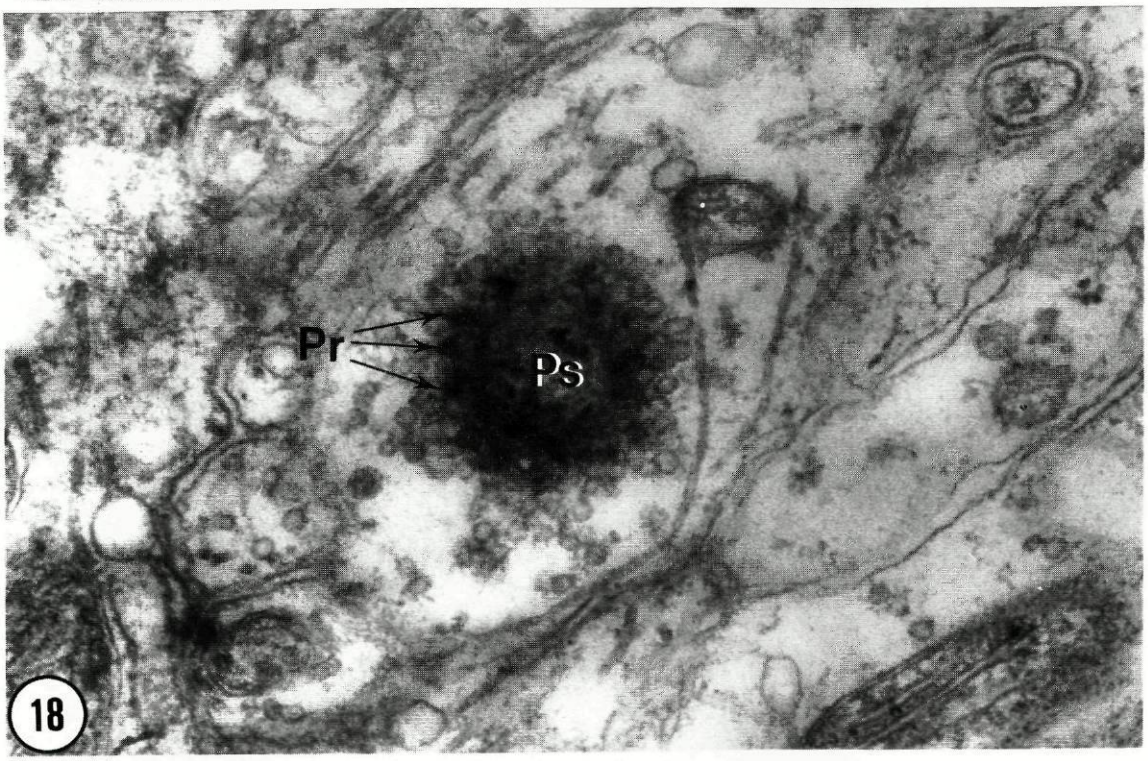

Pr
Ps
18

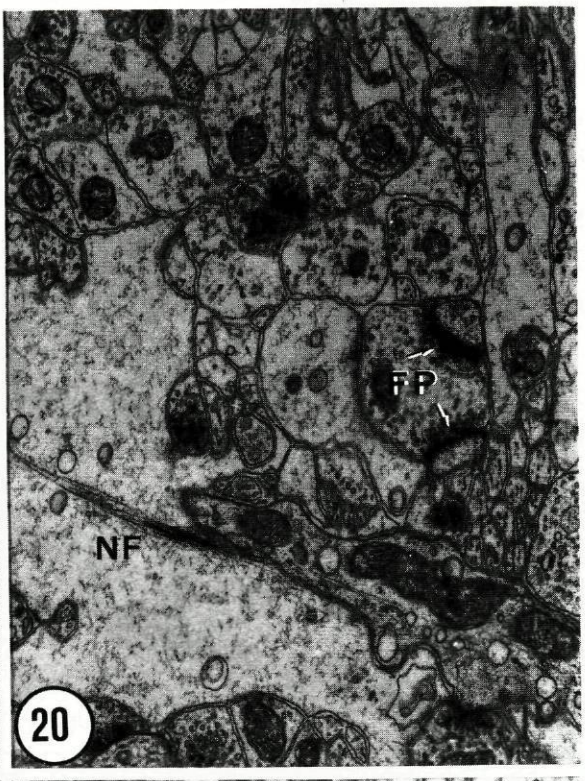
Fig. 17 — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Gato com três complexos sinápticos (S_1, S_2, S_3) cortados em diferentes planos. Em S_1 a secção é perpendicular à fenda sináptica e são visíveis as densidades pré-sinápticas (Pr), a fenda sináptica (F) e as densidades pós-sinápticas (Ps). Em S_2, devido à obliquidade do corte, as densidades pré-sinápticas estão dispostas desorganizadamente. Em S_3 o corte é paralelo ao disco sináptico e permite observar as densidades pré-sinápticas (Pr) esboçando o sextupleto característico.

(60.000 X)

Fig. 18 — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Gato. O plano do corte é tangencial ao complexo sináptico e permite observar o envolvimento completo da estrutura pós-sináptica (Ps) pelo botão terminal. Pr — Densidades pré-sinápticas.

(60.000 X)


FP
DP
FT
19


FP
NF
20


FP
FP
21


FP
FP
22

Fig. 19 — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem. Assinala-se a existência de dois complexos sinápticos individualizados (setas), pertencentes ao botão pré-sináptico de uma fibra paralela (FP), sobre duas espinhas dendríticas de célula Purkinje. DP — Dendrito de célula de Purkinje. FT — Fibra trepadora.

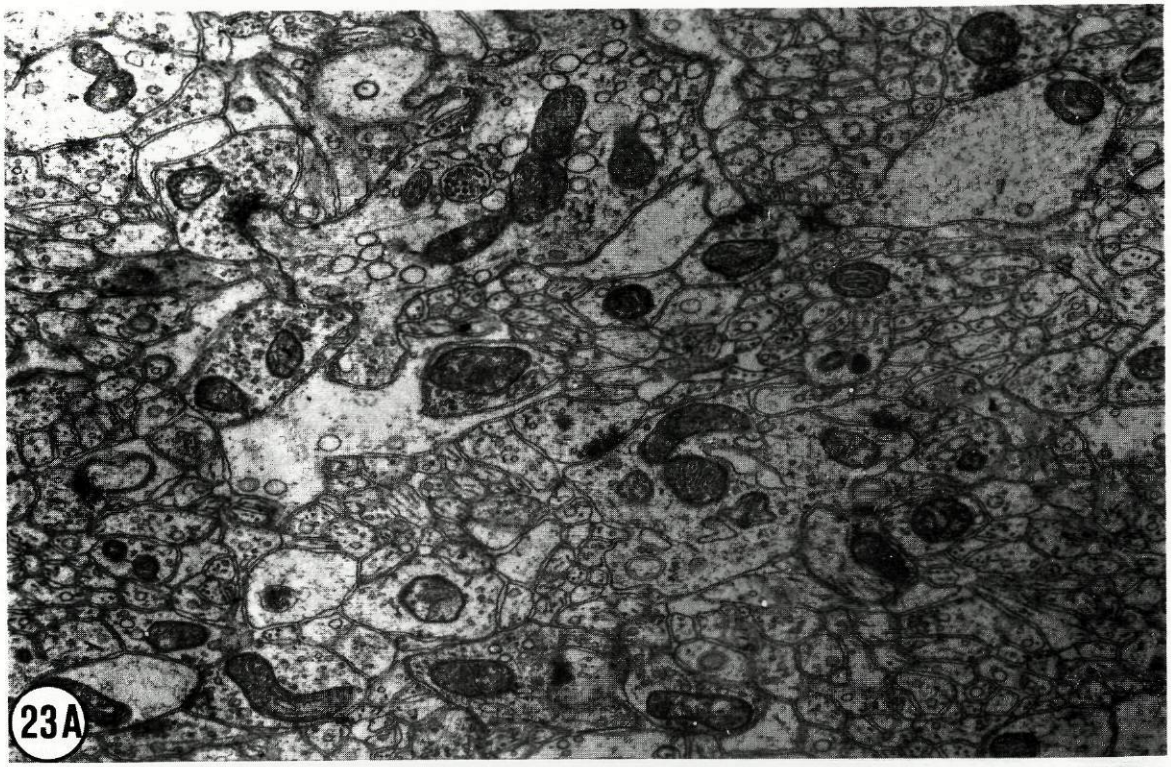
(18.000 X)

Fig. 20 — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem. Observam-se dois complexos sinápticos individualizados (setas) de um mesmo botão terminal de fibra paralela (FP) estabelecendo contacto sináptico com duas espinhas dendríticas diferentes. NF — Feixe de neurofilamentos gliais.

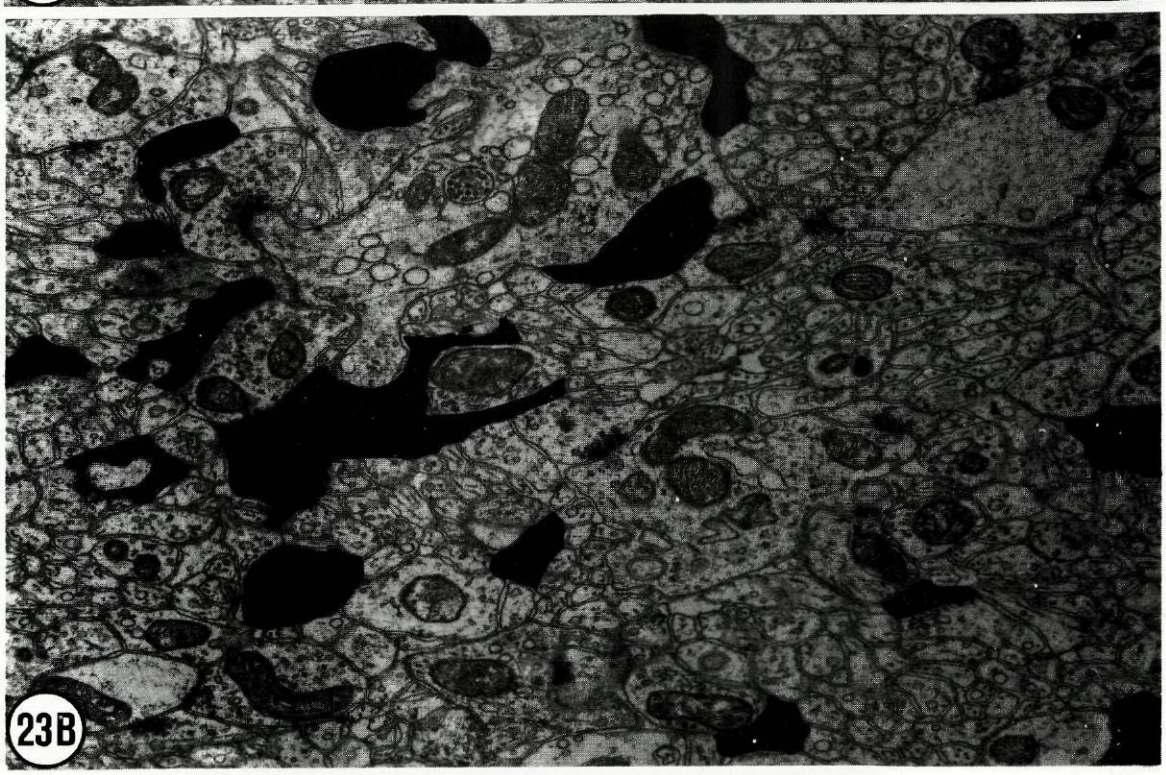
(18.000 X)

Fig. 21 e 22 — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem. Assinala-se a existência de uma única espinha dendrítica de célula de Purkinje sobre a qual se individualizam dois complexos sinápticos (setas) pertencentes a dois botões pré-sinápticos de fibras paralelas (FP).

(18.000 X)



23A



23B

Fig. 23A — Aspecto ultrastrutural da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem. (18.000 X). **B** — Fotografia da mesma área observada em **A** com os perfis das fibras de Bergmann preenchidos a tinta-da-china.

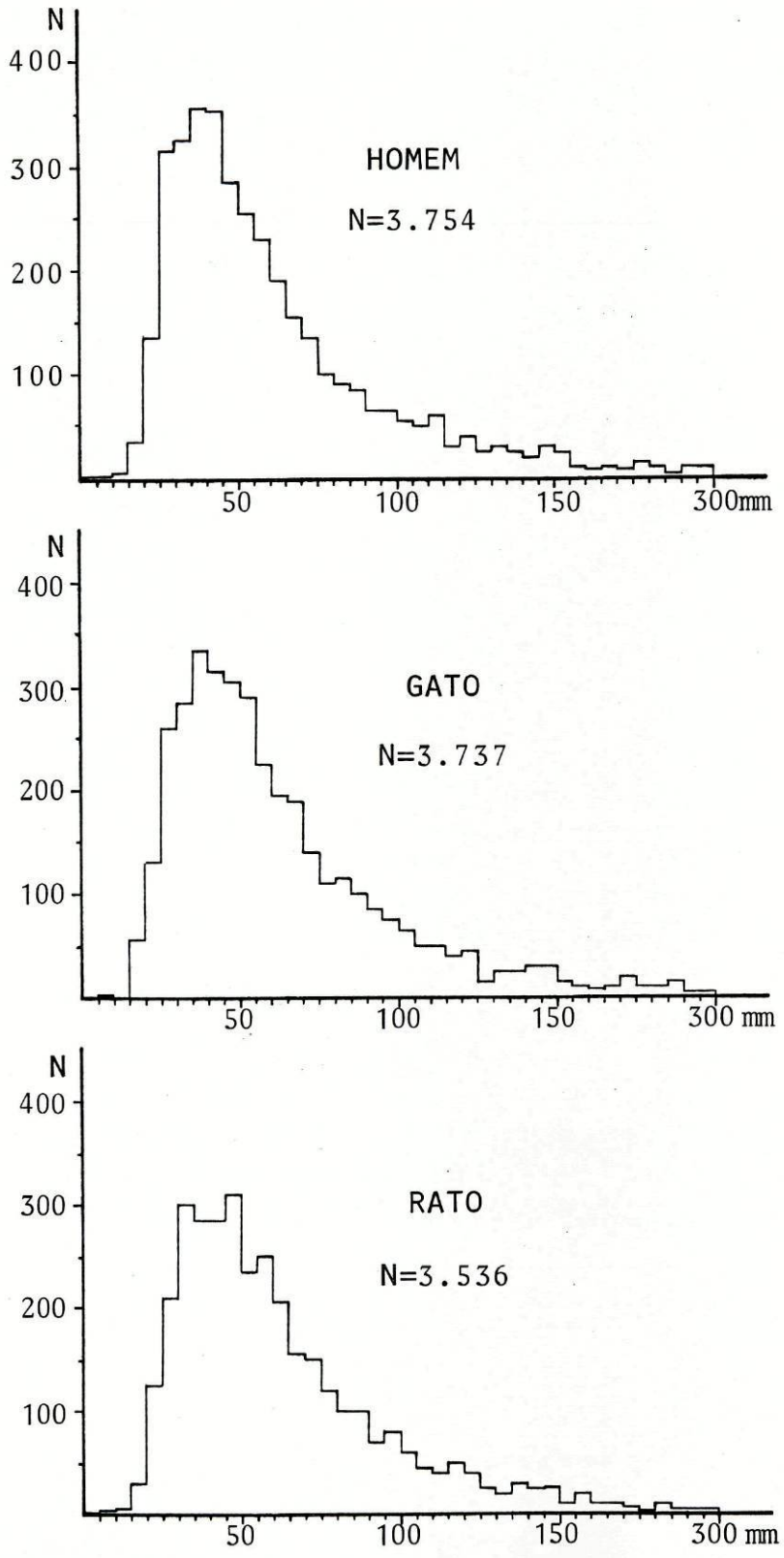


Fig. 24 — Distribuição histogramática dos perímetros dos perfis das fibras de Bergmann do córtex do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato. Os intervalos de 5 mm referem-se a medições nas provas em papel (18.000 X) e correspondem a valores reais de 0,278 μm.

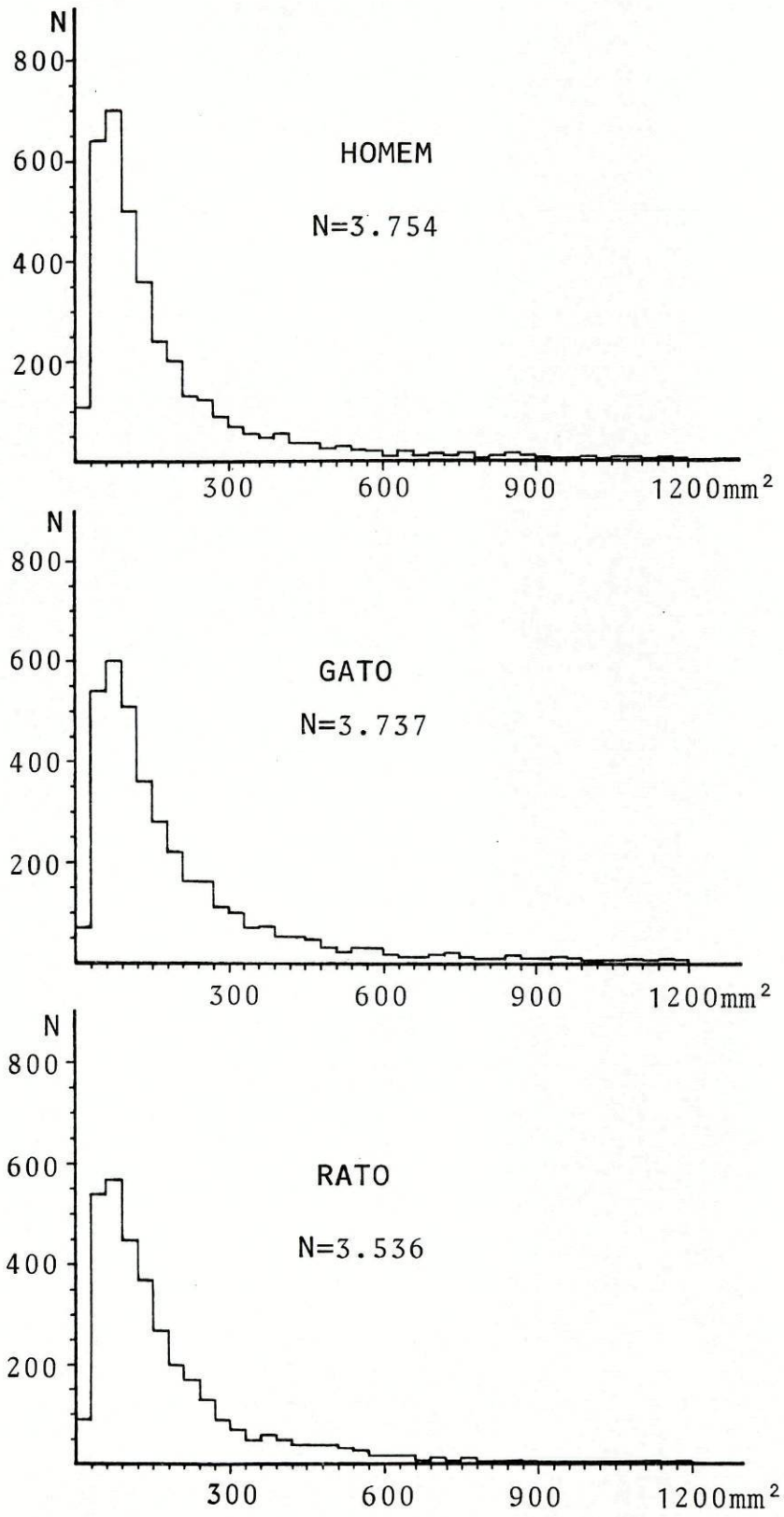
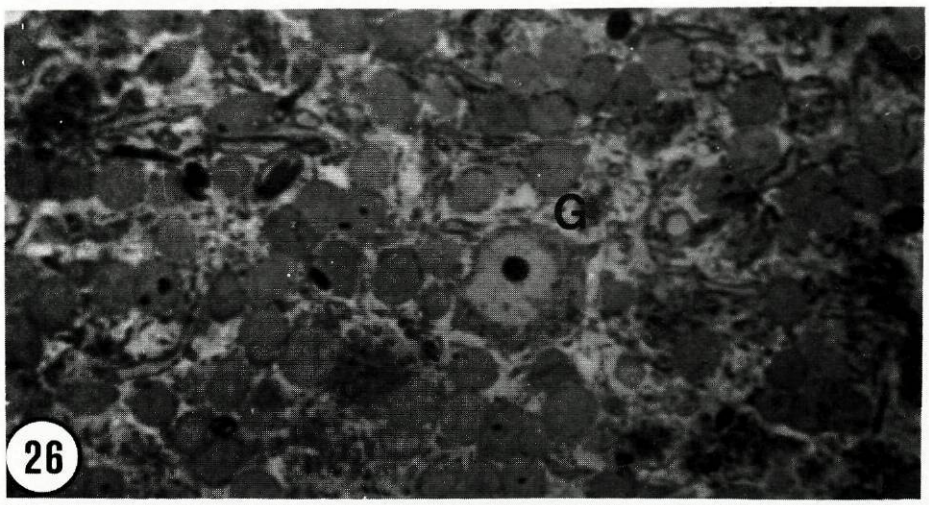
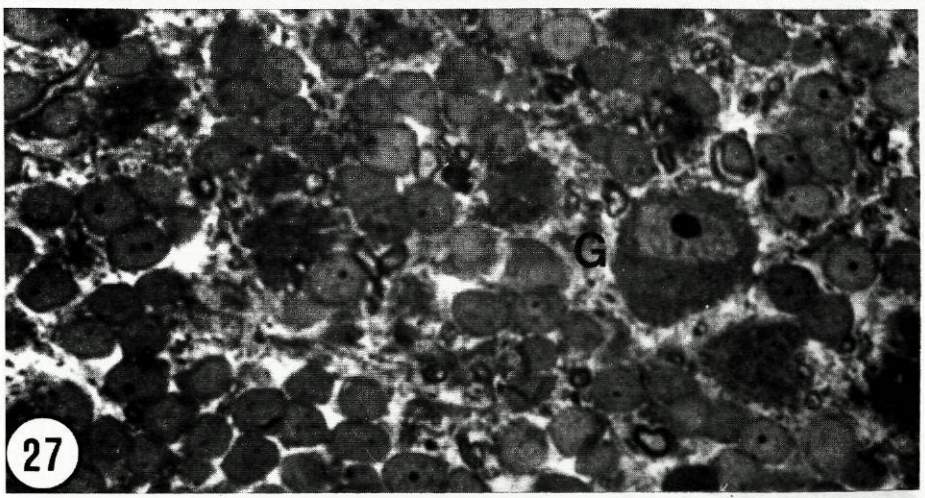


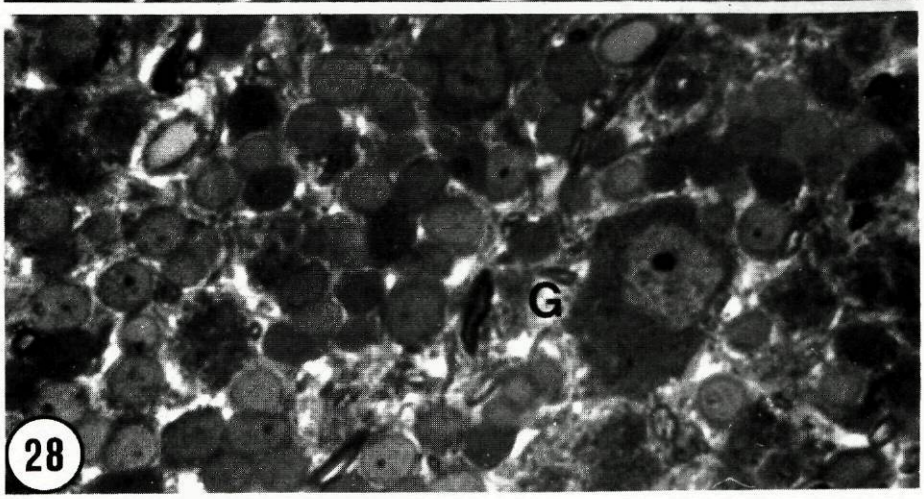
Fig. 25 — Distribuição histogramática das áreas dos perfis das fibras de Bergmann do córtex do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato. Os intervalos de 30 mm^2 referem-se a medições nas provas em papel (18.000 X) e correspondem a valores reais de 0,093 μm^2.



26



27



28

Fig. 26. 27 e 28 — Fotografias de cortes semi-finos da camada granular do córtex do cerebelo do Homem (26), do Gato (27) e do Rato (28). As células de Golgi apresentam formas e dimensões muito variáveis no mesmo exemplar e não evidenciam características morfológicas próprias de uma espécie. G — Célula de Golgi.

Azul de toluidina (1.000 X)

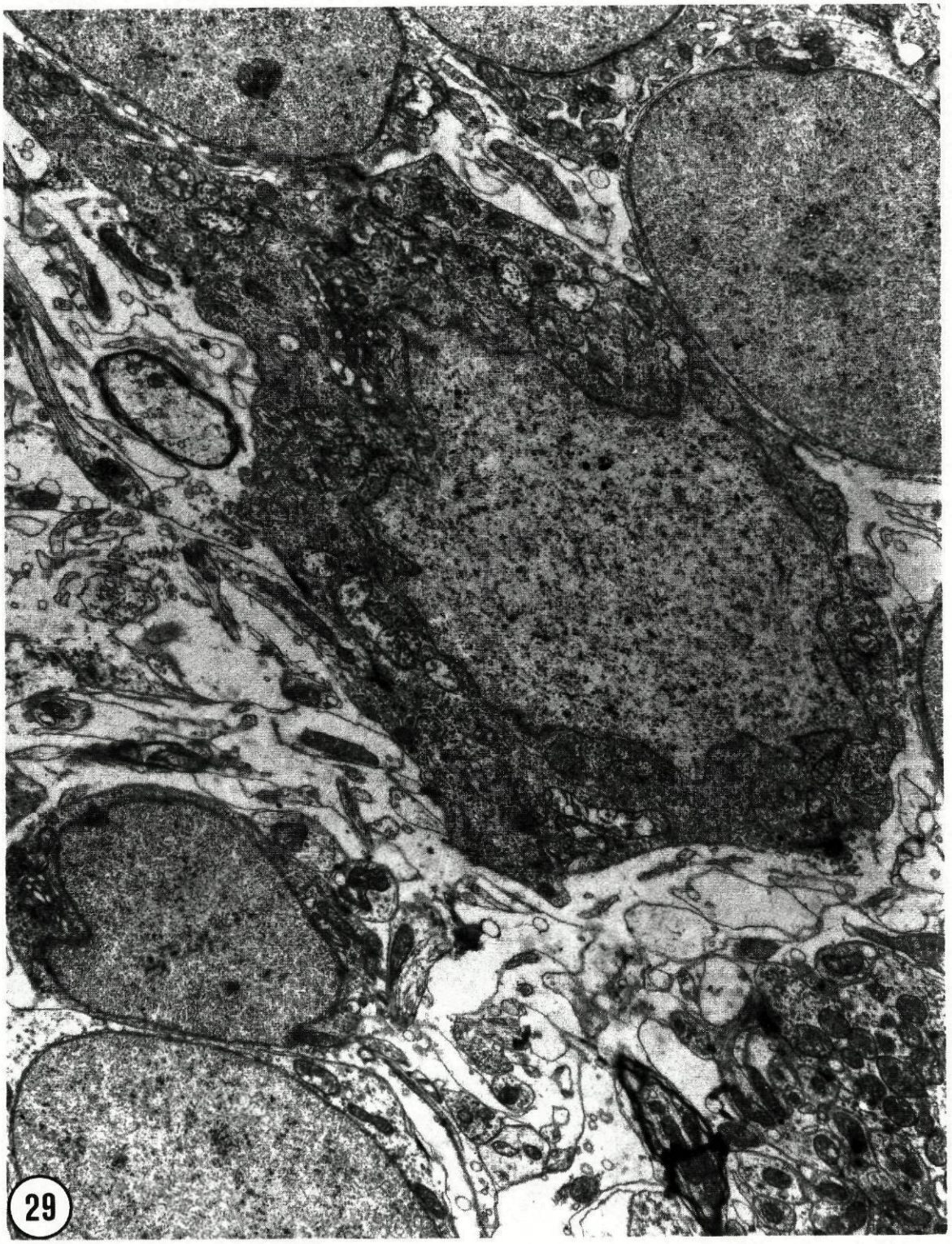

29

Fig. 29 — Aspecto ultrastrutural de célula de Golgi do córtex do cerebelo do Homem.

(12.000 X)

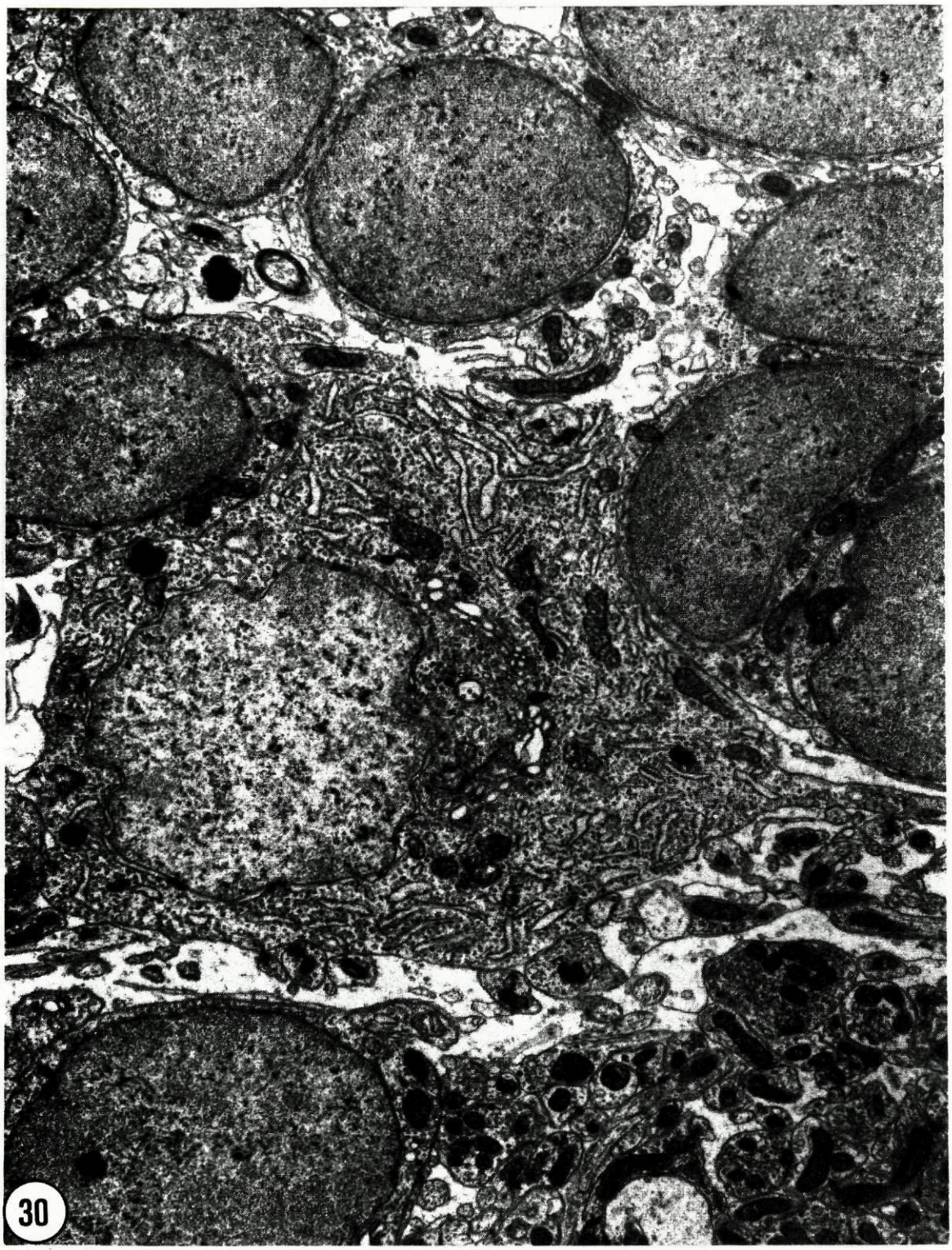

30

Fig. 30 — Aspecto ultrastrutural de célula de Golgi do córtex do cerebelo do Gato.

(12.000 X)

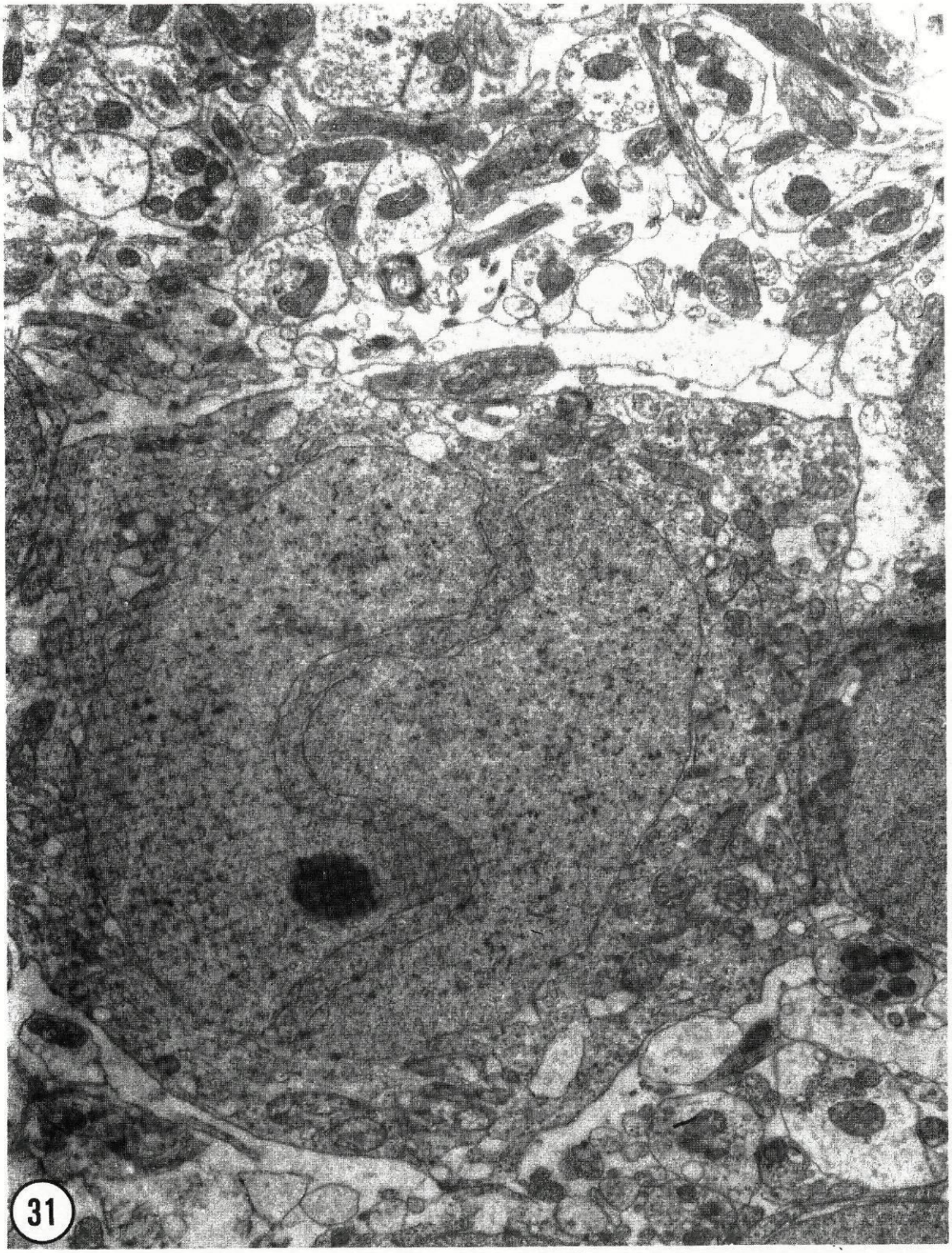
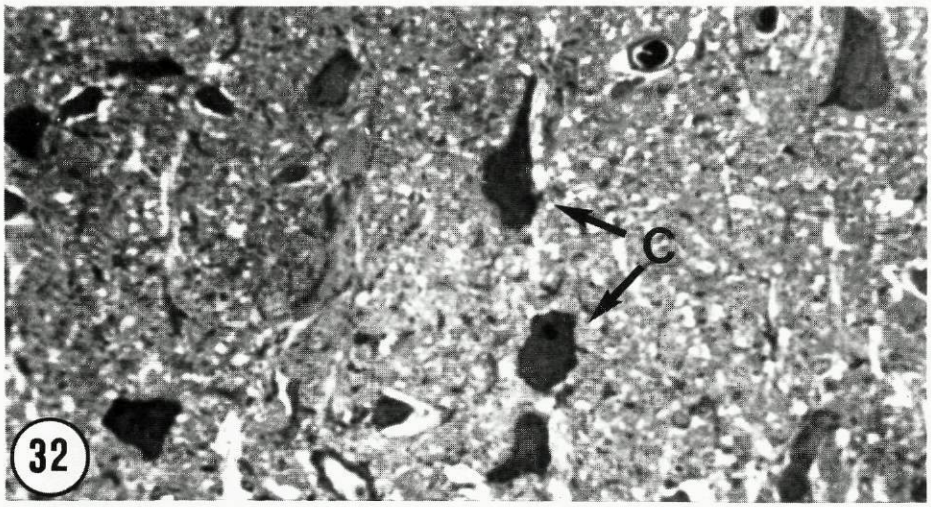
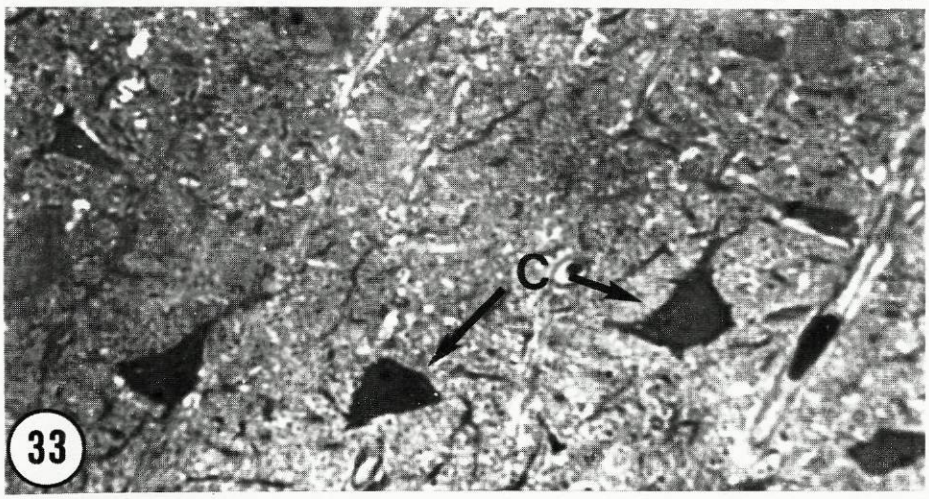

31

Fig. 31 — Aspecto ultrastrutural de célula de Golgi do córtex do cerebelo do Rato.

(12.000 X)


C
32


C
33

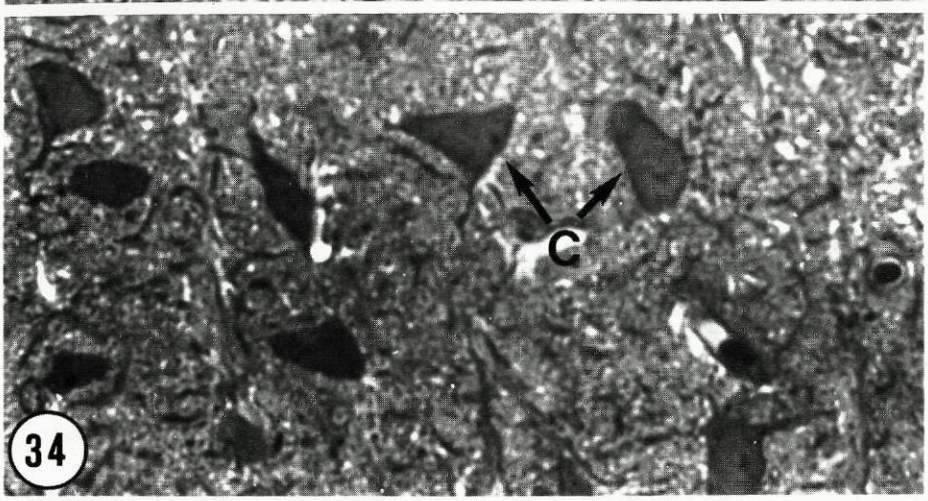
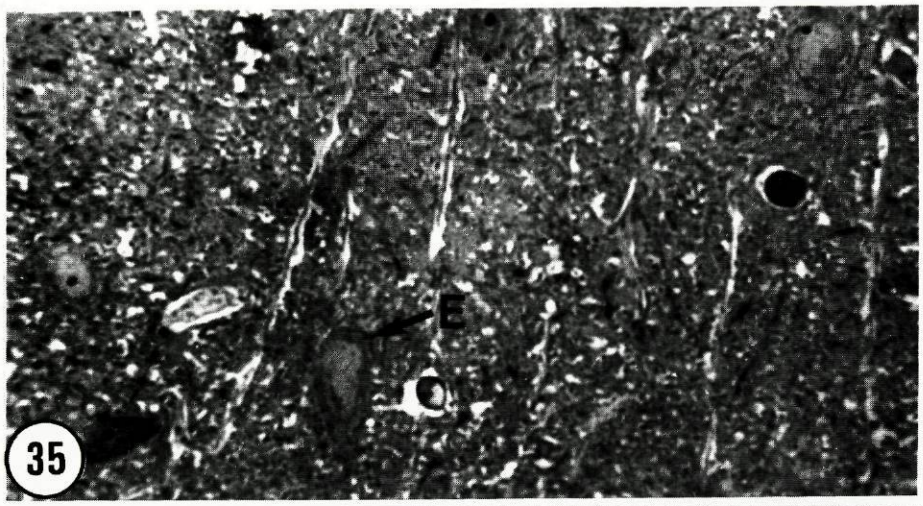
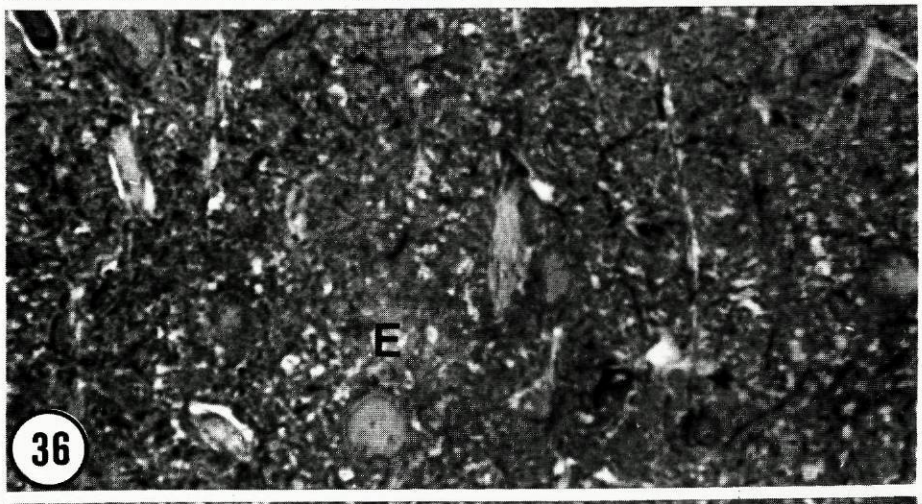

C
34

Fig. 32, 33 e 34 — Fotografias de cortes semi-finos do terço profundo da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem (32), do Gato (33) e do Rato (34). Destaca-se a presença das células em cesto, de forma predominantemente piramidal. Ausência de diferenças interespecíficas aparentes. C — Célula em cesto.

Azul de toluidina (1.000 X)


E
35


E
36

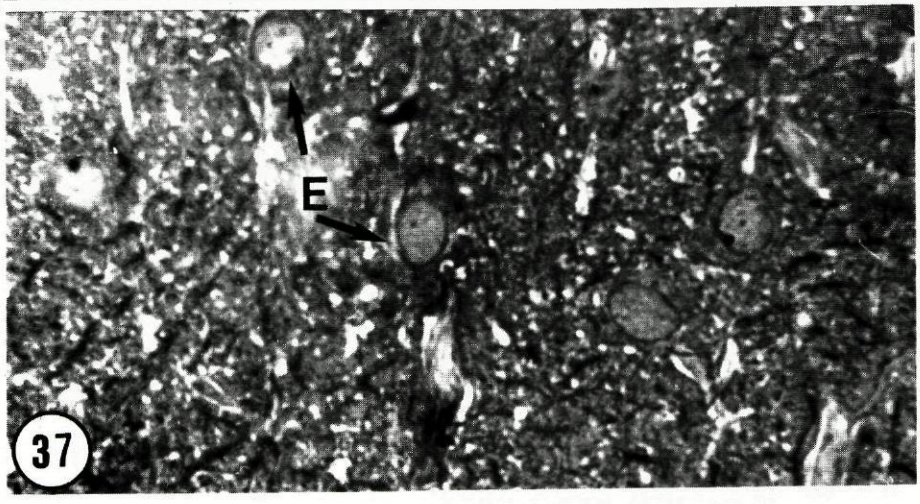

E
37

Fig. 35, 36 e 37 — Fotografias de cortes semi-finos dos dois terços superficiais da camada molecular do córtex do cerebelo do Homem (35), do Gato (36) e do Rato (37). Destaca-se a presença das células estreladas, de forma predominantemente globosa. Ausência de diferenças interespecíficas aparentes. E — Célula estrelada.

Azul de toluidina (1.000 X)

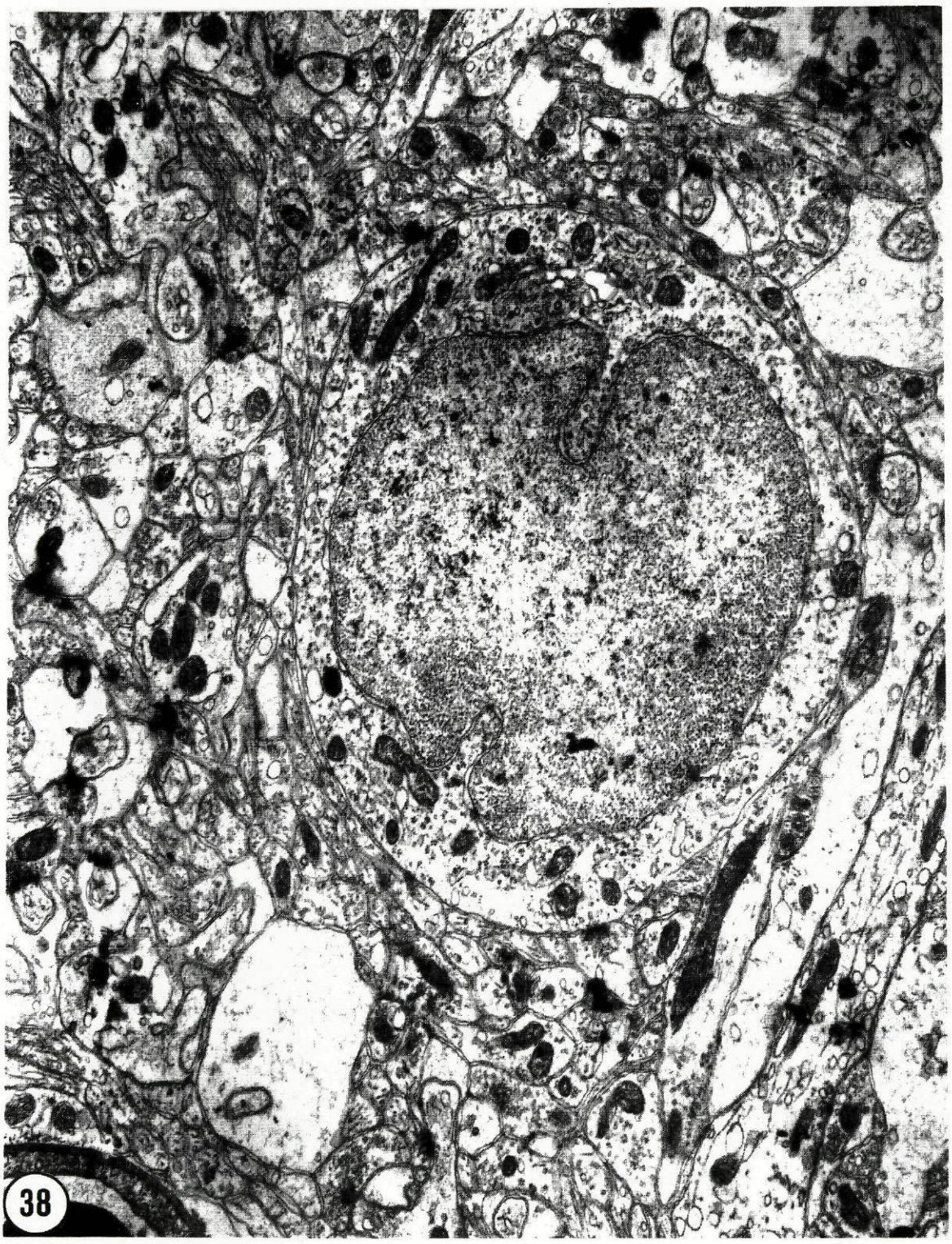

38

Fig. 38 — Aspecto ultrastrutural de célula estrelada do córtex do cerebelo do Homem.

(18.000 X)

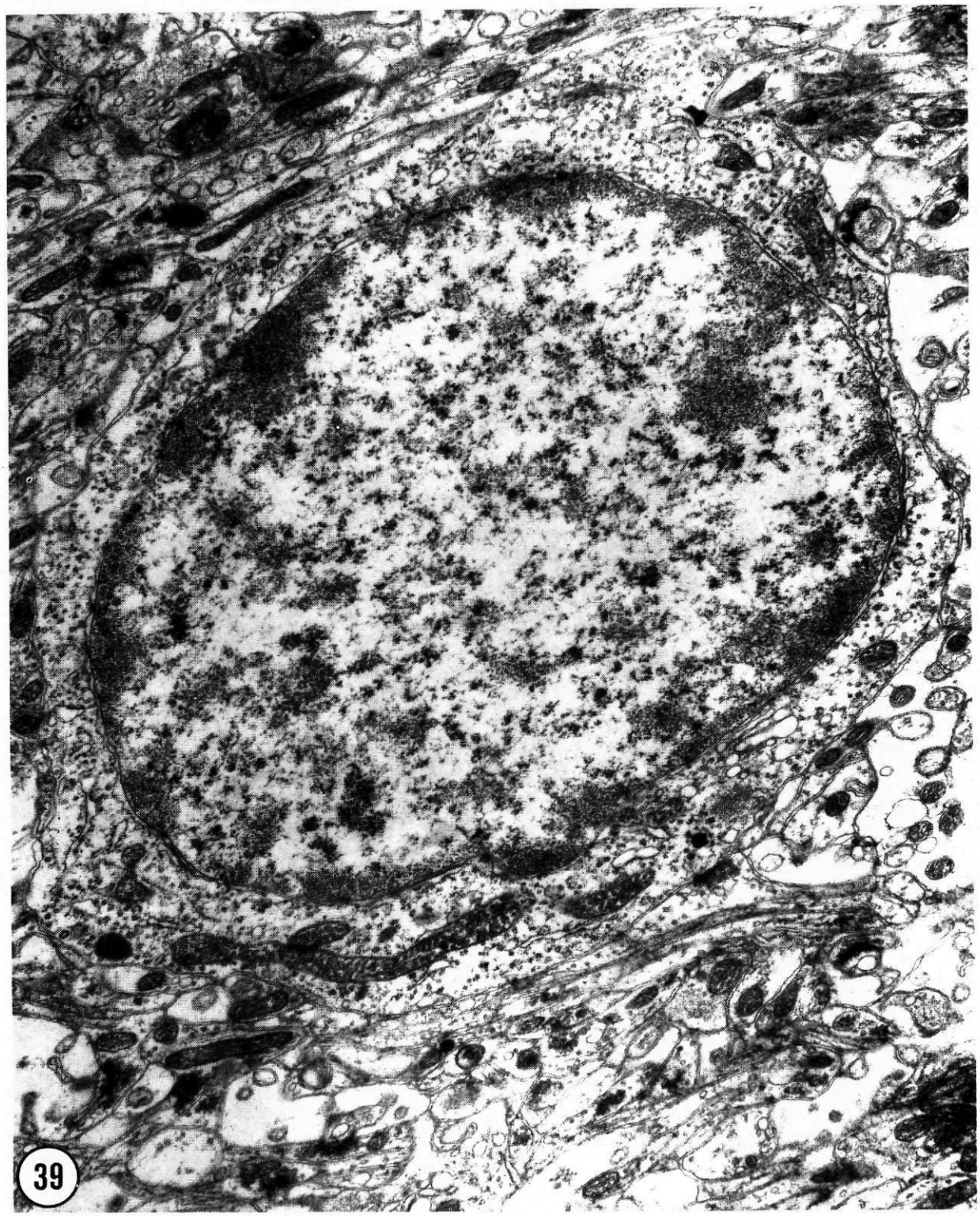

39

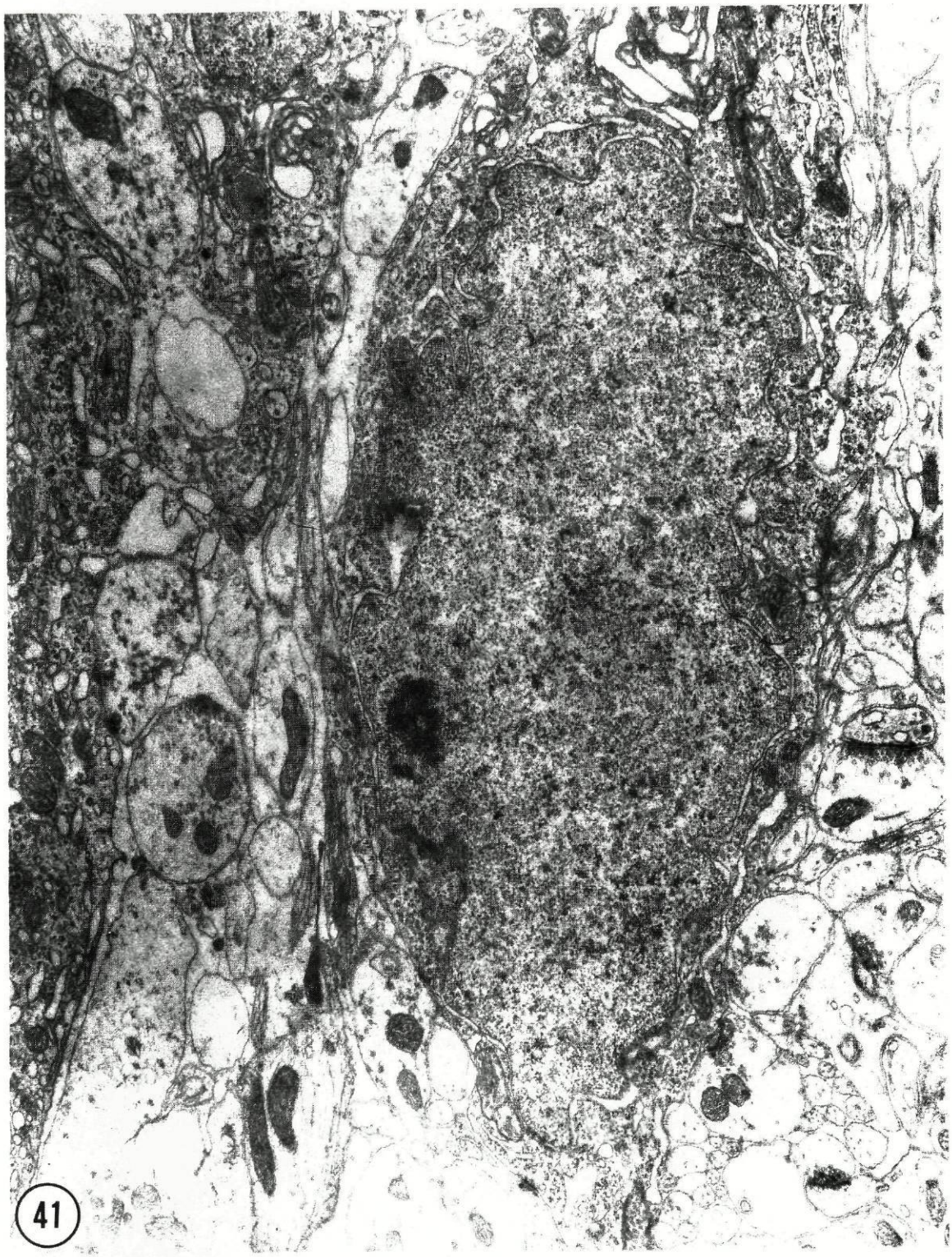
Fig. 39 — Aspecto ultrastrutural de célula estrelada do córtex do cerebelo do Gato.

(18.000 X)


40

Fig. 40 — Aspecto ultrastrutural de célula estrelada do córtex do cerebelo do Rato.

(18.000 X)



41

Fig. 41 — Aspecto ultrastrutural de célula em cesto do córtex do cerebelo do Homem.

(18.000 X)

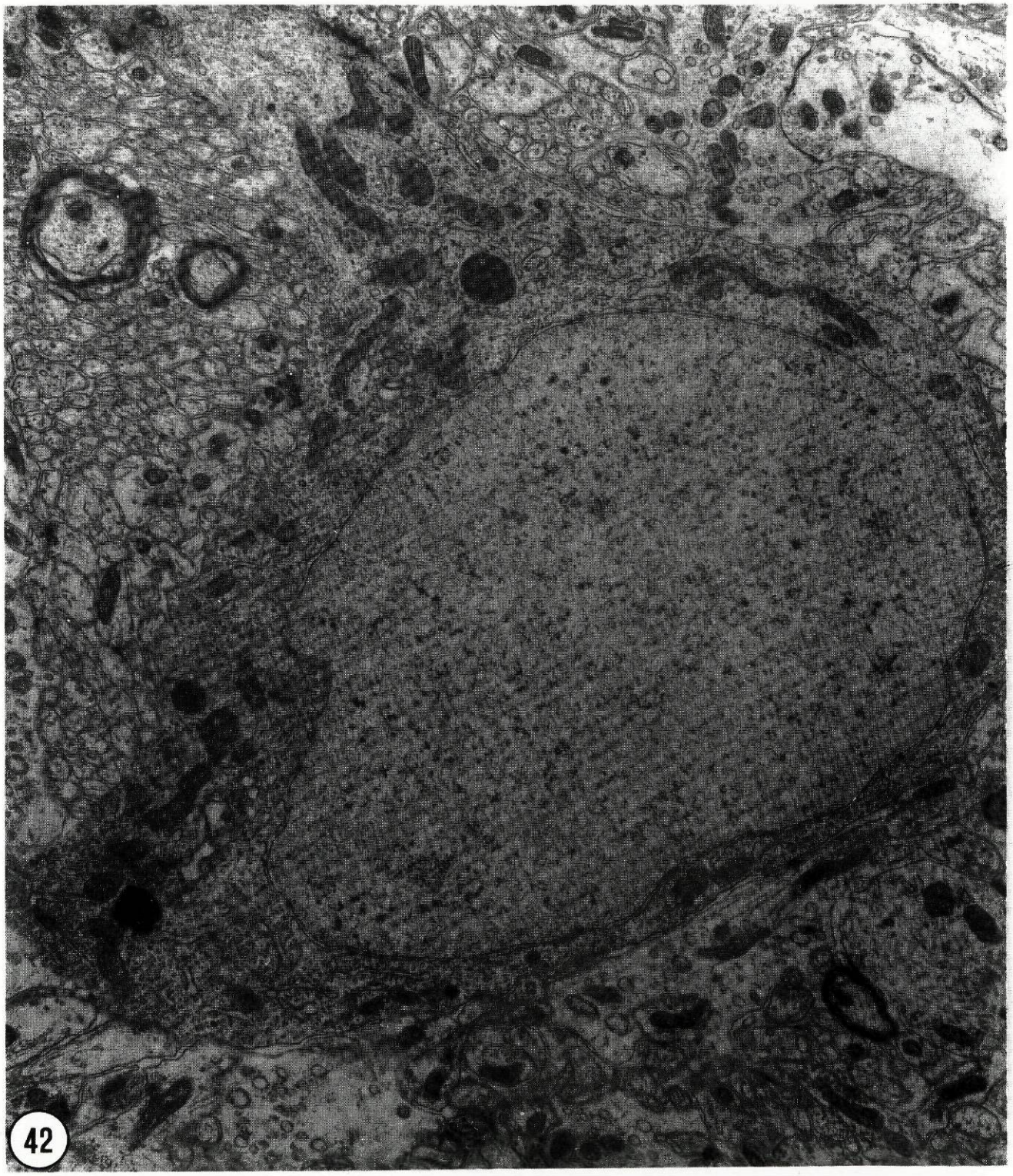

42

Fig. 42 — Aspecto ultrastrutural de célula em cesto do córtex do cerebelo do Gato.

(18.000 X)

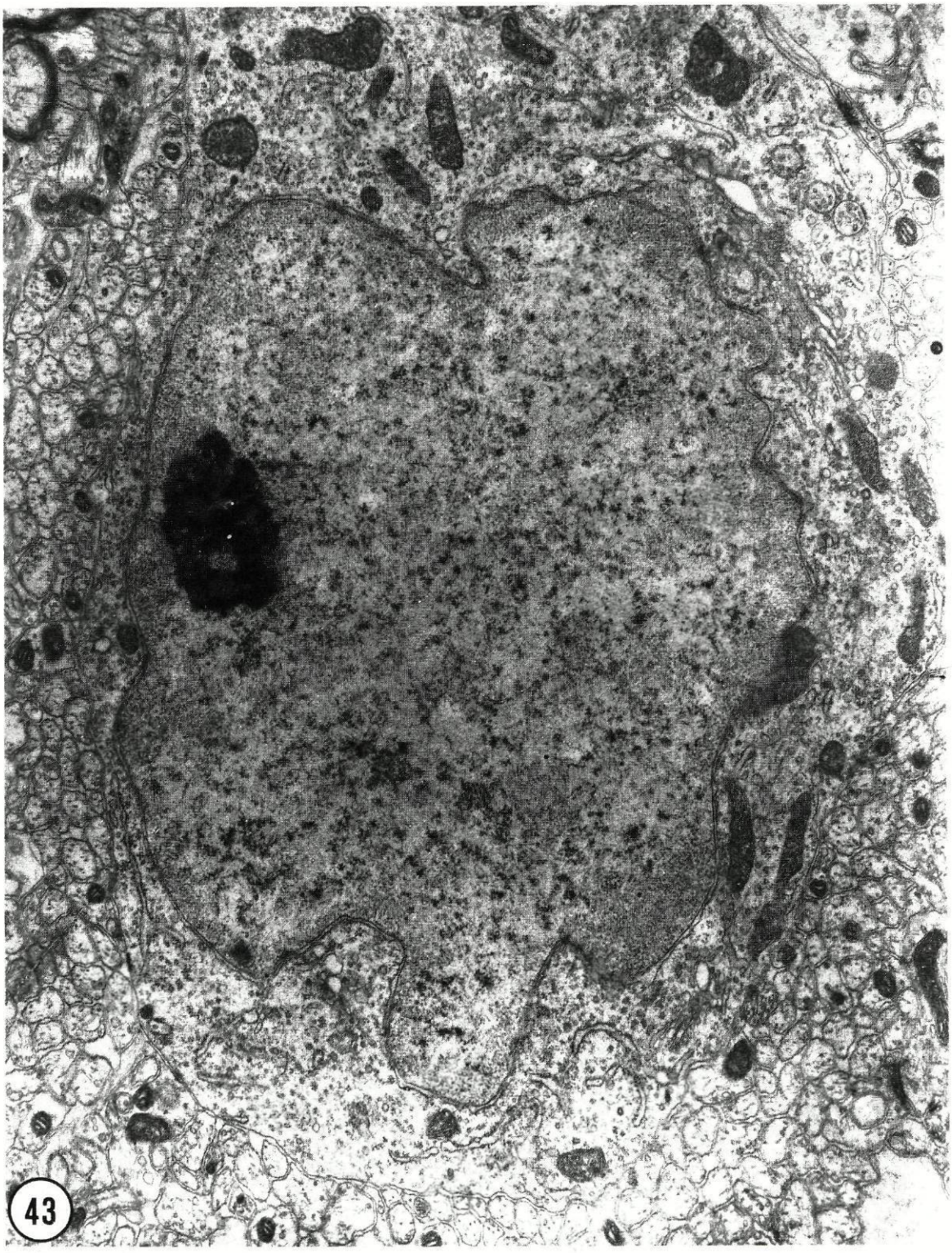

43

Fig. 43 — Aspecto ultrastrutural de célula em cesto do córtex do cerebelo do Rato.

(18.000 X)

DISCUSSÃO

I — DOS RESULTADOS

Uma grande parte da investigação em Neurobiologia tem por objectivo o conhecimento da constituição do Sistema Nervoso nos Vertebrados em geral e no Homem em particular. É uma tarefa cheia de dificuldades devido à extensão e à complexidade das matérias em análise. Para o seu esclarecimento são três os métodos de abordagem mais utilizados.

O primeiro consiste na elucidação da estrutura nervosa pelos estudos hodológicos e das relações espaciais entre feixes fibrosos, grupos celulares, núcleos e outras formações do animal adulto. Esta técnica, largamente usada em Neuroanatomia, é a única que interessa indistintamente a todos os cultores das ciências neurológicas.

O segundo envolve a apreciação do desenvolvimento embrionário e da maturação após o nascimento. A análise ontogenética tem sido particularmente importante para os especialistas vocacionados para o esclarecimento das malformações do Sistema Nervoso.

O terceiro baseia-se na exploração neuromorfológica através da dimensão do tempo, tal como se revela pelo prisma da evolução. Este é o processo mais abstracto pois não podemos observar directamente as modificações operadas e é necessário inferir a maioria das conclusões a partir do estudo

comparado de espécies que se originaram em antepassados actualmente extintos e que evoluiram segundo linhas diferentes das do Homem. Só a visão anatómica comparativa pode facultar-nos o fundamento teórico e os dados para compreendermos o aparecimento de encéfalos tão complexos e elaborados como alguns dos actualmente existentes.

Nos dois primeiros métodos foi quase sempre necessário recorrer a animais de laboratório devido às dificuldades impostas ao estudo e à experimentação com material humano. Desta limitação podem advir até algumas vantagens, pela maior simplicidade estrutural e funcional de quase todos os departamentos do Sistema Nervoso da maioria das espécies em relação à nossa, embora subsistam sempre incertezas na extrapolação para o Homem de muitos factos aparentemente bem estabelecidos, mesmo em Primatas. A sua utilização permite-nos comparar dados anatómicos, mas na ausência de uma perspectiva filogenética cientificamente idónea não praticamos Anatomia Comparada.

Em face de uma constituição microscópica do córtex do cerebelo qualitativamente semelhante nos Mamíferos será possível definir, com métodos quantitativos apurados, um padrão geral de modificação que, presidindo à antropogénese, permitiu ao Homem a aquisição de uma extensa gama de recursos muito especializados no controlo da sua actividade motora?

Colocada nestes termos a ideia nuclear desta tese, pareceu-nos natural o seu alinhamento entre os trabalhos do terceiro grupo atrás referido e legítima a pretensão de, do seu desenvolvimento, poder extrair conclusões com significado evolutivo. As profundas modificações que desde o início da década de 70 vieram revolucionar os princípios e os métodos da Anatomia Comparada do Sistema Nervoso forçaram-nos a rever conceitos e a procurar outros horizontes para este estudo.

Quando esta dissertação foi delineada, o conjunto dos conhecimentos de morfologia e fisiologia e a perspectiva evolutiva então existentes sobre o córtex do cerebelo eram os indicados, em linhas gerais, na **INTRODUÇÃO.** Adoptámos aquela exposição porque nenhuma obra de revisão importante foi entretanto acrescentada à lista na altura disponível e porque julgámos dever integrar este trabalho nos conceitos vigentes no momento da sua génese para

melhor o compreendermos e para adquirirmos uma imagem mais aproximada das limitações que hoje lhe apontamos. Como se verificará, a nossa interpretação actual dos aspectos comparativos está longe de corresponder à apresentada na **INTRODUÇÃO.**

Ao iniciar a **DISCUSSÃO,** a primeira referência incidirá sobre o critério de escolha das espécies usadas no nosso estudo.

Pode questionar-se a lógica e o interesse de comparar Mamíferos tão especializados, onde a distinção de capacidades dificilmente mensuráveis, sujeita a interpretações subjectivas, se torna problemática. Acresce o facto de as diferenças entre o Gato e o Rato, além de discretas, terem sentidos opostos conforme o tipo de aptidões consideradas: o Rato executa movimentos finos das extremidades com maior perfeição, bem expressa na sua habilidade para a manipulação de objectos e o Gato, com um melhor controlo da musculatura axial e do tono postural, evidencia superioridade em tarefas requerendo equilíbrio.

Na realidade, talvez se pudesse concluir de forma mais segura se os animais utilizados fossem francamente distanciados e a sua disparidade funcional muito evidente. Não haverá, no entanto, grande controvérsia se afirmarmos que o Homem a ambos se sobrepõe pelo apuro extremo conseguido em múltiplos aspectos da sua actividade motora: no desporto, na dança, na execução de música instrumental, na emissão e modulação dos sons utilizados na comunicação oral ou ainda na realização simultânea de movimentos da cabeça e dos olhos, da laringe e da mão, durante a leitura e a escrita. Para o seu desempenho correcto é necessário especificar e coordenar diversos parâmetros como a duração dos movimentos (através da definição dos seus momentos iniciais e finais) e a intensidade e a velocidade de contracção dos diferentes grupos musculares, sinérgicos e antagónicos, do tronco e das extremidades que conferem expressão a essa actividade. É também imprescindível harmonizá-los com o mundo exterior e com a imagem que o Sistema Nervoso Central organiza da realidade. Uma parte importante destas funções parece caber ao cerebelo.

Perante a escassez de estudos com material humano e a nossa possibilidade de o utilizarmos, afigurou-se-nos vantajoso efectuar a comparação com as duas espécies (Gato e Rato) de que há maior abundância de conhecimentos por serem as mais correntemente usadas em trabalhos de morfologia e

fisiologia. A dificuldade de obtenção e/ou manutenção de outros animais limitou a nossa escolha.

De um modo geral, não discutiremos as semelhanças ou diferenças entre os nossos resultados e muitos dos citados na literatura **(38, 135, 140, 142, 171, 175, 176, 264, 266, 341, 342, 381, 382, 383, 385, 462)**, porque o cálculo das dimensões e das densidades numéricas celulares é profundamente dependente da metodologia empregada, o mesmo acontecendo com as dimensões dos contactos sinápticos **(51, 495, 496, 506)**. Além disso, sendo este trabalho na sua essência, um estudo comparativo entre espécies, a importância dos valores reais absolutos está naturalmente reduzida. Mas a sua validade em termos relativos parece-nos indiscutível, pois as condições de colheita e os passos laboratoriais subsequentes foram, tanto quanto possível, idênticos.

Não devemos, no entanto, ocultar alguns factores que, eventualmente, poderão ter influenciado os nossos resultados.

Em primeiro lugar, o material humano foi obtido em circunstâncias pré e per-operatórias não totalmente reprodutíveis no Gato e no Rato: os fármacos utilizados no tratamento anterior dos doentes e os anestésicos e outras drogas administrados durante as intervenções cirúrgicas podem introduzir modificações nos organitos celulares do SNC como se demonstrou para as vesículas sinápticas e os sinaptoporos após narcose prolongada **(476)**.

Em segundo lugar, os fragmentos de cerebelo humano pertenciam a indivíduos com alteração tumorais da fossa posterior; porque houve o cuidado de os obter em locais afastados das neoplasias, sem sinais visíveis de compressão ou invasão e os resultados foram semelhantes em todas as observações, julgamos ter minimizado os efeitos do factor mecânico associado ao grau de expansão neoplásica.

Em terceiro lugar, as nossas observações não se realizaram em áreas homólogas nas três espécies: estudámos fragmentos provenientes dos hemisférios no Homem e do vermis no Gato e no Rato. Embora de um modo geral se possa considerar o córtex cerebeloso como uma folha única e contínua que quando planificada apresenta uma constituição repetitiva, alguns autores têm levantado o problema das variações arquitectónicas regionais. Genericamente, Lange **(267)** afirma que um córtex se caracteriza não apenas pelos seus tipos neuronais e respectivas conexões, mas também pelas densidades e dimensões celulares. Por estas razões se tem valorizado a existência de mais de um tipo de terminais musgosos **(42)** e de células de Purkinje **(68, 216, 267, 335)**,

com base na respectiva organização interna fina e se têm apontado diferenças nas dimensões e densidades numéricas dos grânulos **(264)** e das células de Purkinje **(264, 385, 386)** e nas densidades numéricas das células de Golgi **(265).** Parece-nos, contudo, que este factor pouco modificou os nossos resultados pois não utilizámos fragmentos provenientes do lobo floculonodular (aquele em que todos os autores - **40, 264, 265, 385, 386** - têm demonstrado as variações mais evidentes) e na camada granular não encontrámos diferenças significativas entre a observação realizada na pirâmide do vermis e as restantes, referentes à parte póstero--superior dos hemisférios; a possível influência sobre as células de Purkinje será analisada adiante.

Finalmente, uma palavra sobre as dificuldades levantadas pelo método de fixação, cuja escolha foi determinada pela impossibilidade de realizar perfusões antes da colheita dos fragmentos de cerebelo humano. Em estudos morfométricos, ainda que comparativos, não apenas as medições e os cálculos, mas todos os passos de tratamento laboratorial devem ser realizados com as melhores técnicas e o máximo rigor. Por estas razões, sendo os fragmentos obtidos por biópsia imersos directamente em ósmio, julgou-se preferível proceder da mesma forma com os animais de experiência e, em todas as circunstâncias, utilizar apenas o material em boas condições.

1. CÉLULAS GRANULARES

Os resultados obtidos no estudo das células granulares do Rato e do Gato adaptam-se à regra proposta por Lange **(266)** segundo a qual existe uma relação entre o aumento do peso do cerebelo dos Mamíferos e a diminuição da densidade numérica dos grânulos. Citando Wirz **(518)** e Mangold-Wirz **(301)** para lembrar o princípio geral de que a evolução dos encéfalos (e das suas partes) progride com as suas dimensões, Lange **(266)** afirma também que aquele foi, provavelmente, o único processo pelo qual o neurópilo pôde aumentar durante a filogénese.

No entanto, o valor por nós encontrado no Homem parece afastar-se daquela norma pois a densidade numérica dos grânulos é ligeiramente maior do que nos outros dois animais estudados, apesar do maior peso do seu cerebelo. A maior densidade numérica das células granulares humanas poderia ser explica-

da se considerássemos o Homem e, eventualmente, todos os Primatas, como uma excepção à regra supracitada, tal como Haug **(173)** propôs para os neurónios do córtex cerebral. De acordo com este autor, a antropogénese acompanhou-se de uma miniaturização dos neurónios cerebrais, possibilitando a coexistência de uma maior densidade neuronal com um maior volume do neurópilo. Os nossos resultados apontam para uma tendência semelhante ao nível da camada granular: encontrámos uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre a densidade numérica e o volume celular, permitindo a presença no cerebelo humano de um número maior de grânulos, sem qualquer redução de volume do neurópilo.

Devemos ainda referir que o desenvolvimento biológico do neurópilo, ao contrário do que Lange **(266)** afirmou, não depende necessariamente do aumento do seu volume mas, na realidade, de um aumento da superfície sináptica por unidade de volume do neurópilo. Este conceito está de acordo com o tipo de evolução filogenética evidenciado pelo sistema sináptico constituído pela articulação entre as fibras musgosas e as células granulares, o qual assume, nas Aves e Mamíferos, a forma de glomérulo e permite a associação de uma superfície sináptica aumentada com um neurópilo reduzido **(115, 285).** O conceito é ainda reforçado pelo facto de os terminais das fibras musgosas, no Homem, apesar de possuirem uma densidade volumétrica menor, apresentarem uma área sináptica total por unidade de volume do neurópilo superior à de outros Vertebrados, como foi demonstrado em relação ao Rato e ao Pombo **(390, 391).**

Uma análise mais detalhada do trabalho de Haug acima referido **(173),** levanta-nos no entanto algumas dúvidas. As suas conclusões são extraídas a partir de uma súmula de resultados obtidos por autores diversos, provavelmente com técnicas diferentes e em áreas corticais cerebrais não homólogas (nem umas nem outras estão expressas). Haug deduz a existência de uma relação exponencial, de sinal negativo, entre a densidade neuronal e o peso do cérebro, mas estabelece uma diferença entre a generalidade dos Mamíferos e os Primatas. Enquanto nos primeiros, a menor densidade neuronal em cérebros maiores seria compensada por um crescimento dos neurónios individuais, em resposta ao crescimento das respectivas árvores dendríticas, nos Primatas, a sua densidade (também decrescente com o aumento de peso) seria maior do que em outros Mamíferos com cérebros de peso idêntico. Segundo dados pessoais não publicados desse autor, esta alta densidade neuronal estaria combinada com um neurópilo maior. Daqui concluiu que os Primatas (e o Homem maximamente) anteciparam

biologicamente o desenvolvimento técnico moderno dos computadores, ao miniaturizarem os pericários dos neurónios, pois os seus corpos celulares mais pequenos possuem árvores dendríticas relativamente maiores.

Apesar das diferenças arquitectónicas regionais (quanto à distribuição mais ou menos compacta das células conforme as lâminas corticais, quanto ao predomínio dos tipos neuronais e suas dimensões e quanto à espessura das próprias lâminas) que dificultam uma avaliação global, mesmo comparativa, diversos estudos quantitativos haviam já demonstrado variações de densidade celular entre espécies e entre áreas do neocórtex do mesmo cérebro **(82, 460, 461, 491).** Por esta razão, os resultados encontrados por Rockel, Hiorns e Powell **(425, 426),** após estudos extremamente minuciosos foram surpreendentes quando desmentiram, pelo menos em parte, todos os anteriores.

Estes autores contaram o número de neurónios presentes numa estreita faixa e através de toda a altura do neocórtex, em zonas funcionais diferentes (áreas 17, motora, sómato-sensorial, frontal, parietal, temporal) e em diversas espécies (Ratinho, Rato, Gato, Macaco, Homem, entre outras). Com excepção da área 17 do córtex visual de alguns Primatas, onde o valor foi aproximadamente 2,5 vezes superior, encontraram sempre o mesmo número absoluto de neurónios e a mesma relação percentual entre células piramidais e granulares, em todas as áreas e em todas as espécies. A partir desta descoberta sugeriram que o número e as proporções dos tipos celulares fundamentais do córtex cerebral se mantiveram constantes durante a evolução dos Mamíferos devido a uma determinação genética precoce.

Admitiram, ainda, que o número de neurónios através da profundidade do córtex não seria estabelecido directamente mas que existiria uma especificação para um grau constante de densidade celular no plano horizontal, ou seja, após projecção sobre a superfície cortical.

A proposta de Haug **(173),** de miniaturização dos neurónios nos Primatas por inversão de sentido no processo de crescimento celular que teria acompanhado o aumento de peso cerebral nos Mamíferos, baseia-se na presunção de que a densidade celular cortical é superior nos representantes daquela Ordem quando comparada com a de outros Mamíferos com cérebros de peso idêntico. Mas, deve referir-se, torna-se difícil sustentar esta tese se se verificar que a densidade varia na razão inversa da espessura do córtex **(426),** grandeza constantemente maior nos Primatas. No entanto, Haug **(174),** em trabalho mais recente, põe em causa o rigor dos resultados apresentados por Rockel e col.

(425, 426) e duvida da possibilidade de se estabelecer uma regra geral para a densidade celular em todos os Mamíferos.

Sem questionar, neste momento, a possibilidade de ocorrência do fenómeno da miniaturização parece-nos de qualquer modo discutível a marcação do seu aparecimento ao nível dos Primatas e a sua generalização a todos os tipos neuronais sem uma análise parcelar mais detalhada.

Quanto ao cerebelo e embora esteja fora do âmbito deste trabalho estabelecer uma regra geral a respeito da antropogénese, é possível afirmar que a ocorrência de alterações morfológicas simultâneas, quer a nível celular, quer do neurópilo, contribuem para o aumento da resolução do sistema aferente fibras musgosas/células granulares, sem qualquer aumento do volume da camada granular.

2. CÉLULAS DE PURKINJE

Independentemente das diferenças nos números absolutos, decorrentes dos métodos histológicos e de medida utilizados, não há concordância entre os autores quanto aos valores relativos das dimensões das células de Purkinje dos Mamíferos. Segundo Parma **(385)**, as células são maiores no Homem do que em outros Mamíferos de peso inferior; Friede **(140)**, por seu turno, concluiu que alguns destes animais, como o Gato e o Cão, por exemplo, possuem células de Purkinje com diâmetros superiores aos das do Homem. O nosso estudo morfométrico parece confirmar a opinião de Parma **(385)**, pois o valor encontrado para o volume médio do pericário das células de Purkinje é maior no Homem do que no Gato e no Rato. Não devemos atribuir o significado destes resultados à eventual influência das variações arquitectónicas regionais, pois no Homem as observações foram efectuadas nos hemisférios cerebelosos (neocerebelo), onde se tem apontado a presença de células de Purkinje menores do que no vermis do paleocerebelo **(264, 385, 386)** (local de colheita do material do Gato e do Rato). A manifestar-se, este factor teria atenuado (e nunca introduzido) diferenças mais evidentes.

Palkovits e col. **(381)** propuseram a existência de uma distribuição muito regular, em grelha hexagonal, dos pericários das células de Purkinje do Gato e postularam uma disposição particular, com um certo grau de imbricamento das árvores dendríticas adjacentes, extremamente alongadas no sentido ântero-posterior e estreitadas no sentido transversal. Este esquema justificou a afirmação do que cada fibra paralela apenas faz sinapse de cinco em cinco árvores que atravessa **(383)** e, embora engenhoso, parece não corresponder à realidade. Foi questionado, nomeadamente por Palay e Chan-Palay **(380)**, em aspectos referentes quer aos corpos celulares, quer às árvores dendríticas. No nosso material, em cortes tangenciais da camada ganglionar, nunca observámos qualquer arranjo geométrico preciso dos pericários.

Confirmando a opinião de Lange **(266)** e de Friede **(140)**, o nosso estudo da camada ganglionar demonstrou que as células de Purkinje estão mais afastadas no Homem (202 µm) do que no Gato (112 µm) e no Rato (53 µm). Devido à sua disposição em lâmina unicelular é fácil a determinação do que Economo designou por "território neuronal", a partir da multiplicação da altura da camada pelo quadrado da distância intercelular média. Na camada ganglionar, o território, ou zona de influência das células de Purkinje é muito mais extenso no Homem ($V \simeq 1.730.000\ \mu m^3$) do que no Gato ($V \simeq 420.000\ \mu m^3$) e no Rato ($V \simeq 90.000\ \mu m^3$), pois ambos os factores são maiores na nossa espécie.

As árvores dendríticas das células de Purkinje, elementos centrais da estrutura geométrica da camada molecular do cerebelo, em conjunto com as fibras de Bergmann que as envolvem, ocupam toda a altura da camada, sem intervalos e sem sobreposições significativas entre si **(115, 380)**. Referimo-nos também aqui ao território ocupado pelas árvores na sua globalidade, pois na intimidade dos seus ramos deixam, naturalmente, espaço para os corpos celulares dos interneurónios e seus prolongamentos e para a passagem das fibras paralelas. A maior distância entre os troncos dendríticos primários, decorrente do afastamento dos corpos celulares, implica necessariamente um aumento das dimensões das árvores dendríticas das células de Purkinje.

No Homem, as células de Purkinje estão pois mais afastadas e possuem árvores dendríticas e pericários mais volumosos. Analisaremos em seguida as consequências destes achados.

3. SINAPSES SOBRE AS CÉLULAS DE PURKINJE

O facto de termos obtido valores muito próximos nas três espécies para a superfície sináptica total e para o número de sinapses por unidade de volume da camada molecular é sugestivo da existência de uma organização do neurópilo basicamente idêntica no Homem, no Gato e no Rato (ver adiante, também, as fibras de Bergmann). Contudo, esta semelhança na organização do neurópilo é acompanhada de algumas diferenças de carácter quantitativo. Na realidade, sendo o volume da árvore dendrítica das células de Purkinje consideravelmente maior no Homem do que no Gato e no Rato (volumes aproximados de 1.800.000, 540.000 e 135.000 μm^3, respectivamente), a superfície sináptica e o número de sinapses por árvore dendrítica de célula de Purkinje são necessariamente superiores na nossa espécie.

Na tentativa de determinação do número de contactos sinápticos estabelecidos pelas fibras paralelas com cada célula de Purkinje (N_P), escolhemos o Gato porque há um número maior de estudos com objectivos idênticos neste animal **(115, 383, 384, 462)** e pelo facto de se conhecer com razoável precisão o volume médio da árvore dendrítica das suas células de Purkinje **(115)**. O valor obtido (cerca de 203.000 sinapses) é muito maior do que os indicados por Smoljaninov **(462)** (cerca de 100.000 sinapses) e por Palkovits e col. **(383, 384)** (segundo estes autores, das 400.000 fibras paralelas que atravessam cada árvore de Purkinje, apenas 80.000 estabelecem contacto sináptico com as suas espinhas dendríticas). É, no entanto, idêntico ao referido por Eccles e col. **(115)** — 209.000 fibras paralelas cruzam e fazem sinapse com cada árvore dendrítica de célula de Purkinje.

Conforme indicámos anteriormente (ver **RESULTADOS**), na determinação de N_V tivemos necessidade de efectuar uma correcção de 36,7%, devido à discrepância existente entre os resultados obtidos para o diâmetro médio dos discos sinápticos quando medidos em cortes ao acaso ou em cortes tangenciais. O processo adoptado, apesar de muito exacto, é pouco prático pela sua morosidade. Permitiu-nos, contudo, comprovar o rigor da proposta mais recente de Mayhew **(315)**, de determinação do número de sinapses por unidade de volume a partir da fórmula $N_V = \frac{N_A}{\overline{B}}$, em que N_A é o número de contactos sinápticos por unidade de área de secção e $\overline{B}$ é o comprimento médio das "linhas" de

contacto medidas nas secções. Da sua aplicação, no Gato, obter-se-ia um valor de N_V = 381 ± 38 sinapses/1.000 μm^3 (praticamente coincidente com o que adoptámos, pois corresponde a uma correcção de 39,6% sobre o valor inicial de 631 ± 61 sinapses/1.000 μm^3) e um valor de N_p de 205.000 sinapses. Após a correcção de 6% preconizada por Palkovits e col. **(383)** o número de sinapses de fibras paralelas por cada célula de Purkinje seria de 195.00 aproximadamente.

Com intuitos meramente comparativos utilizámos a mesma fórmula no cálculo de N_V no Homem (418± 36 sinapses/1.000 μm^3) e no Rato (494 ±34 sinapses/1.000 μm^3), tendo como objectivo a determinação subsequente do número de contactos sinápticos estabelecidos pelas fibras paralelas com cada árvore dendrítica de célula de Purkinje nas duas espécies e que avaliámos em cerca de 700.000 e 60.000, respectivamente.

Fox e col. **(136)** e Palay e Chan-Palay **(380)** concluiram que os processos correntemente empregues na determinação do número de sinapses do cerebelo conduzem a valores inferiores aos reais. Os nossos resultados, baseando-se na contagem directa das sinapses e permitindo a avaliação do seu número por unidade de volume de tecido, apoiam aquelas opiniões e apontam para a utilidade das técnicas morfométricas ultrastruturais em tais cálculos.

O achado de resultados semelhantes nas três espécies quanto ao número de sinapses somáticas por unidade de comprimento de membrana plasmática das células de Purkinje permite um raciocínio idêntico ao anteriormente efectuado para as árvores dendríticas e as sinapses da camada molecular pois o volume dos seus pericários é também maior no Homem do que no Gato e no Rato.

Parece-nos, portanto, de admitir a hipótese de, no Homem o maior número de aferências sinápticas, somáticas e dendríticas, por célula de Purkinje, poder representar a contrapartida morfológica para a resolução aumentada do sistema aferente do córtex cerebeloso humano, a que aludimos atrás. Estes aspectos, juntamente com o facto de o aumento de volume do pericário das células de Purkinje do Homem se acompanhar de um aumento paralelo dos volumes nuclear e nucleolar (não encontrámos modificações estatisticamente significativas das relações núcleo/citoplasma e nucléolo/núcleo), apoiam a opinião de Friede **(140)** de que o volume do corpo celular destes neurónios aumenta em proporção com as dimensões das suas árvores dendríticas. Justificariam

também a diferença no sentido da sua evolução filogenética quando comparado com o das células granulares (aumento *versus* diminuição dos volumes celulares).

Desconhecemos se existe alguma relação entre aquela hipótese e a presença de duas particularidades da camada molecular do cerebelo do Homem: a menor dimensão da extensão média dos contactos sinápticos e a maior percentagem de aferências sinápticas múltiplas por espinha dendrítica das células de Purkinje, quando comparadas com as do Gato e do Rato. De qualquer modo é curioso verificar que, mesmo dentro de uma linha de evolução diferente, se mantêm ainda na vertente aferente das células de Purkinje alguns dos aspectos referidos a propósito da organização da camada granular na nossa espécie — a maior complexidade do neurópilo com miniaturização dos circuitos cerebelosos.

4. CÉLULAS EPITELIAIS DE GOLGI E FIBRAS DE BERGMANN

As células epiteliais de Golgi, situadas na camada ganglionar, constituem um tipo particular de astrócito característico do córtex do cerebelo **(331, 380).** Os seus prolongamentos, as fibras de Bergmann, envolvem quase completamente os dendritos das células de Purkinje e fornecem-lhes uma espécie de bainha **(380).** De resto, o próprio pericário das células de Punkinje é também envolvido por prolongamentos finos e semelhantes a velas originados nos corpos celulares dos astrócitos **(73).**

Para além das funções classicamente atribuídas aos astrócitos **(498)** — suporte mecânico, apoio metabólico aos neurónios, participação na homeostase do meio intercelular durante os mecanismos da transmissão sináptica — alguns autores **(76, 106, 275, 410, 465)** interpretam estas células como um tipo modificado de glia radial. Atribuem-lhe, por isso, um papel fundamental nos complexos mecanismos de migração celular que se verificam durante a ontogénese do cerebelo e envolvem um processo activo de progressão dos grânulos ao longo das fibras de Bergmann com adesão transitória das respectivas membranas **(76, 275, 410, 416, 417, 451, 452, 454).** O alto grau de organização espacial da glia radial, estabelecido muito precocemente, permitir-lhe-ia

mesmo desempenhar um papel neuroembriológico chave **(106).** Assim, à semelhança do proposto em outras áreas do Sistema Nervoso **(456, 457),** De Blas **(95, 96)** sugeriu que as fibras de Bergmann, com a sua disposição em palissada, seriam responsáveis pelo arranjo geométrico dos neurónios e seus prolongamentos e constituiriam o organizador primário da citoarquitectura do córtex do cerebelo. Estas funções, presentes no decurso do desenvolvimento, seriam depois substituídas pelas outras habitualmente imputadas aos astrócitos **(106, 415, 498).**

Por estas razões, afigura-se-nos muito sugestivo o facto de termos encontrado uma distribuição espacial das fibras de Bergmann completamente sobreponível nas três espécies. Embora, como é evidente, não se possam deduzir aquelas funções a partir desta observação anatómica simples, o seu achado adapta-se-lhe perfeitamente — os grânulos originam-se na camada germinativa externa e migram ao longo da camada molecular, atravessam a camada das células de Punkinje e ocupam finalmente a sua posição definitiva na camada granular **(5, 53, 330, 334, 410).** Fazem-no segundo um trajecto mais ou menos rectilíneo e utilizam as fibras de Bergmann como guias. Sendo a densidade celular dos grânulos relativamente próxima no Homem, no Gato e no Rato, parece-nos lógico encontrar uma organização arquitectónica também semelhante das fibras de Bergmann. Na realidade, não encontrámos diferenças significativas do ponto de vista estatístico entre as três espécies nem quanto ao número, perímetro e área dos perfis gliais presentes em amostras iguais do neurópilo da camada molecular, nem quanto às suas densidades de superfície (S_V) e de volume (V_V). Quanto a este último parâmetro (percentagem do volume da camada ocupada pelas fibras de Bergmann) devemos salientar a proximidade entre os valores por nós calculados (24,6% no Homem; 25,0% no Gato; 23,8% no Rato) e os propostos por Eccles e col. **(115)** (cerca de 20%) para o Gato.

No conjunto, os resultados obtidos no estudo das fibras de Bergmann são pois concordantes com os encontrados quer para a organização sináptica da camada molecular (já referidos) quer para as células epiteliais de Golgi.

Quanto a estas últimas, torna-se necessário esclarecer a nossa interpretação dos resultados. Quando determinámos o número de células epiteliais de Golgi por unidade de volume da camada ganglionar, verificámos que a densidade celular era menor no Homem (2.290 células/0,001 mm^3) do que no Gato (2.689 células/0,001 mm^3) e significativamente menor do que no Rato (3.337 células/0,001 mm^3). No entanto, não nos parece ser este o parâmetro

mais indicado para uma apreciação correcta da distribuição destas células porque a altura da camada é diferente nas três espécies e, como sabemos, as fibras de Bergmann projectam-se apenas em sentido ascendente a partir dos corpos das células epiteliais de Golgi. Por esta razão é mais sugestivo o valor encontrado para o número de células por unidade de comprimento da camada, quando se faz a medição em cortes histológicos perpendiculares à superfície. Nestas circunstâncias já não encontrámos diferenças entre as espécies (Homem: 103 células/1.000 µm; Gato: 109 células/1.000 µm; Rato: 123 células/1.000 µm). Mas o parâmetro que, em nossa opinião, melhor se correlaciona com a distribuição idêntica das fibras de Bergmann é o número de células epiteliais de Golgi projectadas sobre a unidade de área da superfície cortical (Homem: 967 células/10^4 μm^2; Gato: 897 células/10^4 μm^2; Rato: 1.053 células/10^4 μm^2). A ausência de quaisquer diferenças significativas entre as espécies merece destaque.

Quanto à relação entre o número de células de Purkinje e o número de células epiteliais de Golgi, ou melhor, quanto ao número de células epiteliais de Golgi existentes por cada célula de Purkinje, não podemos limitar-nos a efectuar as contagens directamente nos cortes histológicos devido à grande diferença nas dimensões dos dois tipos celulares. De facto, os valores obtidos por esse processo (Homem: 24,9; Gato: 14,8; Rato: 7,2 células epiteliais de Golgi por cada célula de Purkinje) afastam-se muito da realidade. Em face da disposição das células de Purkinje na camada ganglionar, distribuídas numa lâmina unicelular, pareceu-nos mais correcto o cálculo adoptado a partir do produto de N_V (número de células epiteliais de Golgi por unidade de volume da camada) pelo volume da camada ganglionar associada a cada célula de Purkinje (resultante do produto dos valores da altura média da camada ganglionar e do quadrado da distância intercelular média). Os valores assim encontrados (Homem: 3.946; Gato: 1.136; Rato: 296 células epiteliais de Golgi por cada célula de Purkinje) estão de acordo com as diferenças existentes entre as três espécies quer nos volumes dos pericários das células de Purkinje quer nos volumes das respectivas árvores dendríticas. Mas o facto mais notável é a existência de uma correlação positiva altamente significativa ($r = 0,9996$; $p < 0,001$) entre aqueles valores e os números de sinapses presentes sobre os dendritos das células de Purkinje, sugerindo que o apoio metabólico dispensado pelas células epiteliais de Golgi às células eferentes do córtex cerebeloso está fundamentalmente correlacionado com a sua actividade sináptica.

5. CÉLULAS DE GOLGI, CÉLULAS ESTRELADAS E CÉLULAS EM CESTO

A análise dos resultados obtidos no estudo dos interneurónios do cerebelo foi orientada em dois sentidos diferentes: por um lado, comparámos, dentro de cada espécie, os três tipos de interneurónios com o objectivo de esclarecer a existência de eventuais diferenças especialmente entre as células estreladas e os cestos; por outro, investigámos, para cada tipo celular, as variações entre as espécies, procurando estabelecer padrões de modificação comuns aos três grupos neuronais.

a) Comparação entre os tipos celulares

O primeiro objectivo justifica-se pelo facto de existir grande controvérsia na distinção entre os interneurónios da camada molecular do cerebelo (ver **INTRODUÇÃO**).

Para qualquer dos parâmetros analisados, os nossos resultados confirmaram os dados comuns na literatura sobre as diferenças quantitativas entre os interneurónios da camada granular e os da camada molecular: as células de Golgi distinguem-se facilmente das células estreladas e dos cestos em qualquer das três espécies, porque apresentam volumes nucleares e celulares maiores, possuem menor número de sinapses somáticas e porque é menor a sua densidade numérica.

A comparação entre as células estreladas e os cestos, por seu turno, revelou sempre diferenças pouco acentuadas e, quando presentes, essas diferenças não se apresentaram de forma sistemática, isto é, habitualmente não tinham o mesmo sentido em mais de uma espécie:

- Quanto aos volumes nucleares e celulares apenas no Rato encontrámos diferenças significativas, sendo os cestos maiores que as estreladas; no Gato os valores eram praticamente sobreponíveis e no Homem as diferenças não tinham significado estatístico. Devemos assinalar, no entanto, que a razão entre o perímetro e o maior diâmetro celular era nas três espécies, maior nas células em cesto do que nas estreladas. Embora estas diferenças não sejam estatisticamente significativas, estão de acordo com a impressão subjectiva

colhida nas observações histológicas simples e corroboram a descrição habitual dos livros de texto: as células em cesto são mais fusiformes e as estreladas mais globosas.

- Quanto à constituição dos organitos celulares não encontrámos qualquer diferença do ponto de vista estatístico entre os dois tipos de neurónios, excepção feita ao V_V das mitocôndrias no Homem e ao V_V do nucléolo no Gato, sendo para nós desconhecido o significado das variações destes parâmetros.

- Quanto ao número de sinapses por unidade de comprimento de membrana plasmática, as diferenças encontradas não eram significativas, embora o seu valor fosse mais elevado nos cestos do que nas estreladas, em cada uma das três espécies.

- Quanto às densidades celulares também não encontrámos diferenças significativas entre o número de cestos por unidade de volume de camada molecular (medições efectuadas no terço profundo) e o número de células estreladas por unidade de volume da mesma camada (medições efectuadas nos dois terços superficiais). Este achado contraria a impressão, colhida da simples observação histológica, da existência de uma densidade neuronal mais elevada no terço profundo e deve-se à presença de células gliais em grande número nesta zona da camada molecular. De facto, das células presentes no terço profundo da camada molecular, os cestos são apenas 41,6% no Homem, 46,6% no Gato e 48,0% no Rato, enquanto das células presentes nos dois terços superficiais, as estreladas são 66,8% no Homem, 76,3% no Gato e 82,2% no Rato.

As nossas observações baseadas apenas em aspectos morfológicos dos pericários em cortes semi-finos e ultra-finos preparados para microscopia electrónica não são as mais adequadas para separar os cestos das células estreladas. A afinidade entre os dois grupos de interneurónios é indiscutível e encontra justificação na semelhança de desenvolvimento ontogenético **(5, 8, 9, 412, 414)**. Apesar de não termos encontrado diferenças significativas continuamos a pensar, no entanto, que a sua distinção se justifica por três ordens de razões:

• Morfológicas — embora em ambos os casos as ramificações terminais dos axónios façam sinapse sobre as células de Purkinje, a distribuição das estreladas é predominantemente dendrítica e a dos cestos é predominantemente somática e peri-axonal **(216, 281, 331, 380, 450)**.

. Fisiológicas — em consequência das diferenças morfológicas mencionadas é também diferente a sua função: as células estreladas actuam sobretudo no domínio espacial das árvores dendríticas das células de Purkinje e os cestos actuam sobretudo no domínio temporal das suas frequências de descarga **(281, 450).** Deve acrescentar-se que em consequência da organização do córtex cerebeloso (correspondência entre o nível das fibras paralelas e o dos seus grânulos de origem) e do desigual desenvolvimento das árvores dendríticas dos interneurónios da camada molecular, não é a mesma a origem da informação predominante que recebem através da articulação fibras musgosas/grânulos/fibras paralelas (aferências espinais *versus* corticopontinas - **7, 8).**

. Bioquímicas — as células estreladas utilizam a taurina e os cestos utilizam o GABA como transmissores sinápticos **(23, 75, 137, 195, 338, 364, 365, 368).**

Ao contrário do que seria de supôr, Rakic não subscreve claramente a tese do tipo celular único, apesar de esta ter passado a aparecer com mais frequência na literatura após a publicação de um trabalho seu **(411)** e de, aparentemente, ser corroborada pelas suas conclusões.

Parece-nos, por isso, importante expôr a sua opinião sobre o assunto. De facto, muito embora tenha verificado qua as formas das árvores dendríticas dos interneurónios da camada molecular se dispõem segundo um padrão de variação contínuo, desde a profundidade até à superfície, não se mostrou favorável à sua identificação em conjunto, pois para a sua definição de um tipo neuronal entende dever valorizar-se não apenas a forma dos pericários e das respectivas árvores dendríticas, mas sobretudo o ambiente em que se desenvolvem e os tipos de contactos sinápticos que estabelecem (Rakic, comunicação pessoal).

b) Comparação entre as espécies

O segundo objectivo retoma o estudo comparativo entre o Homem, o Gato e o Rato de cada um dos interneurónios do córtex do cerebelo considerado individualmente, mas sempre com a perspectiva da análise da sua variação em conjunto.

Quanto aos volumes nucleares, não encontrámos um padrão de modificação comum aos três tipos neuronais: nas células de Golgi obtivemos no Homem valores médios próximos dos do Rato e maiores do que os do Gato; nas células em cesto obtivemos no Homem valores médios menores do que no Rato e idênticos aos do Gato e nas células estreladas obtivemos no Homem valores médios semelhantes aos do Rato e menores do que os do Gato.

Para qualquer dos interneurónios não encontrámos diferenças significativas entre o Homem, o Gato e o Rato nas percentagens dos volumes dos corpos celulares ocupados pelo núcleo e pelo citoplasma. No entanto, a proporção entre as duas partes não era exactamente a mesma em cada espécie e teve como consequência uma atenuação das diferenças nos volumes totais dos pericários em relação às diferenças nucleares já referidas.

Assim, a única diferença significativa encontrada foi a referente aos cestos, menores no Homem do que no Rato. Além de não terem qualquer valor estatístico, as restantes diferenças interespecíficas revelaram-se muito incaracterísticas, porque enquanto os volumes médios obtidos no Homem para as células de Golgi e para os cestos foram menores do que os do Rato e maiores do que os do Gato, os das células estreladas foram menores do que os do Gato e idênticos aos do Rato.

Para os volumes dos pericários dos interneurónios do córtex do cerebelo não nos parece portanto possível estabelecer uma regra de variação de algum modo associada com os volumes cerebrais ou cerebelosos das espécies ou com a sua posição relativa na escala filogenética, à semelhança das propostas atrás para os grânulos e para as células de Purkinje. Não é sequer possível estabelecer uma norma para os interneurónios da camada granular (células de Golgi), por oposição aos da molecular, porque o comportamento das células estreladas e dos cestos não é idêntico. Do mesmo modo não é possível fazer a divisão entre macro e microneurónios porque as células de Golgi não se comportam como as de Pukinje e, obviamente, as estreladas e os cestos não permitem qualquer paralelismo entre si e com os grânulos.

Também o estudo do número de sinapses somáticas por unidade de comprimento de membrana celular de cada um dos interneurónios revelou diferenças discretas entre o Homem, o Gato e o Rato. Além de não terem significado estatístico, as variações entre as espécies não foram homogéneas: células de Golgi com menos sinapses no Homem do que no Gato e mais do que

no Rato; células estreladas e cestos com menos sinapses no Homem do que no Gato e no Rato.

Em face das dificuldades expostas na interpretação dos resultados obtidos no estudo dos interneurónios, procurámos conhecer com mais pormenor o significado biológico geralmente atribuído pelos investigadores às dimensões dos núcleos e dos corpos celulares dos neurónios. A referência a estes parâmetros é frequente em trabalhos de índole muito diversa, desde as descrições morfológicas simples em uma espécie apenas ou em várias espécies, habitualmente acompanhadas neste caso de considerações de carácter filogenético, até às análises em termos comparativos com grupos testemunha de múltiplas situações experimentais ou patológicas. No entanto raramente se encontram quaisquer conclusões para além das meramente factuais. Na realidade, desde os trabalhos de Bok **(29, 30)**, o tema não voltou a ser abordado com grande profundidade.

Bok **(29)** mediu todos os neurónios das camadas II e III presentes em determinada área do córtex temporal, de material humano corado pelo método de Nissl e verificou que nas 247 células observadas os volumes nucleares são proporcionais às potências de 2/3 dos respectivos volumes celulares. Por outras palavras: a superfície das células nervosas é proporcional ao volume dos seus núcleos. O mesmo autor deduziu ainda que os volumes dos pericários dos neurónios corticais são proporcionais aos quadrados dos volumes nucleares.

A relação entre a superfície celular e o volume nuclear contrasta com a relação existente em quase todos os outros tipos de células da economia, onde o volume celular e não a superfície, varia proporcionalmente ao volume nuclear. Partindo do princípio de que a capacidade funcional de todas as células é proporcional as respectivo volume nuclear, Bok **(29, 30)** concluiu que enquanto nos restantes tipos celulares as funções estão disseminadas por todo o protoplasma, nas células nervosas a parte mais importante da actividade específica tem localização superficial, com destaque para a recepção sináptica dos estímulos, a sua condução e, eventualmente, a sua produção (embora tenha reconhecido a existência de funções metabólicas e enzimáticas distribuídas no corpo celular).

O significado biológico da regra de proporção entre o volume do pericário e o quadrado do volume nuclear afigurou-se mais obscuro para Bok **(29)**. No entanto, a resposta poderá encontrar-se também nos seus trabalhos. De facto, quando este investigador analisou as características dos prolongamentos dendríticos dos neurónios corticais (as observações foram efectuadas, neste

caso, no córtex do Gato, corado pelo método de Golgi-Cox) concluiu que o raio da árvore dendrítica é proporcional à superfície do corpo celular, ou seja, ao volume nuclear e o quadrado do raio da árvore dendrítica é proporcional ao comprimento total dos seus dendritos.

Sendo o número de sinapses dendríticas proporcional ao comprimento total dos dendritos da árvore, pode deduzir-se, embora Bok não o tenha feito expressamente, que o volume celular é proporcional ao número de sinapses dendríticas.

Em resumo: os volumes celular e nuclear dos neurónios são interdependentes (o primeiro é proporcional ao quadrado do segundo) e obedecem também a outras regras que condicionam a sua variação:

- O volume nuclear é proporcional à superfície celular e ao raio da árvore dendrítica.

- O volume celular é proporcional ao comprimento total dos ramos dendríticos e ao número de sinapse dendríticas.

Após a formulação das suas regras gerais sobre a morfologia dos neurónios do córtex cerebral, Bok **(29)** investigou a existência de eventuais diferenças nas dimensões das células nervosas em animais pertencentes a espécies próximas, mas com tamanhos corporais diferentes. Escolheu zonas corticais homólogas (área j' descrita por Droogleever) de quatro Roedores e encontrou células relativamente pequenas no Ratinho e no Rato (os seus valores eram praticamente sobreponíveis) e células relativamente grandes no Murganho (cerca de três vezes maiores do que as daqueles) e no Coelho (cerca de 10% maiores do que as deste último). As células observadas no Homem (médias de três campos arquitectónicos diferentes: áreas estriada, temporal superior posterior e pré-central/gigantopiramidal) tinham dimensões intermédias entre as do Rato e as do Murganho.

Estes resultados levaram Bok **(29)** a concluir que não existe um aumento regular das dimensões dos neurónios corticais com o aumento do tamanho corporal: o espectro de variação dos volumes médios das células é muito mais estreito, embora se verifiquem aumentos ou diminuições abruptos nas diferentes espécies. A justificação proposta para este facto é a existência de mais de um grupo de células com dimensões diferentes, dependendo a variação interespecífica das médias finais obtidas, da riqueza em células de um ou outro grupo. As células grandes teriam volumes nucleares 2,5 vezes maiores do que as células pequenas. No Ratinho e no Rato há predomínio de células pequenas;

no Coelho e no Murganho há predomónio de células grandes; nas diferentes áreas estudadas no Homem há associações variáveis dos dois tipos, com aparecimento de dois picos de maior frequência em volta dos valores correspondentes às células grandes e às células pequenas.

Os trabalhos de Bok **(29)** merecem-nos algumas considerações críticas:

- Os resultados respeitantes às relações volumétricas entre os núcleos e os corpos celulares dos neurónios referem-se à observação de uma área restrita de um único corte histológico do córtex cerebral de uma única espécie (Homem).

- Os resultados respeitantes às árvores dendríticas referem-se à observação de oito células apenas de uma única espécie também (Gato).

- Os resultados de índole comparativa referem-se a observações de um único animal de cada espécie e não há garantias de homologia entre a área observada nos quatro Roedores e qualquer das três áreas estudadas na espécie humana.

- Finalmente, consideraram-se os neurónios observados como um todo homogéneo e nunca houve a preocupação de fazer uma análise por tipos celulares.

Perante limitações tão sérias, afigura-se-nos muito discutível a possibilidade de extrair conclusões com segurança razoável. Parece-nos pois continuar sem resposta a pergunta colocada por Bok **(29)** no início do seu livro ("Qual o significado biológico das complexas variações de tamanho dos neurónios?") e manter-se actual a sua afirmação quanto à inexistência de teorias sobre as relações entre o tamanho dos neurónios e a sua função.

De facto, tem-se prestado mais atenção aos parâmetros morfológicos (dimensões dos núcleos, pericários, dendritos) e sua interdependência. Estes dados são necessariamente importantes porque a síntese proteica que suporta o metabolismo de todo o neurónio, prolongamentos incluídos, se realiza ao nível do corpo celular e depende da actividade nuclear. Mas algumas características funcionais, como a frequência de descarga, por exemplo, podem ter também influência nas dimensões dos neurónios. Estas serão com grande probabilidade governadas multifactorialmente, pela intervenção de factores genéticos próprios de cada espécie e de cada indivíduo e de factores epigenéticos, como o ambiente local de desenvolvimento das células e o tipo de inervação aferente e eferente por elas estabelecido.

Para terminar a análise comparativa dos interneurónios do cerebelo resta-nos fazer uma referência às densidades celulares:

As células de Golgi existem no Homem em menor número por unidade de volume da camada granular do que no Gato e neste em menor número do que no Rato, sendo ambas as diferenças estatisticamente significativas. Também a densidade das células estreladas é significativamente menor no Homem do que no Gato e neste menor do que no Rato. Os resultados obtidos no estudo dos cestos, apesar de não terem revelado diferenças significativas entre as três espécies, apontam ainda para uma seriação dos valores idêntica à dos outros interneurónios: Homem < Gato < Rato.

Devemos portanto realçar o facto de apenas no estudo das densidades celulares termos encontrado um padrão de variação constante nas três espécies pois foi possível demonstrar a sua diminuição sistemática com o aumento do volume dos cerebelos.

Tendo procedido simultaneamente à contagem do número de células gliais por unidade de volume da camada molecular, merece referência o achado de valores praticamente coincidentes no Homem, no Gato e no Rato, tanto no terço profundo como nos dois terços superficiais (a densidade glial daquela zona é cerca de três vezes superior à desta), porque estão de acordo com a semelhança dos resultados anteriormente obtidos na análise das fibras de Bergmann e das sinapses da mesma camada nas três espécies.

*

* *

Durante muito tempo toda a tónica sobre a fisiologia do cerebelo foi posta no córtex e no seu funcionamento semelhante a um computador. As diferenças entre o SNC e a maioria dos processadores de informação são, no entanto, profundas **(400).**

No Sistema Nervoso, a organização em paralelo contempla a eventualidade de uma falência de um número elevado de elementos passar despercebida durante longos períodos — o preço da menor eficácia e da baixa resistência às lesões é pago com o enorme número de unidades requerido na sua função. Nos computadores, a economia no número de unidades foi conseguida à custa de uma organização em série, mas esta obriga a dispôr de cadeias funcionais

muito extensas, com implicações no tempo total de processamente de informação e exige uma alta eficiência dos respectivos elementos, porque uma falha de um deles determina a perturbação do todo o conjunto.

Apesar destas diferenças na organização e no modo de operação, mas porque persistiu a tentativa de encontrar uma analogia com os computadores, acentuou-se o príncipio da miniaturização como conceito associado à noção de eficácia no Sistema Nervoso. Tal como se ilustrou em variados exemplos do mundo biológico, a Natureza também se teria empenhado no encéfalo no sentido da poupança dos elementos — realizar mais com menos células e mais pequenas seria o segredo da superioridade. Por aqui se ficaria sem mais explicações este vago paralelismo com as "máquinas inteligentes" cujas capacidades têm aumentado continuamente apesar da diminuição das suas dimensões.

Influenciados por esta ideia e baseados nas diferenças quantitativas encontradas, também nós, em trabalhos anteriores **(392, 432, 433)**, interpretámos o aperfeiçoamento do cerebelo do Homem em relação ao dos outros Mamíferos como uma consequência de dois fenómenos fundamentais:

- **Uma miniaturização da vertente aferente,** bem caracterizada nas modificações dos terminais musgosos (mais pequenos, mais ramificados e com mais áreas activas - **390, 391**) e dos grânulos (mais numerosos e mais pequenos, sem prejuízo do neurópilo ou sem necessidade de aumento da camada granular - **392, 432**) e, inversamente,

- **Um aumento das dimensões dos neurónios da vertente eferente,** expressa no maior volume do corpo celular e da árvore dendrítica das células de Purkinje **(432, 433).**

A nossa perspectiva é hoje muito diferente.

Mas, será possível entender de uma forma global todos os resultados expostos neste estudo?

Esta pergunta envolve problemas muito gerais e de muito difícil resolução que devem figurar no horizonte das nossas preocupações, mas não podem encontrar resposta cabal num trabalho tão limitado nos objectivos e nos meios utilizados.

Pensamos que isso acontecerá apenas quando forem melhor conhecidos os mecanismos que governam a evolução do Sistema Nervoso dos Vertebrados. Esses mecanismos deverão naturalmente obedecer às leis da evolução em geral e integrar-se numa teoria "completa" do cerebelo, que exponha de forma compreensiva o seu desenvolvimento, morfologia e função.

Mantendo como preocupação dominante a questão atrás colocada e na tentativa de contribuir de algum modo para o seu esclarecimento abordaremos em seguida a teoria da evolução, a evolução do Sistema Nervoso e a fisiologia do cerebelo. Em capítulo separado apresentaremos algumas considerações finais.

II — DA TEORIA DA EVOLUÇÃO

A variedade do mundo vivo é um facto tão intuitivamente óbvio para o leigo como para o biólogo. No entanto, na diversidade avulta uma evidente manifestação de ordem. Esta é a base de um sistema taxonómico hierárquico e o reflexo de um fenómeno designado por macroevolução **(300).** A macroevolução refere-se à origem e extinção diferenciais dos *taxa* e à origem de expressões fenotípicas novas. Os dois aspectos estão interligados; a relação é flagrante quando o aparecimento súbito de um carácter novo no registo fóssil impõe a consideração de uma linhagem particular.

Ao reconhecer a variação dentro das espécies, Darwin **(91)** elaborou uma tese contemplando a possibilidade de alguns indivíduos estarem melhor adaptados aos seus ambientes e de terem, em consequência, maiores probabilidades de sobreviver e reproduzir-se com êxito, quando comparados com os seus semelhantes. Assim surgiu a teoria clássica da evolução por selecção natural.

Na opinião do próprio Darwin **(92),** todo o seu trabalho em Biologia teve dois objectivos dominantes: estabelecer o facto da evolução ("todos os organismos descendem de uma ou algumas poucas formas ancestrais simples") e propôr a selecção natural como o seu mecanismo fundamental ("a causa principal da mudança evolutiva foi a selecção natural de variações não adaptativas na sua origem").

A teoria assenta em três postulados básicos necessários e suficientes para a evolução por selecção natural: os princípios da variação, da hereditariedade e do sucesso reprodutivo diferencial. Para os darwinistas, a selecção natural representa a força directora primária da mudança evolutiva, porque escolhe os fenótipos mais adequados pela preservação diferencial, geração após geração, dos organismos mais adaptados a partir de um conjunto de variantes surgidas ao acaso e fornecedoras do material de base, mas nunca da direcção da mudança. A selecção natural é criadora: constroi a adaptação passo a passo.

Como afirma Gould **(157)**, a criatividade da selecção natural tem prerrequisitos e consequências importantes que fazem parte do corpo teórico do darwinismo. Muito abreviadamente cita três características impostas à natureza da variação genética: abundância, alcance limitado e ausência de direcção:

- abundância, porque a selecção natural não faz nada directamente e necessita de muito material de base.

- alcance limitado, porque se as novas espécies se originassem subitamente, os organismos adaptados formavam-se pelo próprio processo de variação e a selecção desempenhava somente o papel negativo de executora dos inadaptados (as propostas teóricas de "evolução por saltos" foram sempre consideradas basicamente antidarwinianas).

- ausência de direcção, porque se os ambientes novos e diferentes pudessem produzir a variação adaptativa hereditária, a criatividade residia no próprio processo de variação e, também neste caso, a selecção apenas eliminava os não adaptados (o lamarckismo é uma teoria antidarwiniana porque advoga a variação dirigida — os organismos sentem necessidades novas perante um ambiente diferente, adaptam os seus corpos de acordo com as carências percebidas e passam directamente as modificações à descendência).

Dois postulados adicionais, geralmente considerados parte da doutrina de Darwin, estão intimamente relacioanados com a afirmação da criatividade, mas não são prerrequisitos absolutos ou consequências dedutivas necessárias: o gradualismo e o programa adaptacionista **(157)**.

O gradualismo, com raízes muito profundas no pensamento filosófico ocidental pois antecedeu a própria noção de selecção natural, impõe a existência de uma longa cadeia de fenótipos intermédios. As críticas ao gradualismo não

são essencialmente opostas à teoria da selecção natural. Não estão por isso dirigidas contra o cerne da teoria de Darwin, mas contra um aspecto subsidiário, embora importante, da sua visão do mundo — um aspecto que ele associou sistematicamente com a selecção natural, como na famosa passagem: "Se se pudesse demonstrar que qualquer órgão complexo podia existir sem ter sido formado por numerosas modificações, sucessivas e discretas, a minha teoria desmoronar-se-ia completamente" **(91).**

O postulado da adaptação foi acrescentado por Darwin para explicar a mecânica dos fenómenos da reprodução e sobrevivência diferenciais: a selecção ao supervisar, geração após geração, a incorporação contínua de variações favoráveis em formas alteradas, torna-se criativa e a mudança evolucionária é forçosamente adaptativa na sua essência.

No entanto, se a evolução se verificar por saltos ou se a direcção da variação for conduzida por ímpetos gerados internamente, o gradualismo e a adaptação não serão atributos necessários da mudança evolutiva. Na realidade, como lembra Gould **(157)**, se a maioria das modificações evolutivas se processar de um modo mais episódico do que delicadamente contínuo e incluir componentes não adaptativas importantes, como características primárias canalizadoras ou orientadoras da direcção da mudança, então habitamos um ambiente diferente do imaginado por Darwin.

Voltaremos a abordar ambos os temas mais adiante.

A selecção opera através do sucesso reprodutivo diferencial de organismos individuais. É a luta pela sobrevivência, na terminologia de Darwin. A selecção é mais uma interacção entre indivíduos e não há leis de ordem superior na Natureza ou princípios reguladores do "bem" das espécies ou dos ecossistemas. Se as espécies sobrevivem mais tempo, ou se os ecossistemas se apresentam equilibrados e em harmonia, essas características originam-se como efeitos laterais da selecção entre os indivíduos pelo sucesso reprodutivo. Darwin desenvolveu a sua teoria da selecção natural pela transferência para a Natureza do argumento económico básico de Adam Smith (*laissez-faire*). Esta abordagem centrada apenas nos organismos individuais conduziu a uma perspectiva reducionista dos processos de âmbito mais vasto, ou macroevolucionários **(157).**

O ponto mais vulnerável na argumentação de Darwin era a ausência de qualquer teoria genética adequada, capaz de fornecer um mecanismo satisfatório para a origem das variações sobre as quais a selecção pudesse actuar posteriormente. Em genética, Darwin adoptou mesmo conceitos de tipo lamarckiano: durante as suas vidas os organismos, induzidos pelo ambiente, adquirem determinadas características que de algum modo se transmitem e influenciam a natureza dos seus descendentes.

O primeiro avanço importante após Darwin foi conseguido por August Weismann ao defender a independência da linha germinal em relação à somática. Esta opinião viria a reforçar a teoria de Darwin pois reconhecia na selecção natural o único processo capaz de conduzir a adaptação evolutiva.

O passo seguinte foi a redescoberta das leis de Mendel e a formulação da teoria cromossómica da hereditariedade, apesar de o seu impacto inicial com a biologia evolutiva ter gerado grande controvérsia e de os primeiros mendelianos serem antidarwinistas.

De facto, no princípio do século, havia uma oposição flagrante entre os representantes das duas escolas. Os darwinistas negavam as aquisições da genética e mantinham-se ligados a posições neolamarckianas, admitindo a transmissibilidade dos caracteres adquiridos. Interpretavam as mutações como desvios patológicos destinados à eliminação precoce pela selecção e consideravam a variação contínua como a base da evolução. Os geneticistas viam nas leis da hereditariedade a chave para a compreensão correcta dos fenómenos evolutivos. Hostilizavam a selecção natural e defendiam a possibilidade da especiação por saltos, mas dos instrumentos conceptuais disponíveis apenas usaram a mutação. Na realidade, exageraram a importância das mutações e identificaram-nas com a origem de novas espécies pois era difícil resistir à tentação de ver num mecanismo com resultados tão espectaculares o modo através do qual elas se formavam. A selecção natural era tida, no máximo, como a força eliminadora das mutações nocivas.

Os geneticistas atribuíam pouco valor aos trabalhos de tipo populacional porque consideravam irrelevantes do ponto de vista evolutivo as variações contínuas estudadas pelos seus adversários: não se preocuparam em definir os mecanismos de difusão dos caracteres vantajosos nas populações e refutaram a determinação genética da variabilidade contínua. Habituados a analisar características descontínuas, obtidas no estado homozigótico das chamadas raças puras e as mais adequadas ao seu tipo de estudos, tiveram muitas dificuldades

para explicar as pequenas variações quantitativas, que constituem grande parte das diferenças no interior das espécies, pois tinham a tendência para as considerar como não transmissíveis geneticamente.

O contributo mendeliano para o evolucionismo, permitindo o ressurgimento da doutrina de Darwin, iniciou-se nos finais dos anos 20 mas só cristalizou por volta de 1950. Ao comemorar o centenário da *Origem das Espécies*, em 1959, celebrou-se a Síntese Moderna como o triunfo do darwinismo sobre as outras teorias da evolução (interpretações finalistas, mutacionistas e neolamarckistas).

Julian Huxley definiu a Síntese Moderna, ou neodarwinismo, como a integração dos diversos ramos da Biologia sobre uma base darwiniana. Ela resultou da síntese dos conhecimentos sobre os mecanismos da evolução fundamentalmente obtidos em três disciplinas diferentes: a Genética, a Sistemática e a Paleontologia. A teoria neodarwiniana repousa, como a teoria original de Darwin, no princípio da selecção natural como causa da evolução das espécies. Mas difere da teoria de Darwin em dois aspectos: por uma lado rejeitou o princípio lamarckiano da hereditariedade dos caracteres adquiridos pela utilização dos órgãos; por outro, aceitou que as variações sobre as quais actua a selecção natural são hereditárias segundo as leis de Mendel.

A síntese ocorreu em dois níveis **(157)**:

. No programa de investigação mendeliana, ao mergulhar nas tradições da História Natural (foi reconhecida a importância das micromutações e a sua correspondência com a variação darwiniana e, deste modo, a genética populacional forneceu uma mecânica quantitativa para a mudança evolutiva);

. No âmbito das disciplinas clássicas das Ciências da Natureza ou delas derivadas (Zoologia, Morfologia, Embriologia, Botânica, Paleontologia, Sistemática, Biogeografia), pela sua integração no núcleo darwiniano, ou pelo menos com ele tornadas consistentes.

A Síntese assenta em milhares de artigos científicos e em apreciável número de livros fundamentais e demorou mais de duas décadas até tomar a sua forma definitiva **(126)**. Mas ao longo dos anos 40 e 50 a selecção natural e a adaptação passaram a ocupar o lugar de factores proeminentes da evolução e mesmo as pequenas diferenças entre as espécies foram interpretadas como adaptativas.

É sempre difícil e arriscado resumir uma doutrina de tão vasto alcance, mas pode aceitar-se a mensagem fundamental seguinte, enunciada

mais ou menos nestes termos por Ernst Mayr **(318)**: a designação "síntese evolutiva" foi introduzida por Huxley no seu livro *Evolution, the Modern Synthesis (1942)* para realçar a aceitação geral de duas conclusões — a evolução gradual das espécies pode ser explicada por meio do aparecimento de pequenas mudanças genéticas aleatórias (mutações) e da sua escolha pela selecção natural e, por outro lado, todos os fenómenos evolutivos, incluindo a macroevolução (transições estruturais importantes) e a especiação (acto do nascimento das espécies) são explicáveis por esses mesmos mecanismos genéticos. Ainda segundo Mayr **(318)**, a Síntese consagra essencialmente dois aspectos: a teoria de mudança genética (a evolução é geralmente lenta, persistente, gradual e contínua e desenrola-se em duas fases: variação ao acaso, geradora do material de base e selecção natural, actuando como força directora) e a extrapolação da mesma teoria a todos os aspectos da evolução, incluindo os macroevolucionários. Deste modo e segundo Gould **(157)** se restabeleceram as duas afirmações centrais do darwinismo — a primeira, com o seu ênfase no gradualismo, pequena variação e selecção natural, representa o argumento da criatividade; a segunda dá corpo ao princípio reducionista.

Para os defensores da Síntese, os seres vivos estão adaptados aos meios respectivos graças a órgãos e funções fisiológicas ou bioquímicas próprias e os dispositivos adaptativos são hereditários e característicos da espécie, isto é, são determinados por uma colecção de genes particulares. A mudança genética decorre da produção constante nas populações de modificações acidentais do património hereditário (mutações). Em geral, as mutações têm um efeito desastroso; algumas, contudo, têm um efeito favorável e permitem ao seu portador viver melhor, durante mais tempo e com maior êxito reprodutivo. Os seus descendentes serão mais numerosos e as populações da espécie tenderão a ser constituídas apenas por indivíduos possuidores das variedades genéticas vantajosas. A sobrevida diferencial das mutações favoráveis e desfavoráveis é o resultado da actividade da selecção natural. Graças a esta escolha, as populações tendem a estar optimamente adaptadas ao seu meio e as espécies tendem a inserir-se, cada uma, num nicho ecológico próprio. Para Dobzhansky **(104)**, a enorme diversidade de organismos vivos pode ser correlacionada com a imensa variedade dos ambientes e dos nichos ecológicos existentes na Terra. Nesta perspectiva, se as condições do meio se alteram, as espécies alteram-se também pela substituição progressiva dos caracteres genéticos iniciais, próprios da

espécie, por caracteres genéticos diferentes (genes mutados) melhor adaptados às condições actuais. Assim, no quadro teórico da Síntese, o nascimento de espécie novas é apenas a modificação progressiva da composição genética das populações e a macroevolução (a aparição gradual de espécies cada vez mais diferenciadas pelos seus caracteres genéticos) não faz senão traduzir essa modificação progressiva da composição genética das populações, adaptando novas espécies a toda uma gama de nichos ecológicos distintos mas vizinhos **(126).** Ainda segundo Dobzhansky **(104),** cada espécie ocupa um pico adaptativo, no sentido em que ela se caracteriza pela colecção de genes mais adequados ao seu meio próprio (nicho ecológico) e a natureza hierárquica da classificação das espécies reflecte a gama dos picos adaptativos.

A mesma teoria de mudança genética (mutações seguidas de escolha pela selecção natural) explica, por uma lado, a transformação progressiva de uma espécie ancestral numa espécie nova, adaptada a um meio novo e, por outro, a aparição de espécies cada vez mais diferenciadas, formando categorias taxonómicas de grau cada vez mais elevado **(126).** A Síntese é uma explicação elegante, simples e extremamente reducionista na sua essência, pois resume todos os aspectos da evolução aos encontrados nas populações de drosófilas estudadas em laboratório. De facto, neste contexto, a modificação das frequências génicas em populações locais é um bom modelo para todos os processos evolutivos e a macroevolução não passa de uma microevolução em larga escala — se as borboletas negras conseguiram destronar as brancas após um século de poluição industrial, então os Répteis podem transformar-se em Aves em alguns milhões de anos, pela soma lenta e sequencial de inúmeras alterações. A macroevolução é apenas uma microevolução sustentada durante um dilatado período geológico.

Durantes os três últimos decénios toda uma série de factos novos não cessou de pôr em causa os próprios fundamentos da teoria sintética. Existe hoje uma grande variedade de concepções entre os especialistas da evolução e mesmo na perspectiva neodarwiniana não há consenso. Recentemente alguns autores começaram a interrogar-se sobre a necessidade de reformular a teoria da evolução, como o demonstram os artigos do paleontologista S.J. Gould **(155)** ou dos biólogos Stebbins e Ayala **(473).**

As contradições e as dificuldades acumularam-se quer em Genética, quer em biologia da Especiação, quer em Paleontologia, precisamente as três grandes disciplinas cuja abordagem populacional permitira a Síntese.

No centro da polémica está a abordagem reducionista da teoria sintética, pois segundo concepções cada vez mais divulgadas, os mecanismos geradores da mudança da composição genética das populações e os responsáveis pela macroevolução não são os mesmos. A evolução, tudo o indica, processa-se em mais de um nível fenomenológico.

Analisaremos alguns destes problemas: os relacionados com a Genética, de forma muito superficial; os temas da adaptação e do gradualismo e suas implicações nos conceitos de espécie e nas teorias da especiação com maior profundidade.

Pelo menos até há pouco tempo a Genética assumiu o papel mais relevante na Síntese Moderna. Na verdade, quando se fala da teoria da evolução muitos biólogos associam-na, na sua essência, com a genética das populações e, sobretudo, com a matemática dessa genética. Lewontin **(276)**, no entanto, considera exageradas as pretensões de se alcançar a verdadeira explicação para a evolução das espécies no âmbito dos trabalhos e dos conhecimentos desta disciplina. As noções chave da teoria (selecção natural e seus coeficientes, aptidão, adaptação) não são entidades facilmente mensuráveis e os modelos matemáticos encontraram obstáculos difíceis de transpôr.

O primeiro impasse ficou conhecido por dilema de Haldane. Segundo este autor, no decurso de um processo governado pela selecção natural, a transformação de uma espécie noutra não podia envolver a substituição de mais de uma dúzia de genes ao mesmo tempo, pois de contrário a diminuição do efectivo da população (consequência sistemática da substituição de cada alelo por outro melhor adaptado) conduziria à extinção da espécie. As resoluções do dilema situavam-se apenas no domínio teórico (ritmos de substituição extraordinariamente lentos ou taxas de fecundidade das espécies extraordinariamente elevadas) ou, em alternativa, no reconhecimento da impossibilidade de substituir os genes por outros melhor adaptados. Após uma longa polémica, Kimura **(253, 254, 255, 256)** propôs uma solução no âmbito de uma teoria designada por neutralismo: quando da transformação de uma espécie, apenas um número restrito

de genes é substituído por acção da selecção natural e a substituição, pelos seus alelos, de milhares de outros genes também implicados na transformação é feita ao acaso — os alelos são, na sua maioria, selectivamente neutros e as aptidões adaptativas por eles conferidas não são muito diferentes umas das outras. Em resumo, quer o dilema de Haldane quer a sua resolução puseram em dúvida a validade dos modelos matemáticos da genética das populações e a própria noção de sobrevida dos mais aptos.

Por outro lado e contrariando um postulado da genética populacional estabelecido nos anos 30 por Fisher, Haldane e Wright, as populações naturais não são homogéneas do ponto de vista genético: os heterozigotos são os mais frequentes. Esta descoberta levou ao aparecimento de teorias, como a do polimorfismo equilibrado, para explicar a superioridade adaptativa do heterozigoto. No entanto, na maior parte das justificações, a questão da sobrevida dos mais aptos foi torneada pelo recurso a fórmulas do tipo "cada indivíduo portador de caracteres genéticos particulares é mais apto no meio que lhe convém".

As dificuldades dos modelos matemáticos foram ainda acrescidas com a descoberta, mais recente, do polimorfismo elevado das populações naturais — um grande número de genes possui não duas mas várias dezenas de formas alternativas. Este facto veio confirmar as dúvidas de alguns especialistas quanto à importância do conceito da sobrevida dos mais aptos.

Na sua apreciação crítica às bases genéticas da mudança evolutiva, Lewontin **(276)** conclui não ter a teoria matemática da genética populacional relações com o mundo real: pode, sem dúvida, descrever as mudanças de frequência dos genes nas populações, mas de modo algum constitui uma explicação do nascimento das espécies. Em sua opinião, quase nada se sabe sobre as modificações genéticas envolvidas na especiação.

A ideia de **adaptação** implica a preexistência de uma forma, de um problema ou de um ideal com os quais os seres ou os objectos se conformam através de um processo dinâmico. O processo é a adaptação e o resultado final a condição de adaptado.

O emprego da noção de adaptação introduz inevitavelmente a concepção de um Universo preformado ao qual os organismos se adaptaram. O conceito não causava qualquer dificuldade às teorias criacionistas. No seu âmbito, a

Terra tinha sido produzida primeiro e os organismos foram gerados em seguida para se lhe adaptarem. Os "problemas a resolver" e as "soluções" faziam parte de um mesmo esquema coerente pois da mente do Divino Artífice tinham brotado quer o Mundo físico quer os seus habitantes vivendo em perfeita harmonia.

Com o aparecimento das explicações evolutivas, o conceito de adaptação passou a confrontar-se com dificuldades muito profundas. O meio precedeu, sem dúvida, os organismos vivos. Mas quais são os esquemas físicos a que eles se adaptaram e adaptam? Existem realmente "problemas" anteriores aos quais a evolução dos seres vivos fornece as "soluções"? É esta a questão do nicho ecológico.

Afirmar a adaptação dos organismos ao meio é admitir a existência dos nichos ecológicos na ausência dos organismos e identificar a evolução com o preenchimento desses nichos, preexistentes e vazios. Mas a ideia de um nicho ecológico sem ocupante perde todo o sentido, a menos que exista uma maneira mais correcta ou preferível de dividir o mundo exterior. Contudo este pode ser dividido numa infinidade de modos, dando lugar a uma infinidade de nichos concebíveis. A alternativa consiste na definição dos nichos ecológicos unicamente pelos seus habitantes. Neste ponto se levantam obstáculos sérios à noção de adaptação. Esta não pode ser um processo de adequação gradual de um organismo ao meio se a configuração gradual específica (o nicho ecológico) à qual ele se vai adaptando, não existe previamente. Se os organismos definem o seu próprio nicho, não é possível encarar a adaptação como o processo de se tornar adaptado, porque todas as espécies estão já adaptadas.

Mesmo pondo de lado o problema dos nichos ecológicos é difícil conceber a evolução como um processo de adaptação. Ao longo de uma enorme parte da sua história evolutiva, as espécies não sofrem variações súbitas quanto ao número de indivíduos e à sua distribuição. Se, em cada geração, uma espécie aumentasse em média uma pequena fracção de 1%, depressa povoaria todo o planeta e tiraria lugar a todos as outras; se pelo contrário, decrescesse ao mesmo ritmo médio, extinguir-se-ia rapidamente. Durante largos períodos da sua existência as espécies estão adaptadas — vivem e reproduzem-se. Mas, pela alteração das suas morfologias, das suas fisiologias ou dos seus comportamentos, as espécies evoluiriam também (para uma alternativa, ver adiante "Equilíbrios Punctuados"). A dificuldade consiste em compreender como pode uma espécie, em cada momento, estar adaptada e estar a adaptar-se.

Para resolver o paradoxo, os neodarwinistas admitiram a degradação constante do meio em relação aos organismos existentes, razão pela qual estes teriam necessidade de manter a sua dinâmica adaptativa. A adaptação evolutiva seria então um processo infinitesimal em que os seres vivos seguem um ambiente em mudança contínua, ficando sempre ligeiramente para trás, adaptando-se permanentemente ao ambiente mais recente e conservando-se à mercê de uma mudança histórica. Assim se explicariam tanto os incrementos ocasionais no número e na distribuição de uma espécie, como a extinção inevitável de todas elas (de todas as espécies algum dia existentes na Terra, mais de 99,9% estão hoje extintas e todas acabarão por se extinguir).

A teoria da adaptação a alterações ambientais imediatamente anteriores não resolve o problema da evolução e não explica a imensa diversidade dos organismos. Se a evolução consistisse unicamente na modificação sucessiva das espécies para fazer frente a um ambiente em mudança constante seria difícil compreender o povoamento da terra firme a partir da água, ou o do ar a partir da terra.

Tendo aceitado a evolução como um processo de adaptação, os neodarwinistas consideram todos os aspectos da morfologia, da fisiologia e do comportamento como adaptações específicas conducentes ao estado de adaptação total do organismo inteiro.

Esta atitude merece, no entanto algumas considerações críticas:

. Em primeiro lugar, pressupõe a existência de bases concretas para a divisão do organismo em caracteres e do ambiente em problemas. Pergunta-se, então, em que sentido natural é uma barbatana, ou uma perna, ou uma asa, um carácter individual cuja evolução deva ser compreendida como resposta para uma questão particular. Sendo a perna um carácter, também o será cada uma das suas partes? A que nível de subdivisão deixam os limites de corresponder a divisões "naturais"?

. Em segundo lugar, pressupõe a possibilidade de isolar os caracteres numa análise adaptativa. Analogamente, todos os problemas ambientais a resolver são isolados e as suas soluções consideradas independentes de outras interacções com o meio. No seu conjunto, a tese da adaptação evolutiva obedece aos princípios da análise cartesiana por partes distintas, cada qual com a sua função específica.

. Em terceiro lugar, pressupõe o carácter adaptativo de todos os aspectos de um organismo. O programa metodológico adaptativo requer a aceitação prévia de explicações semelhantes para todos os caracteres descritos e condiciona de tal forma a problemática da ciência evolutiva que acaba por consistir em buscar a adaptação e não em averiguar se ela existe ou não.

O programa adaptacionista em biologia da evolução foi lançado sobretudo por Wallace e Weismann nos finais do século passado e levou-os a considerar praticamente todos os caracteres de um animal em correspondência com uma adaptação particular. Neste quadro, ainda hoje defendido pela maioria dos biólogos, a selecção natural é vista como omnipotente porque modela todas as características dos seres vivos. Por esta razão, os organismos são reduzidos a partes elemenatres e, de cada uma delas tomada isoladamente, se procura compreender a utilidade adaptativa. No entanto, esta é muito frequentemente postulada *a priori* e não deduzida das observações, motivo por que os mecanismos variam com os autores e se sucedem com as épocas.

Por outro lado (e este é um aspecto não menos negligenciável no julgamento do programa adaptacionista), considerando os seres como uma colecção de partes independentes e estudando-as em separado, perde-se de vista o conceito do organismo como entidade integrada. A atomização do organismo em parcelas independentes conduz à procura da utilidade óptima de cada um dos caracteres para a sobrevivência do todo. Quando não a encontram (e isso acontece quase sempre) os biólogos alegam a existência de um compromisso com outro carácter, anatómico ou comportamental. Em vez de abandonarem o quadro adaptacionista preferem invocar a interacção entre as diferentes partes e regressar ao conceito do organismo como um todo integrado. Na realidade, não se considera a possibilidade de um carácter, presente num grau afastado do óptimo teórico, representar algo diferente do resultado imediato da selecção natural. Neste contexto, Gould e Lewontin **(159, 160)** consideram o programa adaptacionista de tipo "panglossiano": o mundo, devido à superior intervenção da selecção natural, não é talvez perfeito, mas é o melhor das mundos possíveis onde cada parte desempenha o seu papel e deve ser como é de facto.

Para os autores citados, a crítica ao programa adaptacionista não seria tão violenta se a sua utilização em cada caso particular pudesse, por princípio, conduzir ao seu abandono quando as provas a favor fossem deficientes.

Mas a tendência para aceitar explicações adaptacionistas está profundamente enraizada na nossa mentalidade, tornando difícil a sua rejeição. Os critérios adoptados para determinar a aceitabilidade destas hipóteses são vagos e muitas surgem, adquirem grande popularidade e passam sem terem sido realmente confirmadas. Entretanto, se uma teoria se mostra falsa no decurso de um teste, pode sempre ser substituída por outra. Por isso são os biológos constantemente solicitados a inventar novas histórias adaptativas. Quando não existe alguma imediatamente disponível, nada os impede de admitir uma ignorância temporária, enquanto aguardam uma ideia mais plausível.

O problema, segundo Gould e Lewontin **(159, 160)**, não consiste em refutar liminarmente cada uma das novas explicações. Algumas poderão ser verdadeiras. A dúvida reside na lógica da substituição de teorias adaptativas não satisfatórias pela procura sistemática de outras justificações adaptativas muitas vezes igualmente incorrectas. Quando se reconhecem falhas numa explicação adaptativa invoca-se a necessidade de encontrar outra melhor: confessa-se a insuficiência dos conhecimentos sobre a biologia da espécie e a premência de novas pesquisas para finalmente encontrar essa explicação. Em muitos casos seria preferível procurar respostas alternativas diferentes da fórmula — "tal carácter não pode ter surgido senão para aumentar as possibilidades de sobrevida do seu possuidor".

O aspecto fulcral deste tema reside no facto de, para a maioria dos evolucionistas, todos os traços biológicos dos organismos corresponderem necessariamente a adaptações, independentemente dos resultados obtidos nos seus estudos. O programa adaptacionista é, por princípio, irrefutável e neste sentido Gould e Lewontin **(159, 160)** identificam-no com a arte de contar histórias adaptativas, histórias cujo domínio é tão vasto quanto o espírito humano é fértil. Permitindo ao cientista formular combinações variadas de problemas para os quais os caracteres manifestos constituem soluções óptimas, o programa adaptacionista faz da adaptação um postulado transcendente não só impossível de refutar mas necessariamente confirmado por toda e qualquer observação.

O ponto fraco do neodarwinismo situa-se precisamente na tónica posta na utilidade das partes dos organismos, com exclusão de qualquer outro aspecto, isto é, na interpretação adaptativa de todas as parcelas arbitrariamente descritas num ser em função da sua utilidade adaptativa imediata (ver adiante causas alométricas e outras alternativas ao raciocínio adaptacionista).

Uma discussão sobre a adaptação envolve grandes dificuldades epistemológicas e parece condenada ao perigo das argumentações de tipo teleológico ou circular, excepto se reconhecermos à partida a sua natureza intrinsecamente comparativa. A adaptação pode então ser vista como uma afirmação funcional intuitiva sobre uma maneira eficiente de fazer alguma coisa, independentemente de qualquer juízo sobre a sua influência directa na sobrevivência e na reprodução ou sobre a história evolucionária do animal **(201).**

As dificuldades de argumentação expostas não devem ocultar o facto de muitas características dos organismos serem adaptações claras a problemas ambientais evidentes **(277):** as barbatanas dos peixes, as caudas espalmadas dos cetáceos, as patas membranosas dos gansos, patos e aves aquáticas, as asas em forma de remo dos pinguins e mesmo a secção transversal das serpentes marinhas são todas exemplos de adaptações à locomoção na água. Que a adaptação se produz é um facto óbvio. Se se produz a maior parte das vezes ou mesmo frequentemente é uma questão pouco clara. Mas o programa adaptacionista faz de tal modo parte da vulgarização do darwinismo que a teoria da evolução consiste cada vez mais numa aplicação acrítica do programa aos caracteres manifestos ou postulados dos organismos.

Para o programa adaptacionista os organismos estão no óptimo esperado ou no seu limiar e embora as espécies surjam e se extingam, no essencial, nada de novo acontece na evolução. Não há progresso porque nada há a melhorar: a selecção natural apenas impede o atraso das espécies relativamente a um ambiente em lenta, mas contínua transformação.

Contrastando com Darwin, os adaptacionistas modernos consideram a existência de estrutura perfeitas e com uma adequação ideal como a prova da evolução através da selecção natural. Mas quando numa teoria existe um elemento lógico muito vigoroso capaz de lhe conferir uma ampla flexibilidade e de lhe permitir explanar um largo número de acontecimentos, ocorrendo numa grande variedade de circunstâncias, esse elemento pode também constituir a sua maior fraqueza: um sistema que explica tudo, nada explica. Deixa de ser uma teoria do mundo contingente para passar a ser uma metafísica geradora não só de todos os mundos possíveis, mas também de todos os imagináveis. A faixa de separação estreita entre uma teoria verdadeiramente frutuosa e a sua caricatura estéril é repetidamente atravessada pelos divulgadores que se apoderam do elemento explicativo poderoso para depois o usarem indiscriminadamente e comprometerem a sua eficácia.

O conceito de adaptação é o aspecto fulcral da visão evolutiva da biosfera para o (neo)darwinismo. Mas é também capaz de o destruir como teoria comprovável. O próprio Darwin parece ter pressentido esta consequência da sua intuição da evolução como produto da selecção natural.

Na realidade Darwin, ao contrário de Weismann e Wallace e da maioria dos neodarwinistas, não considerava todos os caracteres dos organismos como adaptações, pois não atribuía capacidades ilimitadas à selecção natural. De facto, o seu argumento para a criatividade da selecção natural baseava-se na frequência e não na exclusividade; admitia concretamente a possibilidade de outros factores (como o acaso, interpretado como fonte directa de modificação e não apenas de matéria-prima) intervirem na regulação de alguns exemplos de mudança evolutiva. A estratégia darwiniana não negava outros factores, apenas tentava circunscrever o seu domínio a um número restrito de situações de significado diminuto.

Gould e Lewontin **(159, 160)** advogam um regresso a esta atitude pluralista pois defendem outros tipos de explicação, diferentes do raciocínio adaptacionista, para a compreensão da forma, da função ou do comportamento dos seres vivos:

- O bom ajustamento de um organismo ao meio não tem sempre uma base genética e não é, portanto, o resultado da selecção natural. As formas de alguns animais são condicionadas directamente pelo meio e não são hereditárias. É o caso da morfologia de certas esponjas e corais, muitas vezes dependente da direcção das correntes marinhas, ou do tamanho de certos insectos, induzido pela temperatura ambiente.

- Alguns atributos de uma espécie devem a sua existência não à selecção natural, mas à deriva genética. Este fenómeno consiste no ganho ou perda de caracteres genéticos apenas por razões de acaso e é particularmente importante nas populações de efectivo reduzido. São exactamente deste tipo as populações fundadoras onde os evolucionistas admitem verificar-se o nascimento das espécies.

- A adaptação pela selecção natural não pode ser classificada de solução ou projecto exclusivo e melhor, atributos habitualmente conferidos pelo programa adaptacionista, porque espécies próximas desenvolvem, com frequência, adaptações diferentes para fazer face aos mesmos desafios do ambiente.

- As adaptações podem ser apenas utilizações secundárias de elementos biológicos cuja existência, desprovida de qualquer sentido adaptativo, é imposta pelas características da arquitectura global dos organismos, como acontece nas ornamentações das conchas de alguns gastrópodes.

- Certas partes dos seres vivos podem sofrer alterações exclusivamente dependentes de rearranjos devidos à modificação adaptativa de outras partes do organismo. Referimo-nos não só aos fenómenos alométricos relacionados com o domínio espacial das formas e dos volumes, mas também aos relacionados com as fases do desenvolvimento de um organismo e suas variações no domínio temporal. Exemplos destas alterações, não adaptativas em si mesmas, são as consequentes ao crescimento diferencial entre os membros anteriores e posteriores de alguns dinossáurios ou o aparecimento de traços morfológicos juvenis devido à aceleração do ciclo vital de alguns artrópodes.

- As leis do desenvolvimento ontogenético podem condicionar a forma ou a função dos seres vivos e intervir como factores na evolução das espécies. Mas o seu papel de um modo geral consiste numa restrição às vias possíveis de mudança das estruturas. Sobretudo os caracteres globais dos organismos, como os planos de organização corporal, não devem fundamentar a sua explicação somente nos mecanismos da selecção natural e da adaptação. Nos organismos complexos, os estadios mais precoces do desenvolvimento do embrião são notavelmente conservados através de uma enorme gama de espécies pertencentes a níveis de classificação muito afastados. Razões para este dado de observação comum parecem sediar-se no facto de a diferenciação dos órgãos e a sua integração no seio do sistema funcional geral do corpo ser um processo tão delicado que não tolera o menor erro. Nesta conformidade, o desenvolvimento produz-se por blocos sucessivos que não podem ser desmontados peça a peça no decurso da evolução. Os processos ontogenéticos tendem a ser extremamente conservadores e estáveis porque são altamente integrados: não apenas obedecem às leis físicas e químicas mas reflectem também uma história evolutiva. O acidente histórico e a necessidade de manter a integração colocam limites claros aos tipos de mudança possíveis durante o processo de desenvolvimento e condicionam a evolução morfológica. Torna-se assim difícil compreender numa base adaptacionista, as alterações dos programas de desenvolvimento subjacentes a quase todas as mudanças de plano de organização presentes nas grandes transições da escala zoológica.

Em suma: a utilidade actual de uma estrutura não permite qualquer conclusão segura sobre a sua origem histórica, nem necessariamente sobre a sua modulação pela selecção natural. Mesmo as estruturas indispensáveis hoje para a sobrevivência podem ter aparecido por outras razões e com outros fins antes de sofrerem uma viragem funcional para o seu novo papel. Alguns destes casos podem ser interpretados, ainda no domínio darwiniano, como produtos da selecção por se terem originado como adaptações para outra função, embora em regime não coincidente com o seu uso presente. Designam-se por "pré-adaptações" **(157)**. Mas muitas estruturas disponíveis para uma utilização posterior não surgiram como adaptações para coisa alguma, como assume o princípio da pré-adaptação — foram não adaptativas na sua construção original. Gould e Vrba **(161)** sugeriram o termo "exaptação" para as caracterizar e apresentaram exemplos potenciais abrangendo situações tão diversas como o ADN redundante e a morfologia dos órgãos genitais externos das hienas.

Todos os evolucionistas têm por evidente a existência de produtos secundários e consequências incidentais provocadas pela selecção. Há no entanto a tendência para pensar nestas "não adaptações" como uma espécie de ornamento evolutivo, um conjunto de modificações pequenas e fortuitas sem quaisquer consequências significativas. Gould **(157)** discorda desta interpretação e afirma ter o conjunto das "não adaptações" muito maior extensão e alcance que as adaptações directas habitualmente consideradas: actuam, num nível fenomenológico mais elevado como um análogo da variação genética, pois são uma fonte fenotípica de matéria-prima para passos evolutivos subsequentes. As "não adaptações" ultrapassam o âmbito dos efeitos alométricos e pleiotrópicos ocasionais sobre outras partes do corpo; são também as expressões multifacetadas potencialmente existentes dentro de qualquer estrutura adaptada. O encéfalo humano, ninguém o contesta, tornou-se maior por um conjunto de razões complexas relacionadas com a selecção. Mas, tendo atingido um desenvolvimento sem precedentes, pode funcionar com uma enorme gama de recursos e um grande número de processos sem qualquer relação com as pressões selectivas causadoras do alargamento inicial.

Gould **(157)** não reclama a descoberta de uma força nova para a evolução. A selecção natural mantem o seu papel, determinante na definição da direcção da mudança evolutiva. (As limitações impostas pela herança da

forma e das vias de desenvolvimento condicionam seriamente a evolução; podemos atribuir-lhes então o valor de indicador primário da direcção da mudança e ver na selecção um simples indutor através das vias permitidas. Deve ainda reservar-se para esta uma função importante se os próprios canais tiverem sido estabelecidos por adaptações passadas. Neste caso, todas as estruturas fundamentais seriam a expressão imediata da selecção ou o resultado à distância de uma herança filogenética de selecção prévia). Mas se canais altamente limitadores são construídos por "não adaptações" e se a versatilidade evolutiva reside primariamente na natureza e extensão de conjuntos não adaptativos, então factores "internos" de arquitectura orgânica são um interveniente em igualdade com a selecção.

Sob a influência do programa adaptacionista, grandes temas da biologia como o desenvolvimento da morfologia e dos planos de organização foram largamente abandonados no passado. Se a selecção pode quebrar qualquer correlação e aperfeiçoar constantemente as partes isoladas, a integração própria de um organismo conta muito pouco. Muitas vezes, o adaptacionismo conduziu-nos a uma biologia evolutiva referente a fracções dos organismos ou a genes, não tomando em conta os organismos em si como um todo. O programa subestima a importância do desenvolvimento e da arquitectura **(159, 160).**

Ambos os temas serão analisados de novo adiante.

Ao procurar apoio na Paleontologia, Darwin viu-se forçado a concluir pela imperfeição extrema do registo fóssil e comparou-o a um livro com poucas páginas conservadas, com poucas linhas escritas em cada página e com poucas palavras legíveis em cada linha: as séries fósseis não nos permitem observar as alterações lentas e graduais porque nos faltam as formas intermédias e as alterações parecem abruptas porque estudamos apenas um passo em milhares. A autêntica raridade dos elementos de transição tem persistido como a imagem de marca da Paleontologia e a pesquisa dos elos desconhecidos *(missing links)* como a tarefa prioritária e mais interessante dos seus profissionais.

No livro *Tempo and Mode in Evolution (1944)* Simpson tentou testar em documentos paleontológicos a ideia proposta por Dobzhansky segundo a qual a evolução consiste na acumulação gradual de pequenas variações no seio das populações **(24).** Baseou-se sobretudo no estudo da filogenia dos Equídeos

pois dispunha de séries bastante completas de exemplares fósseis. A observação da morfologia do esmalte dentário em ancestrais do Cavalo forneceu-lhe a prova paleontológica de que a evolução se processa, como afirma a genética populacional, pela aparição de uma pequena variação genética e a invasão a pouco e pouco de certas populações, conduzindo à diferenciação gradual de espécies novas a partir de espécies ancestrais. Em sua opinião, "a história da vida, revelada pelos fósseis descobertos até agora, é compatível com um processo evolutivo de mutações genéticas e de selecção ou, dito de outro modo, um processo assente na adaptação das populações pela selecção natural". Confirmou também o carácter gradual da evolução, de acordo com os postulados de Darwin. Assim se verificou a adesão completa de Paleontologia ao neodarwinismo. O facto foi tanto mais notável quanto os paleontologistas tinham sido quase sempre antidarwinianos até essa data **(24)**. Muitos acreditavam na hereditariedade das modificações adquiridas sob a influência do meio e alguns viam no aperfeiçoamento crescente das linhagens a prova de uma evolução dirigida para determinados fins (ortogénese). No entanto, para Simpson, "a orientação linear das linhagens, quando existe, não resulta de uma tendência imanente para a perfeição, mas da manutenção da selecção natural na mesma direcção". A redução progressiva do número de dedos nos Equídeos, por exemplo, corresponderia à adaptação crescente das espécies à corrida rápida, permitindo a fuga aos predadores em meio aberto na estepe. Para Simpson não existe ortogénese, mas ortosselecção.

A evolução tal como se observa em Paleontologia consiste no aparecimento de espécies novas em estratos geológicos sucessivos. Os paleontologistas encontraram no terreno os sinais dos dois grandes mecanismos evolutivos:

. transformação filética ou anagenética (substituição de uma espécie por outra, à medida que se sobe ao longo dos estratos geológicos). Uma população inteira muda de um estado a outro. A transformação filética não proporciona aumento de diversidade, apenas substituição de uma entidade por outra. Um grupo de seres vivos sem mecanismos para aumentar a sua diversidade seria eliminado em breve porque a extinção (por extirpação e não por evolução para outras entidades diferentes) é muito frequente. Se toda a evolução se desencadeasse deste modo, a vida não persistiria por muito tempo.

. especiação cladogenética (substituição de uma espécie por várias outras quando se sobe ao longo dos estratos). As espécies novas surgem pela ramificação de um grupo progenitor. Tudo se passa como se a espécie

inicial se multiplicasse. Este processo pleno de potencialidade permitiu o povoamento da Terra.

Darwin reconheceu e abordou o tema da especiação, mas praticamente só discutiu a transformação filética: se as espécies novas se originam essencialmente a partir da transformação de populações ancestrais inteiras e se nós quase nunca observamos essa transformação, o nosso registo deve, forçosamente, ser incompleto. Simpson considerou tanto a anagénese como a cladogénese, mas na sua perspectiva, a transição entre espécie inicial e espécie nova em qualquer dos casos, é também gradual. Neste contexto, o gradualismo é completamente concordante com a substituição progressiva dos alelos postulada pelo modelo matemático da genética populacional e os fenómenos de estase e aparecimento súbito dificilmente podem ser atribuídos a algo diferente de imperfeição no registo fóssil.

Contra esta opinião (gradualismo filético), Eldredge e Gould **(128, 158)** defendem uma versão modificada da Síntese, sem exigências de mudanças graduais; mais exactamente, pensam ser falsa a ideia da transformação gradual e contínua das espécies. Na génese da sua hipótese teve papel decisivo o cumprimento do princípio científico básico do respeito pelos dados da observação, ou antes, a recusa da adequação forçada dos factos a doutrinas repetidamente divulgadas por mais convenientes do ponto de vista conceptual. Os autores procuraram desenvolver uma descrição coerente da evolução, convencidos que os processos darwinianos poderiam reproduzir mais fielmente o quadro encontrado pelos paleontologistas no registo fóssil. Basearam-se sobretudo no facto de a história da maioria das espécies incluir duas características particularmente incompatíveis com o gradualismo: o aparecimento súbito e a estase. Na realidade, uma espécie não aparece gradualmente pela transformação lenta dos seus antepassados; aparece num dado local, de repente, completamente formada. Por outro lado, a maioria das espécies não exibe qualquer mudança orientada durante a sua passagem pela Terra; quando desaparecem, os seus representantes são extremamente parecidos com os existentes no momento do seu aparecimento no registo fóssil. As alterações morfológicas encontradas são geralmente limitadas e não dirigidas.

Cada espécie permanece estável no essencial dos seus caracteres durante milhões de anos evidenciando, na linguagem dos paleontologistas, um fenómeno de estase, isto é, uma ausência de evolução. Depois, bruscamente,

dá-se a substituição por outra espécie, com mudança nítida dos caracteres. Este processo de estabilidade ao longo de quase toda a existência de uma espécie (cinco a dez milhões de anos), seguido de substituição brusca por uma espécie diferente, foi baptizado por Eldredge e Gould **(128, 158)** de evolução por equilíbrios intermitentes, equilíbrios punctuados ou punctualismo. Para estes autores, a especiação é o mecanismo responsável pela maioria das mudanças evolutivas e o registo fóssil é um retrato fiel das previsões teóricas e não um vestígio escasso e empobrecido de uma história outrora repleta de pormenores: as linhagens mudam pouco durante a maior parte da sua presença na Terra, mas ocasionalmente esta tranquilidade é perturbada por acontecimentos de especiação rápida.

Os dois paleontologistas demonstraram também que quando em determinado local uma espécie era substituída por outra, esta provinha de uma imigração e formava-se devido a um isolamento geográfico. No fundo, tratava-se do modelo de especiação alopátrica ou geográfica por população fundadora, aplicado à Paleontologia, pois Eldredge e Gould **(128, 158)** propuseram os equilíbrios punctuados como a consequência geológica esperada da teoria de especiação defendida por Mayr **(317, 319).** Em sua opinião, se tais espécies alopátricas fossem vistas a invadir o território das espécies progenitoras, a sua evolução pareceria essencialmente instantânea em tempo geológico.

No modelo de evolução por equilíbrios intermitentes salienta-se a estase fenotípica dentro das linhagens ao longo de períodos dilatados e defende-se a origem das espécies novas (e por extensão a de novos grupos taxonómicos importantes) pelo aparecimento das diferenças morfológicas numa fracção terminal e curta da sua duração total de entidades relativamente imutáveis **(158).** A estase fenotípica nas linhagens fósseis ocorre em várias escalas, desde a estabilidade da morfologia numa série temporal de amostras de uma linhagem simples ao longo de alguns milhões de anos, até à persistência de um plano corporal básico ao longo de dezenas de milhões de anos num *taxon* de grau superior **(300).**

No modelo do gradualismo filético, a taxa de divergência é variável, mas distribui-se ao longo das linhagens individuais. As espécies formam-se por ramificação (especiação) ou por transformação filética. No modelo do punctualismo, toda a divergência é virtualmente concentrada nos acontecimentos de especiação.

O principal foco de discussão reside na análise das provas e dos critérios para determinar qual dos modelos é melhor sustentado pela evidência paleontológica, ou seja, no espectro de possibilidades entre os dois extremos, procura saber-se onde se situa o registo fóssil em cada caso concreto. Até agora, estes estudos têm fornecido resultados mistos, em parte dependentes da escala de investigação **(300).**

A análise de alguns indicadores indirectos levou muitos paleontologistas a aceitar o modelo dos equilíbrios punctuados como a generalização estatística mais provável. Concretamente, em relação aos Mamíferos do Cenozóico, aplicando técnicas de sobrevivência inversa para medir as taxas de mudança filética ao longo das linhagens, concluiu-se ser o punctualismo o modelo de evolução dominante, com a maioria da divergência fenotípica concentrada nos acontecimentos de especiação **(300).** Após mais de uma década de polémica parece agora não haver dúvidas quanto à ocorrência de estase com punctualismo a par da evolução morfológica gradual e contínua.

O punctualismo, apresentado como uma alternativa lógica ao gradualismo filético, impôs a consideração dos mecanismos subjacentes à estase fenotípica face a ambientes em mudança e à modificação morfológica súbita, em contraste com as explicações sobre a variabilidade contínua.

A permanência e a estabilidade das espécies estão em oposição flagrante com as ideias dos defensores do modelo neodarwiniano clássico para quem as mudanças mínimas modificam constantemente as populações representativas das espécies. Na evolução por equilíbrios intermitentes, por seu turno, defende-se o conceito de espécie como entidade individual, delimitada no tempo por uma origem, uma história e um fim.

De acordo com as previsões da teoria sintética, se as séries fósseis estivessem completamente conservadas poderíamos seguir a transformação das populações no local e, mesmo em espécies francamente afastadas pelos seus caracteres, as relações seriam igualmente reconhecíveis **(126).** Por esta razão, numa série perfeita de fósseis, o paleontologista seria capaz de nomear espécies, géneros, famílias ou ordens distintas. Para todos os biólogos, as entidades utilizadas pelos sistemáticos como os géneros, as famílias, as ordens ou as classes são categorias abstractas por eles criadas para poderem classificar as espécies segundo uma sequência lógica de vizinhança.

No quadro de raciocínio reducionista da macroevolução, as próprias espécies são também consideradas categorias de classificação porque, segundo esta perspectiva, a evolução produz uma transformação constante das populações e os taxonomistas apenas dividem este curso contínuo de uma forma abstracta, arbitrária e até caprichosa **(126)**. Esta concepção é a consequência lógica da interpretação de todas as mudanças evolutivas em função da simples alteração adaptativa ao longo das gerações no interior das populações.

Em oposição radical a este conceito "abstracto" de espécie, existe a concepção "naturalista", segundo a qual as espécies são entidades biológicas reais. A concepção é muito antiga, anterior ao neodarwinismo e ao próprio Darwin pois era conhecida dos primeiros naturalistas. Para Lineu, por exemplo, classificar é sistematizar de modo ordenado as observações do naturalista e a sua finalidade primordial reside na descoberta do "desígnio da Criação" oculto aos olhos de quem observa a variabilidade das formas vivas, devido às limitações intrínsecas da Natureza na realização do plano divino do Criador. De facto, os naturalistas pré-darwinianos interpretavam as variações no interior das espécies como consequência da imperfeição da Natureza ao realizar, em formas visíveis, um arquétipo das formas ideais, perfeitas e, enquanto tais, imutáveis.

Os naturalistas do século XVIII reconheceram as espécies como entidades reais e discretas, mas também as consideraram permanentes e estáveis. Contra esta fixidez argumentou Darwin, embora para estabelecer a noção de evolução acabasse por lhes negar limites absolutos na escala do tempo. Isso conduziu a retirar à espécie o estatuto de entidade biológica real **(126)**. Já Lamarck considerara essencialmente arbitrárias as fronteiras entre as espécies e Buffon se pronunciara pela inexistência da espécie porque, em sua opinião, apenas os indivíduos estão presentes na Natureza.

Darwin não conseguiu resolver o dilema entre a continuidade na variabilidade das formas vivas e a sua organização em espécies saparadas. As suas concepções sobre o assunto foram retomadas sem êxito pelos neodarwinistas e Ernst Mayr **(318)**, autoridade indiscutível da Síntese, foi também ambíguo. Por um lado considerou as espécies como entidades objectivas pois reconheceu a necessidade de uma teoria particular para explicar o seu nascimento — modelo da população fundadora, onde um pequeno contingente de indivíduos se destaca por acaso da população mãe, coloniza um novo meio

e sofre uma transformação profunda do património genético, conduzindo ao nascimento de uma espécie nova. Mas outro lado defendeu a noção de espécie como categoria abstracta de classificação ao considerar a transformação contínua e permanente das populações.

Nos últimos anos, a concepção de espécie como entidade biológica real delimitada no espaço e no tempo fez a sua reaparição e foi corroborada por argumentos genéticos: uma espécie é uma comunidade de reprodução, sexualmente isolada das outras comunidades reprodutivas que formam as outras espécies. Esta é, note-se, a definição biológica de espécie apresentada por Mayr **(318)**. Um indivíduo de uma espécie habitualmente acasala-se apenas com indivíduos da sua própria espécie e a rede de entrecruzamentos no interior da comunidade reprodutiva assegura à espécie a sua estabilidade espacial e temporal. O nascimento de uma espécie nova a partir de uma espécie antiga consiste, de facto, na formação de duas comunidades reprodutivas onde de início só existia uma.

Aqui chegamos a um ponto crucial geralmente ignorado pelos neodarwinistas: se a selecção natural tem por efeito mudar os caracteres adaptativos das espécies, a criação de comunidades reprodutivas novas não é da sua responsabilidade, porque a constituição do isolamento reprodutivo de uma população de organismos em relação a uma comunidade reprodutiva inicial não representa uma adaptação **(126)**. É um acontecimento devido ao acaso.

Pode ser, por exemplo, a consequência de uma transformação do ambiente físico, acompanhada de fragmentação da continuidade anterior de uma espécie. Este mecanismo, conhecido por especiação alopátrica ou geográfica, verificou-se seguramente na Natureza e é talvez o único cuja existência não suscita controvérsia. Para os primeiros defensores da teoria sintética era o processo mais frequente e Mayr **(317, 319)** foi ao extremo de não admitir qualquer outra possibilidade. Duvidou-se depois que fosse o único mecanismo de especiação ou até o mais importante.

De facto, alinham-se hoje diversas hipóteses para a especiação **(47, 317, 319, 503, 504, 505, 511)**. Além das variantes à modalidade alopátrica surgiram outras alternativas com o desenvolvimento dos modelos simpátricos, onde se admite a diversificação das espécies pelo estabelecimento de mecanismos de isolamento no seio das populações, sem necessidade de recorrer a barreiras geográficas. White **(511)**, por exemplo, defendeu a possibilidade de apareci-

mento de uma espécie nova após uma modificação brusca dos cromossomas, criadora de uma barreira de esterilidade imediata entre os indivíduos portadores da modificação cromossómica e os restantes elementos da comunidade. Também neste caso, o isolamento sexual não é promovido pela selecção natural e não representa uma adaptação.

Porque nos parecem muito elucidativas para esta exposição, necessariamente abreviada, dos mecanismos da especiação, transcrevemos as opiniões de White **(511)**: "o modelo de especiação alopátrica, por divergência gradual, como modo único de especiação será sem dúvida visto no futuro como pertencendo ao mesmo período histórico da Biologia do modelo clássico da genética das populações" e de Blanc **(24)**: "assim como a descoberta do polimorfismo genético tornou obsoleto o modelo matemático da genética populacional, também o estudo das transformações cromossómicas tornou obsoleta a especiação por divergência gradual das populações".

Igualmente merecedora de uma referência é a posição de Carson **(59)**. Para este autor os organismos dispõem de dois sistemas genéticos imbricados — um é aberto e sensível à selecção natural (pela substituição gradual dos alelos dá lugar ao fenómeno da adaptação); o outro é fechado, insensível à selecção natural e extremamente conservador (determina as características permanentes da espécie quanto a desenvolvimento, fisiologia, comportamento). O sistema fechado não pode ser atingido pelo processo de substituição gradual dos alelos. Só pode conduzir a um novo sistema fechado, específico de outra espécie, por um "salto", em consequência de uma série de acontecimentos genéticos de acaso e catastróficos. Por este conjunto de razões, conclui: "o estudo da adaptação das espécies ao seu meio (mudança das frequências dos genes) não resolve o problema da especiação". De resto, o próprio Mayr **(317)** afirma ser surpreendente reconhecer como a genética populacional pouco contribuiu para a nossa compreensão da especiação.

Em resumo e independentemente dos pormenores, as teorias modernas da especiação não atribuem à selecção natural a capacidade criadora de espécies, porque ela não actua no sentido da formação de duas comunidades reprodutivas a partir de uma. O isolamento reprodutivo é, pela sua origem, considerado distinto da clássica modificação adaptativa das populações por intermédio da selecção natural.

As consequências desta ilação são de grande alcance pois ficamos perante uma teoria de mudança genética e uma teoria de origem das espécies.

As duas teorias estão ligadas mas não são idênticas. A primeira refere-se às modificações das adaptações das espécies; a segunda à sucessão das espécies, organizadas em géneros, famílias, ordens. Darwin definiu a evolução como uma descendência com modificação. A teoria sintética na sua abordagem reducionista confundiu modificação e descendência. Por esse motivo, a modificação das espécies (as adaptações) foi o único tema de interesse e a descendência passou a ser vista como uma simples consequência da modificação. Descendência e modificação são dois temas diferentes a considerar na evolução.

Para a teoria sintética, as taxas evolutivas dos caracteres deveriam ser exactamente sobreponíveis às taxas taxonómicas, porque a aparição de espécies novas é a consequência simples das mudanças adaptativas. Mas se a especiação é um fenómeno distinto da mudança adaptativa, as taxas evolutivas dos caracteres e as taxas taxonómicas não estão correlacionadas estreitamente. Assim o confirma a observação da Natureza. Conhecem-se linhagens onde se produziram altas taxas de especiação: em algumas delas, as numerosas espécies novas diferem muito pouco entre si (baixa taxa de evolução dos caracteres morfológicos); em outras, pelo contrário, encontram-se altas taxas de modificação. Também o oposto é verdadeiro: linhagens com fracas taxas de especiação podem apresentar uma grande variação ou, inversamente, muito pouca variação anatómica. Utilizando uma expressão de Stanley **(472)**, "os processos da especiação e os da mudança adaptativa estão desemparelhados".

Se as espécies são entidades objectivas e se a especiação é um processo autónomo, o problema da génese dos grupos taxonómicos de grau mais elevado põe-se de maneira diferente. Torna-se imperioso explicar como linhagens com taxas de especiação altas ou baixas podem apresentar mudanças rápidas ou lentas dos caracteres e saber como as sequências de especiação e as sequências das mudanças adaptativas se combinaram nas linhagens evolutivas para produzir alguns fenómenos característicos da macroevolução **(126)**.

É o caso das radiações adaptativas, ou seja, da observação em séries de fósseis de uma proliferação rápida de espécies a partir de um grupo ancestral, acompanhada de diferenciações cada vez mais pronunciadas e da invasão de nichos ecológicos muito variados. Os Mamíferos, por exemplo, realizaram uma radiação adaptativa no início da era terciária e em menos de 30 milhões de anos todas as Ordens actualmente conhecidas tinham aparecido e colonizado meios extremamente variados (ar, mar, florestas, terras desérticas ou polares).

Outro aspecto frequentemente encontrado em macroevolução é o das tendências evolutivas. Voltemos à já citada linhagem do Cavalo, onde o número de dedos das patas se reduziu constantemente (de cinco nos antepassados mais longínquos, passou a três nos intermédios e depois a um no Cavalo moderno) e a coroa dos dentes se tornou cada vez mais alta e com o desenho da superfície cada vez mais complexo. Na explicação clássica, adiantada por Simpson, os ancestrais do Cavalo passaram de um meio de floresta a um meio aberto: tornaram-se cada vez mais adaptados à corrida na fuga aos predadores pela redução do número de dedos e cada vez mais adaptados a uma alimentação à base de ervas, devido à escassez das folhagens, pela modificação da morfologia dentária. Para Simpson, a selecção natural, actuando nas populações dos Equídeos ancestrais, impôs uma direcção às mudanças adaptativas verificadas no seio de uma espécie e na transição de uma espécie para outra. Ou seja: a substituição progressiva de indivíduos com coroas dentárias pouco complexas por indivíduos com coroas dentárias mais complexas (adaptação progressiva a uma alimentação herbácea) no seio das populações ter-se-ia produzido continuamente, desde as espécies mais antigas até às mais recentes. Por esta razão, segundo Simpson, as espécies mais recentes têm forçosamente as coroas dentárias mais complexas. Neste raciocínio está implícita a ideia de as mudanças microevolutivas se acumularem para produzirem as mudanças macroevolutivas ou, por outras palavras, de serem as tendências evolutivas a consequência simples de uma selecção no seio das populações.

As séries fósseis, no entanto, não mostram qualquer tendência evolutiva no seio das populações de uma determinada espécie — é o fenómeno da estase evolutiva. As tendências evolutivas, pelo contrário, observam-se frequentemente quando se passa de uma espécie a outra. O argumento reducionista segundo o qual a macroevolução é apenas a consequência da microevolução é, também aqui, posto em causa **(126)**.

Para Eldredge e Gould **(128)**, as tendências direccionais numa série evolutiva não se devem ao gradualismo proposto por Simpson. A explicação seria diferente: quando uma espécie está a atingir o termo da sua existência e vai ser substituída por outra na linhagem, várias espécies filhas provenientes de regiões geograficamente distintas são candidatas à sucessão. A maior parte destas espécies novas não persiste durante muito tempo. Só uma dentre elas o conseguirá por um período geológico longo, exibindo um fenómeno de estase.

Cada uma possui as suas características particulares, adequadas a meios diferentes, mas as suas "adaptações" não são orientadas em relação a uma determinada tendência evolutiva. Estão distribuídas ao acaso. Se, no entanto, um ambiente se mostra mais favorável à expansão de uma espécie melhor dotada, apenas ela persistirá duradouramente, enquanto as outras se extinguirão rapidamente. As espécies votadas ao desaparecimento diferem qualitativamente pelos seus caracteres fenotípicos da que persiste; esta é de facto retida por um determinado carácter — por exemplo, o desenho da superfície dentária nos Equídeos fósseis. Se o processo se repetir em cada episódio de especiação e se for sempre o mesmo tipo de meio a revelar-se mais favorável à expansão de uma espécie (e portanto à persistência de um carácter particular), haverá uma acentuação contínua do mesmo carácter na linhagem evolutiva e o paleontologista observará uma tendência na sucessão das espécies da linhagem. Ocorrerá um sucesso diferencial das espécies criadas de novo em cada etapa de especiação, devido a uma selecção ao nível das espécies **(472)**. A árvore evolutiva ficará então inclinada em certa direcção, expondo a tendência direccional da linhagem. Esta tendência evolutiva na sequência da sucessão das espécies produzir-se-á mesmo na ausência de qualquer tendência no seio da espécie. Parece ter sido também este o caso verificado durante o aumento do tamanho encefálico nos Hominídeos **(126)**. Quando se passa do *Australopithecus* ao *Homo habilis*, depois ao *Homo erectus* e deste ao *Homo sapiens*, há um aumento constante do volume da caixa craniana; contudo não se observam vestígios de qualquer aumento no interior de cada uma das espécies.

A ideia original do modelo é a multiplicidade da especiação, produzindo uma gama de espécies diferindo umas das outras pelos caracteres. Só depois se segue a retenção de uma delas por ser mais apta a persistir nas condições do momento. Por isso se fala de uma selecção ao nível da espécie e não ao nível dos indivíduos no seio das populações. Neste modelo de selecção ao nível da espécie postula-se explicitamente que as espécies novas aparecem munidas de adaptações ao acaso em relação à tendência evolutiva por fim prevalecente. As espécies novas tomam aqui o papel desempenhado pelas mutações dos genes no processo da selecção pela Natureza das adaptações surgidas no seio das populações — aparecem, como estas, ao acaso e são independentes da direcção da selecção.

A teoria dos equilíbrios punctuados permitiu individualizar as espécies quer no tempo quer no espaço. Esta propriedade, mais do que o debate sobre

o "tempo" evolutivo, parece emergir como a sua contribuição principal para o evolucionismo, pois conduziu à noção fundamental da independência entre a macro e a microevolução. Desde Simpson, considerava-se a macroevolução (substituição de uma espécie por outra) como a consequência da microevolução (substituição de genes por outros no seio das populações). Para Eldredge, Gould, Stanley, Vrba, entre outros, a substituição de uma espécie por outra não é o produto directo da microevolução, porque a especiação é um fenómeno diferente da adapatação das populações. Por um caminho próprio, os paleontologistas chegaram às mesmas conclusões de geneticistas como Lewontin ou de estudiosos da especiação, como Carson.

A genética populacional foi o primeiro ensaio teórico da evolução possuidor de capacidade de previsão. Os seus princípios matemáticos e os progressos da biologia molecular poderiam parecer razoavelmente adequados para justificar as observações do reino animal porque, como salienta Maderson **(300)**, as tansformações morfológicas ocorrem nas populações e envolvem os produtos dos genes. Ninguém duvida da importância daquelas áreas de investigação mas persiste a questão da sua suficiência para justificar a mudança macroevolucionária. A falta de uma explicação satisfatória para a origem das novidades evolucionárias permanece porque estas não são extrapoláveis das mudanças das frequências genéticas como defenderam os neodarwinistas clássicos.

A teoria das frequências genéticas tratou os factores com maior significado aparente em macroevolução como essencialmente constantes. Os objectos de estudo foram reduzidos às mudanças nas frequências dos genes e pouco ou nenhum ênfase foi atribuído à expressão dos genes: o organismo desapareceu do campo de análise e com ele o fenótipo, as interacções dos processos de desenvolvimento com o ambiente produtoras do fenótipo e as interacções ecológicas do fenótipo com o ambiente, determinantes no fenómeno adaptativo.

Nos anos 60 surgiu uma segunda tentativa igualmente com poder de antevisão sobre o evolucionismo, na forma da teoria da história da vida animal. Esta estuda a maneira como os traços fenotípicos interactuam para afectar o *fitness*, entidade complexa avaliada por indicadores ou medidas sempre

de algum modo relacionados com a reprodução e a sobrevivência. Os traços mais frequentemente apreciados incluem a idade de maturidade, o número de descendentes, a distribuição etária do esforço reprodutivo, a longevidade e a variação das taxas de mortalidade com a idade. Os instrumentos conceptuais mais importantes são as equações da demografia e as relações custo/investimento entre reprodução, crescimento e sobrevivência.

Enquanto a primeira tentativa subestimou o organismo, a segunda desvalorizou o gene. As simplificações de uma são as complexidades da outra e ambas têm limitações porque se ignoram e ignoram o desenvolvimento. A consideração dos mecanismos do desenvolvimento poderia ligar as duas áreas e proporcionar uma formulação mais poderosa que qualquer das anteriores.

De facto, ainda segundo Maderson **(300)**, não necessitamos de uma nova genética macroevolucionária pois a genética microevolucionária é adequada, mas precisamos de compreender as regras geradoras do desenvolvimento sobretudo no capítulo das interacções dos produtos genéticos na morfogénese. Neste aspecto a teoria sintética é francamente insuficiente pois deixa por explicar as bases morfogenéticas das mudanças e sua direccionalidade, a ocorrência de mudanças morfológicas extensas em períodos muito curtos e a estabilidade fenotípica através do tempo face a ambientes em mutação. Perante muitas modificações documentadas durante a evolução, sendo difícil estabelecer o carácter adaptativo (a genética evolutiva é, na sua essência, uma teoria de mudança dirigida, guiada pela selecção natural) devemos equacionar a possibilidade de terem resultado de um conjunto de condicionantes de desenvolvimento.

A ONTOGENIA E A FILOGENIA

O papel dos processos de desenvolvimento na evolução deveria ter sido sempre um componente fundamental dos estudos evolucionários. Tal não aconteceu e o desenvolvimento embriológico, aspecto central da teoria evolutiva nos finais do século passado, foi considerado irrelevante durante o actual.

No entanto, o interesse pela relação entre desenvolvimento e evolução nunca se apagou completamente, como se pode verificar pelos trabalhos de Garstang, Huxley, De Beer, Goldschimdt (para uma revisão ver referências **154** e **409**) e, mais recentemnte, de Gould **(154)**, Raff e Kaufman **(409)** e Løvtrup **(292)**.

A ideia de a evolução biológica só poder ser entendida após o esclarecimento dos processos responsáveis pela produção da forma durante o desenvolvimento não é pois recente. Contudo, ao longo da maior parte do presente século, a ligação óbvia entre as transformações filogenéticas da forma dos organismos e as modificações subjacentes dos sistemas genéticos controladores da ontogenia foi quase completamente ignorada pelos neodarwinistas. A Síntese foi construída com outros elementos mas também nesta perspectiva se deve reconhecer a sua insufuciência.

Como afirmou Garstang (citado por Raff e Kaufman - **409**) uma sequência evolutiva ou filogenética não é simplesmente uma sucessão de formas adultas. Cada geração de adultos foi produzida por uma série de processos de desenvolvimento (ontogenia) desde um ovo aparentemente desprovido de estrutura até à morfologia complexa do adulto. Assim, para uma mudança evolutiva se expressar como uma estrutura corporal alterada — uma morfologia nova — é imprescindível a ocorrência de uma mudança na ontogenia. Idêntica opinião tem Freeman **(138)**: "qualquer conjunto de descendentes com uma organização anatómica diferente de um grupo ancestral teve o seu processo de desenvolvimento necessariamente modificado de algum modo e, com toda a probabilidade, é o reflexo de algum tipo de mudança genética".

Para reconstruir a mudança de desenvolvimento responsável por uma determinada alteração estrutural, os embriologistas comparam o desenvolvimento de duas formas actuais descendentes de um antepassado comum. As comparações estabelecem-se de modo a evidenciar as diferenças ontogenéticas entre a espécie semelhante ao antepassado por não apresentar essa mudança na organização e a espécie portadora do carácter alterado. Freeman **(138)** lembra ainda que os acontecimentos evolutivos mais interessantes conduziram a alterações profundas na organização anatómica dos animais e estão associados com a formação de novos *Phyla*, mas de todos esses acontecimentos, ocorridos nos períodos Pré-Câmbrico, Câmbrico e Ordoviciano de acordo com o registo fóssil, não há essencialmente nenhuma evidência de como se passaram os factos. Por tal motivo, quase todas as especulações referentes à origem dos *Phyla* de animais metazoários são finalmente baseadas em considerações embriológicas.

O problema das relações entre a filogénese e a ontogénese é complexo e merece um tratamento muito cuidado pois não é verdadeira a afirmação

simplista de Northcutt **(354)** de que tal como von Baer, a maioria dos biologistas subsequentes, entre os quais cita Gould **(154)**, Raff e Kaufman **(409)** e Wiley **(514)**, tenha rejeitado liminarmente o tema. A relação entre a filogenia e a ontogenia existe e não pode ser negada. Nas palavras de Gould **(154)**, as mudanças evolutivas exprimem-se obrigatoriamente na ontogenia e a informação filética reside necessariamente no desenvolvimento dos indivíduos. Óbvia em si mesma, a afirmação pouco ou nada tem de elucidativo.

Um exame exaustivo do assunto exige uma análise do enquadramento histórico, cultural e científico do século passado, tal como se encontra nas obras citadas de Gould **(154)** e Raff e Kaufman **(409)**. Só assim é possível compreender as origens do recapitulacionismo e os motivos por que, já no decorrer deste século, o tema foi quase completamente esquecido e por muitos autores foi negada a existência de qualquer ponto de ligação. De facto, a lei biogenética de Haeckel foi tão extremista e o seu colapso tão espectacular que a simples referência ao paralelismo entre a filogenia e a ontogenia se tornou quase proibida **(154)**.

Quando os conceitos de movimento e progresso começaram a substituir a visão estática da Biologia, surgiram duas correntes de opinião radicalmente diferentes sobre as relações entre a ontogenia das formas "superiores" e as sequências de adultos:

- Para Oken, Meckel, Serres, Agassiz, entre outros, os estadios da ontogenia repetem as formas adultas de animais "inferiores" na escala de organização **(409)**. De acordo com o princípio do paralelismo, também conhecido por lei de Meckel-Serres, um animal "superior" durante o seu desenvolvimento embriológico recapitula as estruturas adultas de animais situados abaixo na escala dos seres; inversamente, animais "inferiores" representam os estadios larvares das formas mais avançadas.

Nada havia de inerentemente evolucionário na escala dos seres ou na lei do paralelismo. Ambos os esquemas eram estáticos e não previam qualquer evolução, podendo ser interpretados como a concretização do plano divino da Criação. Esta era igualmente a opinião de Agassiz, opositor acérrimo de Darwin e do evolucionismo, quando estendeu a noção de paralelismo ao registo fóssil. Para Agassiz existia um paralelismo triplo, bem expresso no desenvolvimento de um organismo "superior": no decurso da sua ontogénese

passaria através de estadios semelhantes não apenas aos adultos de uma série de formas "inferiores" relacionadas, mas também à progressão dos fósseis da sua classe no registo fóssil. Ao contrário dos transcendentalistas, Agassiz adoptou a classificação de Cuvier e rejeitou a hipótese de uma escala dos seres única. De facto, para estes paleontologistas havia quatro modos fundamentais de organização corporal (Vertebrados, Moluscos, Articulados e Radiados) e a recapitulação ou paralelismo apenas podia ocorrer dentro de cada classe.

- Entretanto von Baer começou a trabalhar sobre o desenvolvimento animal e, pode dizer-se, introduziu a Embriologia como ciência. Os seus estudos e interpretações sobre a Embriologia Comparada levaram-no a formular uma série de princípios e generalizações completamente inconciliáveis com a ideia de recapitulação da escala dos seres durante a ontogénese. Von Baer, como Cuvier, verificou que em vez de uma escala única, havia quatro, em correspondência com os planos básicos de organização corporal e, em sua opinião, o desenvolvimento reflecte claramente esses quatro planos. Nenhum animal repete qualquer estadio adulto: o desenvolvimento procede da homogeneidade indiferenciada para a heterogeneidade diferenciada, do geral para o especial. O notocórdio e o tubo neural, por exemplo, são característicos dos Vertebrados: originam-se cedo no desenvolvimento e, portanto, o embrião de um Vertebrado é desde o início um Vertebrado e nunca, em momento algum, se assemelha a um Invertebrado. Os embriões dos Vertebrados assemelham-se apenas a embriões de outros Vertebrados e von Baer nega-lhes qualquer afinidade com os adultos de outras espécies, mesmo próximas. Nas suas palavras: "Os embriões dos Vertebrados no curso do seu desenvolvimento não passam através de formas adultas conhecidas de animais, quaisquer que eles sejam" (citado por Raff e Kaufman - **409**).

As ideias de von Baer foram resumidas e publicadas como leis em 1828. Mantêm, pelo menos em parte, a sua validade e é possível confirmar a sua justeza durante o desenvolvimento de qualquer Vertebrado:

- Os caracteres mais gerais de um grupo de animais aparecem mais cedo nos seus embriões do que os caracteres mais especiais.
- Das formas gerais desenvolvem-se as menos gerais e assim por diante, até que por fim aparecem as mais especiais.
- Cada embrião de uma determinada forma animal, em vez de passar através das outras formas, torna-se progressivamente mais afastado delas.

- Fundamentalmente, o embrião de uma forma superior nunca se assemelha a outra forma adulta, mas apenas ao seu embrião.

Insustentável com a escala natural, a doutrina de von Baer não era incompatível com uma certa forma de recapitulação e, de facto, foi em grande parte absorvida por Haeckel. Por razões muito simples: o conceito de desenvolvimento de von Baer era dinâmico e progressivo ("os embriões passam do geral e simples ao específico e complexo") e existem semelhanças aparentes entre os embriões das formas "superiores" e os adultos das formas "inferiores". Ainda na perspectiva de von Baer, estas semelhanças são a consequência necessária de dois factos interligados:

- Os animais inferiores estão apenas um pouco afastados da situação embrionária e, por isso, retêm uma certa semelhança com os embriões das formas mais elevadas.

- Os animais inferiores assemelham-se mais proximamente ao arquétipo hipotético ou forma básica ideal de cada plano particular de organização corporal.

Os Peixes adultos, por exemplo, estão mais próximos do tipo básico do que os Mamíferos adultos; precocemente durante a ontogénese ambos se assemelham ao arquétipo dos Vertebrados, mas no seu desenvolvimento os Mamíferos afastam-se mais dele do que os Peixes.

O conceito do arquétipo era uma característica da abordagem transcendentalista da Biologia e deveria merecer pouca atenção a Darwin e seus seguidores, mas continuou a exercer uma influência considerável na interpretação dos achados embriológicos. De resto a importância dos dados embriológicos para os evolucionistas daquela época era o seu conteúdo filogenético.

O paralelismo triplo de Agassiz e a teoria da semelhança embrionária de von Baer foram reformulados à luz da evolução **(409).** Darwin apoiou von Baer; Haeckel, Muller, Cope, Hyatt, estabeleceram independentemente a lei biogenética, universalmente divulgada pela fórmula: "A ontogenia recapitula os estadios adultos da filogenia". O conceito de Haeckel diferia do de Meckel-Serres, porque reconheceu que a evolução não representa uma cadeia única de seres, mas muitas linhas divergentes de descendência. Ironicamente, neste

ponto, a lei biogenética revela uma semelhança superficial com as generalizações com que von Baer julgou ter enterrado a recapitulação **(154).** O prestígio crescente da recapitulação e o brilho de argumentação dos seus divulgadores mais empenhados eclipsaram rapidamente a alternativa de von Baer.

A modificação imposta pela teoria evolutiva sobre o recapitulacionismo incidiu sobretudo numa reformulação radical dos mecanismos: Oken tinha invocado uma tendência de desenvolvimento simples — as fendas branqueais num embrião humano e num Peixe adulto reflectem o mesmo estadio de desenvolvimento universal. Ao fundir a evolução e a Embriologia, Haeckel pretendeu elaborar um corpo teórico com a potencialidade única de fornecer histórias filogenéticas infalíveis. Haeckel propôs a lei biogenética na obra *General Morphology of Organisms (1866)* e, posteriormente, sumariou as suas ideias no livro *Evolution of Man (1877).* Na interpretação evolutiva de Haeckel, as fendas branqueais do embrião humano são literalmente as características adultas de um antepassado.

No pensamento filosófico pré-evolucionário, a relação entre a filogenia e a ontogenia era uma analogia simples. Estabelecia-se porque uma causa condicionante externa idêntica ou semelhante regulava ambos os processos, mesmo na ausência de qualquer efeito directo da filogenia sobre a ontogenia **(154).**

Foi esta a interpretação dos *naturphilosophen* alemães e dos transcendentalistas franceses do início do século XIX, para quem existia uma unidade fundamental da vida, expressa por um paralelismo entre o desenvolvimento embrionário do indivíduo e a escala dos seres, porque todos os processos dinâmicos seguiam necessariamente uma tendência de desenvolvimento única.

Como lembra Gould **(154),** Aristóteles defendeu um conceito semelhante pois incluiu todos os objectos naturais numa cadeia contínua desde os produtos inorgânicos da Criação até uma série de formas vivas progressivamente mais complexas (seres inanimados/plantas/animais simples, como as esponjas/insectos/peixes/aves/mamíferos/homem). Hertwig (1906), num contexto mecanicista, afirmou que a ontogenia parece ser paralela à filogenia porque as vias estruturais capazes de conduzir ao desenvolvimento da complexidade a partir de

células simples são em número restrito. Para Berg (1929) a recapitulação era devida à operação de leis de desenvolvimento idênticas nos reinos independentes da ontogenia e da filogenia.

Mais recentemente, Jacobson **(224)** interpretou a lei biogenética "não como uma relação causal necessária entre a ontogénese e a filogénese, mas como a manifestação de um paralelismo que pode ser apenas o resultado fortuito da operação de circunstâncias e princípios de eficiência semelhantes na evolução e no desenvolvimento".

Mas também se defendeu a possibilidade de o paralelismo se originar de um efeito directo da filogenia sobre a ontogenia. Para Haeckel existia uma conexão causal íntima e necessária: "A filogénese é a causa mecânica da ontogénese". No entanto, embora tentasse justificar esta afirmação com base em leis físicas e químicas, nunca tornou muito claro o seu significado.

O desenvolvimento era recapitulacionista porque durante a evolução apenas os estadios adultos dos antepassados persistiam tempo suficiente para adquirirem e passarem as características novas aos descendentes. Em genética Haeckel era lamarckista.

Todos os recapitulacionistas evolucionários aceitaram a passagem dos caracteres do ancestral adulto, de grandes dimensões, para o feto pequeno e transitório, a partir de um mecanismo baseado em duas leis **(154)**:

- **Adição terminal:** a mudança evolutiva progride pela adição de estadios no fim da ontogenia ancestral.

- **Condensação:** o desenvolvimento é acelerado à medida que caracteres ancestrais são empurrados para estadios mais precoces dos embriões dos descendentes.

O princípio da condensação permitiu identificar na mudança da cronologia do desenvolvimento o mecanismo que produz o paralelismo entre a ontogenia e a filogenia.

Na opinião de Haeckel, a lei filogenética da aceleração empurra os estadios adultos dos ancestrais para a ontogenia precoce dos descendentes. Qualquer modificação heterocrónica (mudança no tempo relativo de aparecimento e/ou no ritmo de desenvolvimento de caracteres já presentes nos ancestrais) é um acontecimento filético que altera directamente o curso da ontogenia.

A recapitulação foi largamento impermeável à desaprovação empírica

pela acumulação de excepções. Caíu quando se tornou antiquada na prática, devido à importância crescente da Embriologia experimental e insustentável em teoria, devido às modificações operadas em campos científicos próximos pela Genética mendeliana **(154).**

No final do século XIX estabeleceu-se uma dicotomia clara entre duas das mais importantes escolas da Biologia. Os naturalistas, seguidores de Darwin, viam o organismo como um todo e pretendiam estudar a sua estrutura e adaptação. Os experimentalistas, baseados nos modelos da Física e da Química, analisavam partes isoladas dos organismos e suas funções.

Um dos primeiros ataques à doutrina de Haeckel foi formulado por His porque acreditava em causas próximas, de natureza mecânica, para a ontogenia, tendo por origem as características físicas do protoplasma do ovo fertilizado e as condições de ambiente do seu desenvolvimento. Roux, mais tarde, provocou uma autêntica revolução na Embriologia com a introdução do método experimental. O aparecimento da Embriologia experimental mecanicista pressagiou o fim da recapitulação **(409).**

A análise filogenética tornou-se progressivamente irrelevante porque a hereditariedade e a recapitulação foram substituídas no pensamento embriológico pela preocupação com os processos pelos quais os indivíduos se desenvolvem. Por este motivo surgiram, com frequência crescente, afirmações do tipo: "Não lucramos nada em saber que temos olhos porque os nossos antepassados tinham olhos. Se os nossos olhos são semelhantes aos deles não é devido a uma ligação genealógica, mas porque as bases moleculares germinativas se desenvolveram em condições semelhantes" ou "Já não vemos utilidade na galeria de retratos dos ancestrais da filogenia" (Citações transcritas do trabalho de revisão de Raff e Kaufman - **409**).

O triunfo da mecânica do desenvolvimento ditou o divórcio súbito e completo entre a Embriologia e a evolução e continha as sementes do afastamento entre a Embriologia e a Genética.

O ponto fraco último e fatal da lei biogenética era a sua dependência de uma teoria lamarckiana da hereditariedade e a sua exigência de uma forma evolutiva nova apenas poder surgir por acréscimos ao estadio adulto do antepassado imediato. Com o dobrar do século, a redescoberta das leis de Mendel e o desenvolvimento da Genética começaram a reduzir a lei biogenética à

dimensão de uma miragem. A autonomia da linha germinal, a par da pureza e constância do gene são evidentemente contrárias à hereditariedade dos caracteres adquiridos. A lei biogenética ficou definitivamente abalada quando se descobriu a importância da morfologia e das adaptações morfológicas não apenas para os adultos de um organismo, mas durante todas as fases da sua ontogénese.

Genética mendeliana, autonomia da linha germinal e importância dos caracteres morfológicos ao longo de todo o desenvolvimento ditaram o fim da lei. Quase inexplicável é a sua persistência, sem críticas nem restrições, nos livros de texto e em largos sectores da comunidade científica, tanto tempo decorrido.

A lei biogenética colapsou afinal porque a Genética mendeliana repudiou a generalidade dos seus dois princípios necessários (adição terminal e condensação). Na realidade, todas as variedades de mudança na cronologia do desenvolvimento se tornaram ortodoxas: o desenvolvimento de partes individuais de um organismo pode ser acelerado ou retardado relativamente a outras partes **(154).**

Estes retardamentos e acelerações originam o conjunto completo de paralelismos entre a ontogenia e a filogenia.

Correctamente reestruturado, o tema revela-se de uma importância fundamental em Biologia evolutiva pois permite elucidar alguns aspectos de grande actualidade, como a evolução das estratégias ecológicas e a biologia da regulação. O ponto essencial para a reestruturação é o reconhecimento de a teoria de Haeckel requerer uma mudança na cronologia dos acontecimentos do desenvolvimento como mecanismo da recapitulação:

Para Haeckel, a mudança processava-se toda no mesmo sentido — uma aceleração universal do desenvolvimento empurrava as formas adultas ancestrais para os estadios juvenis dos descendentes.

Mas não há razões para favorecer a aceleração ou a lentificação, porque todas as mudanças de sentido na cronologia são igualmente admissíveis — o aparecimento de caracteres juvenis dos antepassados nos adultos dos descendentes (pedomorfose) deverá ser tão frequente como a situação inversa (recapitulação) **(2, 31, 154, 156, 300, 409).**

O maior obstáculo à compreensão do problema foi e parece continuar

a ser a confusão lamentável existente na literatura entre as ideias de von Baer e a teoria completamente diferente que, generalizando a recapitulação de Haeckel, abarca todos os fenómenos heterocrónicos **(154).**

Retomando o exemplo das fendas branqueais, Haeckel interpretou a sua presença nos embriões humanos como características de Peixes adultos ancestrais, empurradas para trás, para estadios precoces da ontogenia humana, por uma aceleração universal das taxas de desenvolvimento em linhagens sucessivas em evolução. Von Baer argumentou qua as fendas branqueais não são estadios adultos de antepassados empurrados para os embriões dos descendentes; representam apenas um estadio comum da ontogenia precoce de todos os Vertebrados (afinal, os embriões dos Peixes também têm fendas branqueais).

Ambas as teorias permitem inferir sobre os ancestrais a partir dos estadios embrionários dos descendentes **(154).** A sua utilidade na reconstrução das árvores filogenéticas é, portanto, muito idêntica: não há grande diferença se estamos a repetir o estadio adulto de um ancestral tipo Peixe (como afirmam os recapitulacionistas) ou se apenas estamos a desenvolver uma característica embrionária comum que os Peixes, como Vertebrados primitivos, retêm através da vida (como defendeu von Baer), porque no essencial a informação filética é a mesma. Se apenas estamos interessados em reconstruir árvores genealógicas, a distinção entre as duas teorias do desenvolvimento é especiosa pois, continuando com o exemplo citado, em ambos os casos aprendemos o mesmo sobre a nossa relação evolucionária com os Peixes.

Mas se estamos interessados nos mecanismos pelos quais a informação filética aparece na ontogenia, então as diferenças são extremamente importantes:

- A teoria da diferenciação progressiva de von Baer requer apenas um princípio conservador da hereditariedade para preservar rigorosamente os estadios precoces da ontogenia em todos os membros de um grupo, enquanto a evolução progride pela alteração dos estadios mais tardios.

- A recapitulação, pelo contrário, requer um mecanismo activo que empurre características presentes em animais adultos para estadios progressivamente mais precoces das ontogenias dos seus descendentes, isto é, requer uma mudança na cronologia do desenvolvimento.

Pode considerar-se von Baer o fundador da Embriologia e deve

reconhecer-se a importância fundamental das suas leis, bem como a manifestação da natureza conservadora da hereditariedade em muitas das supostas racapitulações. Mas devemos insistir na separação indiscutível entre Haeckel e von Baer porque apenas a interpretação de Haeckel quando correctamente expandida para incluir tanto o retardamento como a aceleração, invoca o mecanismo das mudanças na cronologia do desenvolvimento.

No livro *Embryos, Genes and Evolution*, Raff e Kaufman **(409)** defendem a noção de uma ontogenia governada por um programa genético, onde as decisões fundamentais do desenvolvimento estão contidas num número relativamente pequeno de genes que funcionam como interruptores entre estadios ou vias alternativas.

Segundo o relato daqueles autores, de Beer, em *Embryos and Ancestors (1958)*, realçara já a importância das mudanças na cronologia do desenvolvimento sobre a evolução. Mas, para além de uma discussão geral sobre a existência de genes controladores dos ritmos dos processos de desenvolvimento, não teria explorado o papel da regulação genética no desenvolvimento e na evolução. Na mesma obra **(409)**, afirmam também nunca ter havido um estudo pormenorizado das bases genéticas do desenvolvimento como origem da mudança evolutiva e qualificam as análises anteriores de de Beer (1958) e Gould **(154)** sobre as modificações das sequências dos fenómenos de desenvolvimento como documentos muito claros para explicar a obtenção de mudanças morfológicas evolutivas, mas focando apenas o problema na cronologia. Em sua opinião outras fontes de dissociação relativa dos fenómenos têm sido menos discutidas.

Para Raff e Kaufman **(409)** os genes controlam de facto a ontogenia de um modo muito específico através de um programa de desenvolvimento geneticamente determinado e a evolução deve ser interpretada como consequência das mudanças nos genes reguladores da ontogenia. Goldschmidt emitira já uma opinião semelhante em *Material Basis of Evolution (1940)*, mas não se sabia ainda o suficiente sobre os genes e suas funções durante o desenvolvimento para permitir uma síntese frutuosa.

Os genes estruturais têm um papel regulador muito limitado no desenvolvimento **(93, 409)** e, pelo menos em relação a grupos actuais de organis-

mos como os Anfíbios e os Mamíferos, a evolução dos genes estruturais para proteínas diferentes parecer irrelevante para a evolução morfológica **(516, 517).** O Homem e o Chimpanzé, por exemplo, sofreram uma divergência morfológica rápida mas as suas proteínas são semelhantes em cerca de 99% das sequências dos aminoácidos. Por sua vez nos Anuros, um grupo taxonómico muito antigo onde as taxas de evolução morfológica têm sido muito lentas, as sequências proteicas evoluiram segundo ritmos comparáveis aos dos outros organismos. Perante estes factos, King e Wilson **(257)** desvalorizaram as mudanças dos genes estruturais e propuseram as modificações nos genes reguladores como base da evolução morfológica.

Essencialmente, os genes estruturais produzem os materiais e os genes reguladores fornecem, interpretam e comandam o cumprimento do esquema de desenvolvimento. Os primeiros são mais fáceis de isolar e estudar; os segundos, porque há uma hierarquia de controlos interactuantes governando a expressão genética e a ontogenia, pertencem a categorias diversas e são mais difíceis de definir.

Alguns genes reguladores não originam produtos; outros fazem-no, mas os seus produtos existem apenas em quantidades mínimas. Raff e Kaufman **(409)** atribuem aos genes reguladores três modalidades diferentes de funções, qualquer delas com influência considerável na evolução:

- Controlo da cronologia dos acontecimentos.
- Decisões de tipo binário sobre o destino de grupos celulares ou regiões do embrião.
- Integração da expressão dos genes estruturais para a produção de tecidos diferenciados e estáveis.

A acção dos genes reguladores não se limita, pois, a uma intervenção sobre o *timing*, como foi desenvolvidamente abordado nas obras de de Beer (1958) e Gould **(154).** As mudanças na cronologia, na diferenciação celular (os interruptores binários restringem as células a escolhas sucessivas cada vez mais específicas) e na integração organizativa dos tecidos podem proporcionar modificações da morfologia ou até o aparecimento de tecidos novos. Os genes reguladores tornam-se assim acessíveis ao estudo porque as suas mutações podem ter efeitos espectaculares.

Esta interpretação, se estiver correcta, tem um significado profundo:

as mudanças evolutivas da morfologia ocorrem mecanisticamente em consequência de modificações dos sistemas de genes reguladores. Se for igualmente correcta a previsão da exiguidade do seu número, fica justificada a possibilidade da mudança evolutiva extensa (acontecimentos macroevolucionários associados com as origens de novos grupos taxonómicos) e rápida do ponto de vista geológico.

Embora mais desenvolvida, a tese de Raff e Kaufman **(409)** não é de modo algum original pois, como afirma Gould **(154)**, a evolução ocorre quando a ontogenia é alterada em um de dois modos:

- Quando caracteres novos são introduzidos em qualquer estadio de desenvolvimento.

- Quando caracteres já presentes sofrem alterações na cronologia do seu desenvolvimento.

Os dois processos em conjunto esgotam o conteúdo formal da mudança filética. O primeiro pode originar-se quer a partir de modificações nos genes estruturais quer de mudanças na regulação, produzindo efeitos morfológicos mais ou menos complexos por nós designados de "novos". O segundo é a heterocronia e resulta também da intervenção de genes reguladores.

Embora o seu papel como factor de importância geral em macroevolução não esteja convenientemente explorado, a heterocronia é considerada fundamental na evolução de certos grupos taxonómicos **(154, 167, 409)**. Exemplos numerosos estão documentados nas faunas modernas e em fósseis mas sabemos pouco sobre os mecanismos imediatos (epigenéticos) reguladores das mudanças ontogenéticas últimas que desencadeiam a heterocronia. São frequentemente de natureza hormonal, segundo se concluiu de numerosos estudos de desenvolvimento em Anfíbios onde, por razões completamente desconhecidas, a cronologia do desenvolvimento de uns órgãos em relação a outros parece ser facilmente desemparelhável **(300)**. Neste capítulo merece destaque o papel desempenhado pelo axolotl (*Ambystoma mexicanum*) no esclarecimento da influência da heterocronia em macroevolução.

Os argumentos clássicos sobre o significado macroevolucionário das modificações morfológicas dos descendentes interpretam a pedomorfose

como uma fuga à especialização e a recapitulação como um progresso evolutivo pela adição de órgãos. Mas segundo Gould **(154)** existe uma confusão entre os mecanismos das mudanças na cronologia do desenvolvimento (**aceleração** e **retardamento**) e os seus resultados (**recapitulação** e **pedomorfose**). Os processos são mais importantes que os resultados, pois determinam o significado evolutivo da heterocronia. Por essa razão, este autor reformulou a classificação dos resultados a partir da consideração dos dois processos básicos:

O **retardamento** pode conduzir a:

a) **pedomorfose,** por lentificação do desenvolvimento somático (**neotenia**).
b) **recapitulação,** por lentificação da maturação sexual (**hipermorfose**).

A **aceleração** pode conduzir a:

a) **pedomorfose,** por aceleração da maturação sexual (**progénese**).
b) **recapitulação,** por aceleração do desenvolvimento somático (**recapitulação**).

Para Gould **(154)** o processo é primacial. Justifica o seu ponto de vista apresentando a pedomorfose (um resultado) como a mistura de dois fenómenos muito diferentes que em conjunto partilham a propriedade comum da morfologia juvenil. Um desses fenómenos (progénese) resulta de uma aceleração; o outro (neotenia), de um retardamento.

A progénese reflecte uma amputação da ontogenia devido a uma aceleração da maturação sexual. Representa uma faceta da estratégia vital própria dos regimes selectivos de tipo "r", onde a reprodução precoce é altamente favorecida. (Os meios onde predomina a selecção "r" caracterizam-se por flutuações do ambiente repetidas, amplas e imprevisíveis, mortalidade catastrófica frequente das populações, recursos alimentares abundantes e densidade populacional relativamente baixa e os animais têm tendência para canalizar uma grande parte dos seus recursos energéticos para a reprodução, evidenciando além da maturidade sexual precoce jé referida, uma fecundidade elevada, ciclo vital curto, desenvolvimento rápido e cuidados parentais exíguos). A

selecção dá-se, portanto, para uma maturação antecipada ou tamanho pequeno e a morfologia juvenil é muitas vezes uma consequênia secundária.

A neotenia representa um retardamento do desenvolvimento somático, nomeadamente dos órgãos ou estruturas cuja morfologia juvenil se apresenta favorável à selecção. Ocorre nos regimes selectivos de tipo "K", onde a morfologia é finamente aferida para condições ecológicas imediatas. (Os meios onde predomina a selecção "K" caracterizam-se por ambientes favoráveis aos seus habitantes, porque são estáveis e benignos e comportam altas densidades populacionais; os organismos que adoptam este tipo de estratégia ecológica evidenciam ciclos vitais mais longos com maturação sexual tardia, dispendem um esforço reprodutivo menor e investem grandes cuidados parentais em ninhadas pequenas e de gestação prolongada).

Deste modo a progénese e a neotenia, apesar da sua consequência comum (pedomorfose), estão associadas a condições ecológicas e regimes selectivos extremamente diferentes. Os seus papeis em macroevolução são também diversos.

A progénese pode originar ocasionalmente novos grupos taxonómicos porque a selecção sobre a morfologia fica atenuada num contexto de desenvolvimento onde se misturam caracteres juvenis e adultos (a maturação sexual precoce usualmente deixa alguns caracteres no seu estadio juvenil, enquanto acelera outros, mais estritamente relacionados com a própria maturação). O aparecimento de um novo *taxon* pode ser muito rápido e, em grande medida, "fortuito", no sentido de a selecção não operar directamente para produzir a morfologia alterada.

Algumas irregularidades encontradas nos registos fósseis caracterizam-se por um aumento do tamanho corporal com a filogénese (regra de Cope) e parecem relacionar-se com a origem heterocrónica de *taxa* importantes (Tetrápodes, Anuros, Amniotas, Aves, Mamíferos). Todos estes grandes grupos taxonómicos terão começado com representantes de tamanho muito pequeno, eventualmente seleccionados a partir de ancestrais jovens ou semi-larvares, possivelmente por progénese. Subsequentemente, se a selecção não continuar a favorecer a reprodução precoce pode promover o aumento do tamanho filético, por hipermorfose ou neotenia **(300).**

A maturação retardada sem alteração concomitante do ritmo de crescimento corporal conduzirá a uma hipermorfose. Nesta situação existe uma dissociação entre a maturação sexual e a diferenciação somática previamente existentes: a maturação adiada permite a manutenção das taxas de diferenciação dos antepassados e a sua continuação para além das condições ancestrais. O problema da hipermorfose é a restrição das potencialidades evolucionárias pela superespecialização — conduz às conhecidas vias sem saída muito mais frequentemente do que proporciona o aparecimento de novidades filogenéticas com capacidade para promover o aumento da diversidade.

O atraso da maturação, muitas vezes associado à selecção "K", não produz necessariamente uma hipermorfose, porque os ritmos de maturação e diferenciação podem manter-se interligados durante todo o desenvolvimento e o atraso de uma conduzir a um retardamento da outra. Se a correlação entre a maturação e o desenvolvimento não for rompida, um retardamento na maturação sexual acompanha-se de um atraso no desenvolvimento somático e o resultado é a neotenia. (Se ambos forem atrasados exactamente na mesma relação, obtem-se um gigante proporcionado e não existe heterocronia no sentido estrito do termo).

Uma matriz geral de retardamento pode apresentar à selecção caracteres juvenis em organismos com tamanhos idênticos aos dos adultos ancestrais. Se forem vantajosos, esses caracteres podem ser retidos e progressivamente adiados em episódios sucessivos. Digna de destaque é a possibilidade de, por vezes, os caracteres retidos serem as elevadas taxas de crescimento próprias dos estadios inciais do desenvolvimento.

Através da neotenia, a plasticidade evolucionária das estruturas juvenis não especializadas pode ser preservada nos regimes "K". Um animal mais corpulento, de maturação lenta, com grande flexibilidade morfológica pode ser um candidato privilegiado para uma mudança cheia de potencialidades. A neotenia fornece assim uma alternativa flexível à superespecialização hipermórfica, consequência habitual dos atrasos na maturação sexual, pela associação entre desenvolvimento somático retardado e maturação adiada.

De acordo com Gould **(154)** a neotenia foi especialmente importante na evolução do comportamento social complexo de alguns grupos de Vertebrados. Para este investigador o crescimento e o desenvolvimento retardados permitem

o estabelecimento dos padrões e critérios numa hierarquia de domínio ou levar a um aumento da cerebralização pelo prolongamento para um período posterior da vida, da fase de crescimento encefálico rápido característica dos fetos (ver **DISCUSSÃO III — DA EVOLUÇÃO DO SISTEMA NERVOSO**).

A neotenia foi provavelmente o maior determinante da evolução humana. Quando se reconheceu o papel inegável do retardamento na evolução na nossa espécie, os caracteres neoténicos sofreram uma reinterpretação e foram resgatados das teorias prévias que os tornaram tão impopulares.

*
* *

Muitos evolucionistas do século passado dedicaram uma atenção empenhada ao tema do desenvolvimento. Os neodarwinistas pelo contrário, ignoraram-no quase por completo. Não porque vissem o desenvolvimento como irrelevante mas fundamentalmente porque o assunto não se coadunava com o ênfase primacial e os conceitos da Genética populacional. No entanto, havia a esperança de as modificações nas frequências dos genes dentro das populações poderem, no quadro da Síntese e por extrapolação, explicar toda a evolução, incluindo as mudanças na arquitectura do desenvolvimento e nos planos corporais básicos dos seres vivos.

Neste contexto teórico, segundo Maderson **(300)**, a continuidade aparente da mudança e a falta de uma condicionante "interna" impuseram subtilmente sobre a Biologia evolucionária uma noção causal "externa" propiciadora de respostas graduais e constantes dos organismos, mas negando-lhes a possibilidade de condução do processo de modificação.

Nos últimos anos, estudos de Paleontologia e de Embriologia realçaram a regularidade dos acontecimentos evolutivos e a existência de mecanismos condicionantes ao desenvolvimento e à evolução. Por esta razão, readquiriu importância todo um programa de investigação sobre as leis da forma e suas transformações nos organismos considerados na sua globalidade, tendo por objectivo compreender a relação entre as regras geradoras do desenvolvimento e as consequentes limitações dos tipos morfológicos surgidos durante a filogénese. O fenómeno evolutivo parece tornar-se inteligível em função de leis intrínse-

cas aos processos de desenvolvimento e de contingências originadas em influências extrínsecas ou do ambiente (1).

Os mecanismos fundamentais subjacentes à mudança morfológica na evolução devem ser procurados no contexto da ontogénese. Segundo Maderson (300) esta convicção é hoje generalizada e encontra apoio em dois factos interdependentes: com toda a probabilidade mais de 50% do genoma está associado com o desenvolvimento e a embriogénese caracteriza-se pela existência de um número limitado de fenómenos celulares ubíquos. As interacções dinâmicas entre produtos primários dos genes, células, tecidos e respectivos ambientes seriam então a base da descontinuidade fenotípica.

Por outro lado, os sistemas de desenvolvimento são resistentes às perturbações genéticas e do ambiente e, em certa medida, comportam-se como entidades homeostáticas. Por essa razão muitos genótipos resultam no mesmo fenótipo, podendo a estase na filogenia ser eventualmente justificada pela intervenção destes mecanismos de manutenção de equilíbrio.

A direccionalidade das mudanças merece também uma palavra: embora não se conheçam os motivos, do ponto de vista fenomenológico, alguns tipos de transformação ocorrem com maior frequência e, inversamente, transformações importantes de um plano corporal a outro nunca são observadas, mesmo no domínio dos mutantes. A tendência para interpretar a direccionalidade na evolução em função da actuação de factores extrínsecos ficou a dever-se à preocupação com a selecção natural e a adaptação. Mas, para Maderson (300), a ocorrência de tendências muito graduais na modificação morfológica, suficientemente lentas para permitirem a intervenção da selecção natural, põe a questão interessante da direccionalidade intrínseca. Esta pode evidenciar-se no estabelecimento de uma independência crescente dos animais em relação às perturbações do ambiente, como resultado da evolução de sistemas homeostáticos (metabólicos, osmóticos, térmicos), de ritmos biológicos (circadianos ou outros), de padrões de comportamento (como a hibernação) ou de morfologias estáveis.

Em teoria dos controlos descreve-se um "princípio de modelo interno" compatível com esta interpretação — um regulador tem de desenvolver uma representação interna do quadro de variação exógena se "pretende" ser estruturalmente estável face às perturbações do ambiente. Se tal processo ocorre durante a evolução, então a adaptação decorre de um princípio direccional intrínseco à relação entre os organismos e o meio.

III — DA EVOLUÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

Os trabalhos de índole comparativa visam na sua essência o estabelecimento da história evolutiva dos seres vivos ou, mediante o seu conhecimento prévio, a elucidação do conjunto de modificações ocorridas em cada um dos seus órgãos, aparelhos ou sistemas no decurso dos milénios.

A Neurologia Comparada contribuiu também para o esclarecimento da origem e posterior evolução de alguns grupos de animais e, deste modo, para a sua classificação. No entanto, os exemplares seleccionados em quase todas as Classes de Vertebrados foram examinados com o objectivo principal de perceber como evoluiram os seus encéfalos. Sobretudo a pesquisa de uma compreensão da evolução neocortical cativou os investigadores pois acreditavam que isso os levaria a um melhor entendimento da essência do próprio Homem. Mas ao tentar reconstruir a história evolutiva do Sistema Nervoso e do Comportamento surgem problemas específicos, não comuns aos da evolução do esqueleto, dentes, tegumentos ou outras características com tradução morfológica duradoura. Os mais importantes decorrem do facto de, pela sua extrema complexidade e ausência de estudos sistemáticos (sobretudo fora dos Mamíferos), um e outro serem profundamente desconhecidos e de nem o Sistema Nervoso, nem o Comportamento deixarem registos fósseis de que possam inferir-se desenvolvimentos sequenciais. Os tecidos nervosos desintegram-se rapidamente após a morte e não há esperança, senão através de informação indirecta e relativamente

superficial, de obtenção de conhecimentos sobre a sua arquitectura e organização nas formas extintas. O exame das cavidades cranianas fósseis e das suas impressões pode fornecer-nos alguns indícios sobre a morfologia grosseira mas nada nos diz sobre os pormenores das conexões entre grupos celulares ou sobre a fisiologia. Também se podem deduzir alguns características comportamentais a partir da análise de esqueletos fossilizados ou dos estratos geológicos em que se encontram — hábitos alimentares, adaptação a ambientes terrestres, aquáticos, arbóreos ou aéreos, capacidade de manipulação de objectos, entre outros. No entanto, baseadas exclusivamente em achados fósseis, as conclusões sobre os padrões de acasalamento e os hábitos sexuais, os princípios educacionais dos descendentes, a aprendizagem e outros fenómenos comportamentais e actividades ditas "inteligentes" são quase sempre extremamente especulativas **(183).**

Desde o final do século passado, fruto da investigação afincada de numerosos cientistas e, sobretudo, da utilização sistemática do método de Golgi, a constituição celular e a arquitectura das diversas partes do Sistema Nervoso Central começaram a ser conhecidas com pormenor e profundidade crecentes.

Os estudos comparativos, conduzidos numa grande variedade de animais, levaram à convicção generalizada de que a evolução do Sistema Nervoso, tal como a evolução das espécies globalmente consideradas, se processou segundo uma série unilinear e reflecte um aumento progressivo ("ascendente") de complexidade.

O telencéfalo e o cerebelo receberam atenção privilegiada e, embora obedecendo ao princípio enunciado, desde muito cedo foram citados como exemplos de órgãos que sofreram transformações de características, ritmo e significado muito diversos.

Após extensos e rigorosos estudos, Larsell **(271, 272)** estabeleceu a homologia entre as diversas zonas do cerebelo em todos os grupos de Vertebrados e postulou a existência de áreas com antiguidade diferente: arquicerebelo (lobo floculonodular), paleocerebelo (vermis do lobo anterior, pirâmide, úvula e paraflóculo) e neocerebelo (porção intermédia do vérmis e hemisférios). Essas áreas são em grande parte coincidentes com outras, definidas pela natureza das conexões recíprocas que estabelecem, respectivamente com os núcleos vestibulares (vestibulocerebelo), a espinal medula (espinocerebelo) e o córtex cerebral, por intermédio dos núcleos da ponte (pontocerebelo). O crescimento

do cerebelo foi associado com o aparecimento de novos impulsos à medida que se sobe na escala filogenética.

Quanto à constituição histológica, embora se referisse um enriquecimento estrutural constante desde os Ciclóstomos até ao Homem e em determinados passos evolutivos se assinalasse a aquisição de outros elementos celulares, foi possível descrever uma organização básica que teria sido fixada muito cedo, provavelmente em alguma forma pré-vertebrada ou de Vertebrado primitivo e mantida até aos nossos dias. Por estas razões, sempre se interpretou o cerebelo como um órgão pouco atraente para estudos comparativos, porque pouco evoluiu desde o seu presumível aparecimento com os primeiros Vertebrados há cerca de 300 milhões de anos.

Pelo contrário, durante décadas, foi dogma central da evolução do Sistema Nervoso o princípio da elaboração progressiva do telencéfalo pelo aparecimento de novas estruturas que se sobrepõem às mais antigas à medida que ganham importância, as dominam e assumem as suas funções num plano superior, mais "racional".

O modelo linear de evolução telencefálica **(239, 431)** pode resumir-se do seguinte modo: o telencefálo dos Vertebrados primitivos era uma vesícula única e dela teriam derivado os hemisférios cerebrais, em resposta à pressão de diferenciação motivada pela presença de órgãos olfactivos pares **(239).** Baseia-se esta teoria na convicção de que a forma proposta para o adulto primitivo estaria duplamente representada na actualidade na vesícula cerebral ímpar do Anfioxo e na vesícula prosencefálica, observada nas fases precoces do desenvolvimento embrionário de todos os Vertebrados vivos **(352).**

A partir de um início tão simples, defendeu-se o acréscimo de tamanho e complexidade do telencéfalo induzido primeiro pelo desenvolvimento dos órgãos olfactivos e depois nos Peixes, Anfíbios, Répteis e Mamíferos, pela adição de novas vias talâmicas. Postulou-se, também, o aumento correlacionado da complexidade do tecto (*pallium* ou pálio) e do pavimento (*striatum* ou estriado) telencefálicos.

O pálio dos Peixes, supostamente dominado por projecções olfactivas secundárias e terciárias, representaria um paleopálio **(239, 431).** Embora nunca tivessem sido explicadas as forças responsáveis pela sua diferenciação, alguns Peixes e Anfíbios disporiam de um pálio olfactivo adicional, o arquipálio, onde terminariam aferências olfactivas de ordem superior. Os Répteis seriam os primeiros Vertebrados a possuir um terceiro componente palial, o neopálio,

com aferências talâmicas directas; a chegada de importantes estímulos visuais e somáticos ao neopálio seria responsável pelo aumento desta estrutura nos Mamíferos e pela sua organização num córtex laminado (neocórtex).

O estriado, por seu turno, apenas com aferências olfactivas e gustativas nos Peixes, a que se juntaram aferências somáticas ascendentes nos Anfíbios, constituiria inicialmente um paleostriado **(239).** Nos Répteis, com o estabelecimento das projecções tálamo-estriadas, ter-se-ia diferenciado, pela primeira vez, o neostriado, que nas Aves, fruto de um crescimento muito acentuado, seria responsável pela maior parte do telencéfalo. O neostriado teria, nos Mamíferos, características mais conservadoras em face de um neocórtex em expansão, que adquire importância primordial e o subjuga.

Segundo as teorias clássicas da evolução telencefálica as aferências olfactivas dominavam os hemisférios cerebrais dos Anamniotas e as vias talâmicas só atingiam o pálio nos Amniotas. O aspecto central destas transformações consistia na emergência gradual de novos grupos celulares com origem em primórdios paliais e subpaliais preexistentes: deste modo se desenvolveriam neo-estruturas a partir de paleo-estruturas pouco organizadas.

A chegada de novos impulsos a determinadas zonas do cérebro, acarretaria a diferenciação e a aquisição de propriedades celulares, citoarquitectónicas e funcionais específicas. Defendida nestes termos, a teoria da telencefalização ou da cascata conduziu a interpretações mais ou menos especulativas sobre a origem, constituição e funcionamento do cérebro humano. Este é apresentado como um conjunto de formações hierarquizadas possuidoras de padrões de organização e estruturas celulares e químicas heterogéneas, mas que se interpenetram e funcionam harmoniosamente.

A teoria dos três cérebros ou do cérebro triuno, apresentada por MacLean **(293, 294, 295, 296, 297, 298)** e divulgada sobretudo entre psicólogos e etologistas, merece uma referência pois é paradigmática desta linha de pensamento. Sustenta a existência simultânea, no Homem, de três tipos cerebrais básicos, próprios dos Répteis, Mamíferos primitivos e Mamíferos superiores. O cérebro dos Répteis, caracterizado por gânglios da base muito alargados, possui um córtex onde é possível definir áreas diferenciadas, mas a sua organização é ainda rudimentar: a herança mais antiga do encéfalo humano, essencialmente reptiliana, compreenderia grande parte da formação reticular, o mesencéfalo e o corpo estriado. O cérebro dos Mamíferos primitivos distingue-se por um acentuado crescimento do paleo e do arquicórtex e estaria representado em plano intermédio no Homem pelas estruturas corticais do sistema límbico

— na nossa espécie teria uma importância supostamente inferior devido à diminuição absoluta e relativa das aferências olfactivas. O neocórtex, de aparecimento mais tardio na evolução, devido ao crescimento exuberante e à estrutura e funcionamento altamente diferenciados é a marca identificativa do encéfalo nos Mamíferos superiores: responsável pelas actividades intelectuais complexas estaria presente de forma culminante no Homem.

Apesar de a maioria dos textos **(230, 239, 431)** referir um aumento gradual das dimensões do telencéfalo através das Classes sucessivamente mais elaboradas, esta asserção não é apoiada em um só estudo quantitativo **(352)**; pelo contrário, dados recentes, refutam tal ponto de vista **(111, 351, 352)**. Por outro lado, trabalhos conduzidos sobretudo em Seláceos **(107, 110, 351, 352)** e em outros Peixes **(352, 355)**, Anfíbios **(352, 356, 444)** e Répteis **(52, 168, 352)** revelaram projecções olfactivas para o telencéfalo tão restritas como nos Mamíferos e demonstraram a existência de uma representação sensorial prosencefálica muito mais extensa do que se suspeitava: as vias ascendentes tálamo-telencefálicas e as vias descendentes telencéfalo-bulbares e telencéfalo--espinais estão largamente distribuídas entre os Vertebrados e não são exclusivas dos Mamíferos **(352)**. Finalmente, certos caracteres telencefálicos — presença de pálio dividido em formações lateral (córtex piriforme), dorsal (neocórtex) e medial (hipocampo) e subpálio dividido em estriado e septo — parecem ser comuns a todos os Vertebrados **(352)**. Na realidade, é possível identificar um número restrito de agregados celulares, citológica e histoquimicamente distintos e estabelecer a sua correspondência em todas as radiações de Vertebrados. A sua presença nos Peixes mandibulados e, mesmo nos Agnatos (e a presumível existência no ancestral comum) sugerem a sua origem com o *Phylum*.

Por todas estas razões, chegaram os especialistas à conclusão de que haviam elaborado e defendido durante muito tempo um corpo doutrinário baseado num pressuposto teórico falso e em dados morfológicos insuficientes e, por vezes, incorrectos. A expansão e aperfeiçoamento destes, ao questionarem todo o modelo evolutivo do telencéfalo, implicaram a redescoberta de uma noção há muito adquirida, mas aparentemente ignorada pelos neuroanatomistas. Na realidade, independentemente das dificuldades já referidas, inerentes ao estudo da evolução do Sistema Nervoso, o maior obstáculo ao progresso dos conhecimentos neste campo parece ter sido a falência dos investigadores na distinção entre dois esquemas conceptuais: a noção popular de uma **escala filogenética** e o conceito evolucionista de um árvore de organismos relacionados

pela descendência, ou seja, de uma **árvore filogenética (183).**

A origem da confusão entre os dois esquemas reside no facto de ambos organizarem os seres vivos de acordo com as suas parecenças; e, com frequência, organismos parecidos estão mais proximamente relacionados do que organismos diferentes. O conceito de escala filogenética não tem estatuto científico, mas a sua semelhança superficial com uma árvore filogenética serviu para perpetuar o seu uso na literatura não especializada e teve um efeito particularmente prejudicial na Neurologia e Psicologia comparadas.

A **escala filogenética** é uma sucessão de seres vivos, de complexidade crescente de acordo com as visões teológica e zoológica pré-darwinianas de que todos os organismos ocupam uma posição natural, numa hierarquia contínua, unidimensional — a *Scala naturae* ou Grande Cadeia da Criação. Alicerçada em moldes mais científicos, esta escala natural não constitui uma tentativa para esclarecer a evolução, mas é apenas um intrumento taxonómico **(459).**

Pelo contrário uma **árvore filogenética** é uma genealogia de organismos, vivos e extintos, baseada nos dados correntes da Paleontologia, Morfologia Comparada, Fisiologia, Etologia e Biologia Sistemática. Embora deva ser sempre encarada como uma hipótese de trabalho, passível de correcção ou de aperfeiçoamento num ou noutro ponto pela aquisição de dados novos, nas suas linhas gerais está bem estabelecida desde há muito.

Na realidade, a revolução darwiniana levou uma geração de naturalistas a encarar a reconstrução da árvore da vida como a sua tarefa evolucionária mais importante. Foi o tema mais candente dos finais do século XIX, mas sofreu um eclipse no século XX, destronado pela análise da adaptação. O estudo das genealogias não perdeu, no entanto, o seu fascínio e, tudo o indica, vai readquirir a sua importância nas próximas décadas. Na tentativa de obtenção de conhecimentos mais seguros, o primado da observação morfológica tem mesmo cedido (em volume de investigação, pelo menos) às técnicas modernas da Genética e da Biologia Molecular, com destaque para a análise da constituição proteica ou das sequências de bases dos ácidos nucleicos (relógios evolutivos moleculares).

A construção de cladogramas, objectivo tão persistentemente perseguido pelo biólogos, é muito dificultada pela circunstância de as formas de vida actualmente existentes não serem mais do que "algumas folhas dos ramos periféricos" de uma árvore cujo tronco e ramos principais há muito se extinguiram. Virtualmente, todos os Vertebrados actuais são contemporâneos: nenhum é ancestral em relação a outro. Cada qual teve a sua própria história evolutiva até ao presente e é uma forma especializada que divergiu em maior ou menor

grau a partir dos eixos (identificados ou presumíveis) centrais da evolução.

Por esta razão, em análise filogenética, deve ter-se sempre a precaução de evitar a tendência para interpretar uma espécie viva como ancestral em relação a outra espécie viva e para inferir a constituição do Sistema Nervoso ou o Comportamento de animais ancestrais a partir do estudo de uma espécie actual isolada **(183).** Pelo mesmo motivo, a prática, muito divulgada, de fazer inferências históricas a partir de comparações de duas ou três espécies largamente divergentes tem sido repetidamente criticada pelo biologistas evolucionários e pode considerar-se o erro mais antigo cometido pelos neuroanatomistas. As formas de vida contemporâneas são as representantes das (escassas) linhagens com sucesso. Mas todas continuaram a evoluir. É necessário procurar as características comuns entre grupos relacionados para se poder formular um esboço de como era uma forma ancestral; mesmo então, apenas teremos o desenho de um arquétipo hipotético que pode não ter grande semelhança com o autêntico antepassado comum.

Por outro lado, muito frequentemente fazem-se comparações entre os encéfalos dos "Répteis" e dos "Mamíferos", por exemplo, como se os animais concretos seleccionados constituissem a essência da Classe a que pertencem ou entre o comportamento de "Não Primatas" (Ratos ou Gatos de um modo geral) e "Primatas" (não humanos habitualmente) como se a diversidade destes últimos não fosse enorme e o exemplar de "macaco" escolhido pudesse representar todo o grupo.

Finalmente, na perspectiva da filogénese segundo a *Scala naturae*, a origem de um carácter particular é simplesmente definida pelo seu mais remoto aparecimento. Assim, se o neostriado se identifica "primeiro" nos Répteis, conclui-se pela sua "origem" neste nível da escala filogenética. No entanto, a noção de que os Vertebrados compreendem uma série de radiações paralelas, cada qual com o seu ritmo de evolução próprio, impõe uma estratégia completamente diferente: é necessário definir os caracteres e documentar a sua variação.

Como já vimos, o problema da Neuroanatomia Comparada reside na incapacidade para realmente se observar a organização nervosa dos primeiros Vertebrados e se traçar de forma inequívoca o seu desenvolvimento até às espécies dos nossos dias. Mas é possível fazer afirmações de probabilidade sobre as condições ancestrais e estabelecer as linhagens evolucionárias com base na análise cladística dos caracteres **(35, 55, 99, 354, 513)**, pois existem actualmente novos conceitos sobre as relações entre os organismos e novos

métodos de inferência filogenética, estabelecidos pelos morfologistas evolucionários **(28, 49, 127).**

Por esta razão nos parece imprescindível uma nota, necessariamente resumida, dos progressos obtidos nos domínios da teoria e da metodologia da Sistemática, antes de procedermos a uma análise crítica das teorias mais importantes sobre a evolução do Sistema Nervoso.

Caracteres homólogos e homoplásicos. A determinação filogenética da polaridade dos caracteres

A possibilidade de delinear as sequências filogenéticas relativas a um carácter (qualquer atributo definível de um organismo resultante do genoma e da interacção com o ambiente) e de apontar as suas alterações, sobretudo no caso dos tecidos moles que não fossilizam, deve fundamentar-se no padrão de variação desse carácter observado nos seres vivos de diferentes grupos taxonómicos **(353, 354).** Neste tipo de análise é essencial distinguir um carácter e suas transformações filogenéticas subsequentes (caracteres homólogos) de outros caracteres aparentemente semelhantes mas com histórias evolutivas diferentes (caracteres homoplásicos). Assim, o rigor de uma hipótese filogenética só pode ser avaliado quando termos como homologia e homoplasia forem claramente definidos e se estabelecerem os critérios para fazer as comparações **(353, 354).**

A primeira dificuldade a vencer reside na delimitação dos conceitos de homologia e homoplasia pois não existe acordo quanto às definições formais; de qualquer modo, a maioria dos autores baseia-se na semelhança dos caracteres e na ancestralidade comum.

Segundo Wiley **(514),** um carácter de dois ou mais grupos é homólogo se este carácter se encontra no ancestral comum dos grupos ou, em alternativa, dois caracteres, ou uma sequência linear de caracteres são homólogos se um é directamente, ou sequencialmente, derivado(s) do(s) outro(s). Pelo contrário, um carácter encontrado em duas ou mais espécies é homoplásico (não homólogo) se o ancestral comum dessas espécies não possuía o carácter em questão, ou se um carácter não era o precursor do outro.

Simpson **(459)** definiu de forma menos completa mas mais simplificada a homologia como a semelhança devida a herança de um ancestral comum e a homoplasia como a semelhança não devida a hereditariedade de um ancestral

comum. Por outras palavras: os caracteres homólogos são herdados com modificações a partir de um antepassado comum e os caracteres homoplásicos apresentam-se como semelhantes, mas evoluiram independentemente. O mesmo autor reconheceu cinco situações diferentes com possibilidade de resultar em homoplasia: paralelismo, convergência, analogia, mimetismo e semelhança devida ao acaso. Patterson **(389)** sugeriu a inclusão das três últimas na designação de convergência. Mayr **(316)** fez uma proposta idêntica pois referiu apenas o paralelismo e a convergência como tipos de analogia, a designação por si adoptada para a homoplasia.

Os dois tipos de homoplasia envolvem a evolução independente de caracteres semelhantes em organismos com ancestralidade comum relativamente recente (paralelismo) ou distante (convergência). Enquanto neste caso os caracteres semelhantes têm por base porções muito diferentes dos genomas, naquele estão sediados em partes análogas do genoma de linhagens relativamente próximas e, embora não presentes no antepassado comum, podem aparecer independentemente se alguns membros de cada linhagem encontrarem pressões selectivas idênticas **(352)**. Também para Simpson **(459)** são convergentes os caracteres semelhantes baseados em genes diferentes e paralelos os caracteres semelhantes baseados nos mesmos genes.

Mas na maioria dos casos as bases genéticas dos caracteres em estudo são desconhecidas. Alguns biólogos sugeriram então que, de um modo geral, se as semelhanças observadas ocorrem independentemente em grupos largamente separados são devidas a convergência e se ocorrem em grupos proximamente relacionados são devidas a paralelismo. Esta regra baseia-se num juízo artificial e arbitrário e, por essa razão, Northcutt **(353)** prefere a definição de Wiley **(514)**: convergência é o desenvolvimento de caracteres semelhantes a partir de caracteres (preexistentes) diferentes e paralelismo é o desenvolvimento independente de caracteres semelhantes a partir do mesmo carácter primitivo (plesiomórfico).

A segunda dificuldade consiste na distinção, na prática, entre caracteres homólogos e homoplásicos, porque as definições têm sido baseadas na ancestralidade comum, mas o reconhecimento de homólogos tem assentado nas semelhanças fenotípicas **(353)**.

Remane **(423)** sugeriu que os presumíveis homólogos devem evidenciar semelhança na posição topográfica, exibir um alto grau de semelhança (os caracteres devem ser semelhantes em pormenor) e, ainda, apresentar continuidade de semelhança através das espécies intermédias. Segundo Northcutt **(353)**,

estes critérios são suficientes para distinguir a homologia da homoplasia devida a convergência, pois o grau de semelhança entre caracteres convergentes é apenas superficial e os caracteres convergentes raramente (será que alguma vez?) ocorrem em espécies intermediárias. Mas limitando-se às semelhanças fenotípicas, os mesmos critérios não permitem, por si próprios, distinguir entre homologia e homoplasia por paralelismo. As hipóteses referentes a estas relações só podem ser testadas pelo exame das relações filéticas dos grupos, porque de acordo com Patterson **(389)**, só os caracteres homólogos caracterizam os grupos monofiléticos. Assim, os caracteres derivados comuns (sinapomorfias) são homologias "irmãs" e, como em qualquer hipótese de homologia referem-se, na realidade, a um grupo monofilético; os caracteres independentemente derivados, pelo contrário, não podem caracterizar grupos irmãos e não podem ser homólogos (são homoplásicos). Esta interpretação não exclui a possibilidade de caracteres primitivos (plesiomorfias) ou caracteres primitivos comuns (simplesiomorfias) virem a ser considerados homólogos; à medida que mais grupos de organismos são incluídos na análise, caracteres inicialmente interpretados como simplesiomórficos podem tornar-se sinapomórficos pela definição de um conjunto monofilético de organismos a um nível mais vasto (diz-se que não tinham o seu nível de sinapomorfia esclarecido).

A validade de uma hipótese particular de homologia, expressa pela definição de uma determinada sinapomorfia, pode ser testada pela comparação com hipóteses alternativas consagrando outras eventuais sinapomorfias. Aceita-se geralmente como mais provável a hipótese do grupo monofilético possuidor do maior número de sinapomorfias (hipótese mais parcimoniosa porque requer o menor número de transformações). As outras hipóteses são rejeitadas e admite-se que as suas "sinapomorfias" (falsas sinapomorfias) se devem a homoplasia.

Para reconhecer os caracteres derivados comuns é necessário esclarecer a direcção da mudança ou polaridade (condição primitiva *versus* derivada) dos caracteres suspeitos de serem homólogos devido à sua semelhança fenotípica **(353)**.

Os especialistas apresentam frequentemente três critérios filogenéticos para determinar a polaridade dos caracteres: a precedência geológica dos caracteres, a precedência ontogenética dos caracteres e a regra do grupo afim.

. A precedência geológica dos caracteres tem valor muito limitado no SNC pois pouca informação pode ser recolhida do registo fóssil.

. O princípio da precedência ontogenética dos caracteres deriva da teoria de von Baer e estabelece a polaridade dos caracteres tendo por base a comparação dos padrões de desenvolvimento e não a distribuição dos caracteres entre os adultos das espécies em estudo — os membros de dois ou mais grupos proximamente relacionados seguirão o mesmo curso de desenvolvimento até ao estadio da sua divergência. Deste modo, os caracteres mais gerais são também os mais primitivos e os menos gerais são os derivados. Tomemos como exemplo a crista ventricular dorsal, presente no telencéfalo dos Répteis e ausente no dos Anfíbios. A ausência da crista nos Anfíbios é uma condição primitiva ou derivada? A formação do telencéfalo em representantes de ambas as Classes é quase idêntica nas fases embrionárias mais precoces. O desenvolvimento neuronal subsequente da parede lateral do telencéfalo caracteriza-se, nos Anfíbios, pela diferenciação *in situ* dos neuroblastos com recepção de projecções olfactivas secundárias. Nos Répteis, uma porção dos neuroblastos migra lateralmente para formar uma placa cortical lateral, alvo da fita olfactiva lateral, enquanto a zona matricial restante continua a sofrer divisão celular *in situ*. Assim se forma a crista ventricular dorsal (a sua parte anterior é a área de terminação principal de vias sensoriais ascendentes e a sua parte posterior funciona provavelmente como uma área de associação sensorial superior). A ausência da crista parece ser a condição primitiva nos Tetrápodes e a sua presença a condição derivada.

. A regra do grupo afim, inicialmente proposta por Hennig **(177)**, estabelece que perante dois caracteres homólogos, presentes num grupo monofilético, o que se encontrar também num grupo afim é o primitivo (plesiomórfico); o carácter existente apenas no grupo monofilético é o derivado (apomórfico). Tomemos, como exemplo, o corpo caloso nos Mamíferos. Está presente nos Placentários e ausente nos Marsupiais. Qual a situação primitva e qual a derivada? Os Monotrématos, grupo irmão (afim) dos Mamíferos citados, não possuem corpo caloso: a ausência do corpo caloso deve ser considerada a condição primitiva e a sua presença deve ser considerada o carácter derivado para os Placentários.

Em conclusão: as afirmações sobre as relações evolutivas entre os caracteres nervosos das espécies actuais devem depender quer do grau de semelhança entre os caracteres quer da distribuição dos caracteres entre os Vertebrados contemporâneos. Segundo Northcutt **(353)** a distinção faz-se de forma mais segura através da comparação dos grupos afins e pela aceitação da hipótese mais parcimoniosa. Este método para testar as hipóteses filogenéti-

cas alternativas exige o estudo da distribuição e da variação dos caracteres em análise em muitas espécies de uma radiação de Vertebrados com um número grande de grupos taxonómicos representados.

Na opinião de Northcutt **(352)** há ainda outras razões igualmente importantes para a distinção entre caracteres homólogos e homoplásicos. Uma vez estabelecidos como homólogos, podemos averiguar quanto se afastam dois caracteres, sendo as diferenças um indicador da alteração evolutiva — a identificação de caracteres homólogos e quanto divergem dão-nos uma imagem directa da adaptação. Por seu turno, o reconhecimento de caracteres homoplásicos revela a ocorrência isolada de soluções análogas para determinados problemas biológicos — perante caracteres homoplásicos podemos interrogar-nos se os organismos enfrentaram o mesmo conjunto de pressões adaptativas.

Por estas razões e para aquele investigador, a principal tarefa em Neurobiologia Comparada, mais do que reconstituir a história filogenética provável dos encéfalos "desde os Peixes até ao Homem" (na realidade, na maioria dos estudos neuroanatómicos comparativos tem sobressaído a intenção de marcar a "origem" de uma estrutura e de delinear a sua história evolutiva), consiste na recolha de dados sobre a sua variação entre os organismos vivos e na análise dos padrões morfológicos e adaptativos comuns. Só após o seu esclarecimento poderemos formular e testar as hipóteses referentes ao seu significado evolutivo.

AS TEORIAS DA EVOLUÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

Nas duas últimas décadas assistiu-se a um notável ressurgimento do interesse pela Neuroanatomia Comparada. A acumulação de um vastíssimo conjunto de dados experimentais morfológicos, histoquímicos, e fisiológicos sobre o Sistema Nervoso, o desenvolvimento de novos conceitos biológicos sobre a teoria evolutiva e o aparecimento simultâneo dos recentes métodos de análise filogenética forçaram a rejeição dos princípios contidos no modelo linear da evolução telencefálica e impuseram a reinterpretação de conhecimentos anteriormente tidos por seguros.

Das numerosas teorias surgidas ao longo dos anos para explicar a evolução do Sistema Nervoso, faremos uma revisão das mais importantes.

Teoria da Encefalização

O conceito original de encefalização surgiu no século passado com os estudos comparados sobre o tamanho cerebral e, embora utilizado frequentemente, associado com ideias de evolução do encéfalo e da inteligência, o termo é vago e ambíguo. Segundo Northcutt **(353)**, a designação tem servido para referir fenómenos diversos e está profundamente identificada com a visão finalista da evolução.

Aplicava-se de início para descrever um processo mal esclarecido, mas supostamente caracterizado por um aumento do volume do encéfalo em relação ao volume corporal (tamanho encefálico relativo) ao longo do tempo geológico. Hodos **(185)** classifica-o de encefalização de tipo I.

Posteriormente foi usado para descrever, não só o aumento selectivo de algumas áreas prosencefálicas (córtex e tálamo), mas também as suas funções em espécies "mais progressivas" e, nomeadamente, a transferência das funções "mais elevadas" para áreas prosencefálicas mais rostrais, numa sequência linear da evolução "desde os Peixes até aos Mamíferos" passando pelos Anfíbios e os Répteis **(293, 295, 296, 431, 439).** É o tipo II de encefalização de Hodos **(185)**, por este autor definido com as palavras de Weiskrantz **(510)** como "um processo evolutivo pelo qual o prosencéfalo progressivamente assumiu funções que em formas mais primitivas estão organizadas em níveis situados abaixo do cérebro", ou seja, é uma mudança progressiva de função, de regiões encefálicas mais baixas (tecto e estriado) para o isocórtex.

Para Jerison **(230, 232)** a encefalização assume um terceiro sentido, pois é "uma quantidade de tamanho encefálico para além do requerido pelo tamanho corporal" ou "um aumento na capacidade de processamento para além do requerido para o controlo das funções corporais básicas". É a encefalização de tipo III de Hodos **(185).**

Devemos portanto reafirmar o facto de o mesmo termo representar conceitos muito diferentes consoante os autores, impondo considerações críticas de índole variada.

Depois dos trabalhos pioneiros de Dubois (1877), diversos estudos neuroanatómicos confirmaram o aumento progressivo do encéfalo como um todo e do prosencéfalo em particular num certo número de linhagens dos Vertebrados **(19, 227, 229, 230, 352).** Na realidade, os dados sobre as relações alométricas entre o encéfalo e o corpo apoiam o conceito de encefalização de tipo I — aumento do peso encefálico quando comparado com o peso corporal através

do tempo **(18, 111, 230, 351, 352).** Contudo a distribuição interespecífica de encéfalos grandes em relação ao tamanho corporal sugere a ocorrência do fenómeno em alguns membros mais avançados de cada radiação de Vertebrados. Segundo Northcutt **(353),** surgindo independentemente, a encefalização deve ser interpretada como um carácter homoplásico do SNC e se, como parece provável, os volumes corticais aumentaram isoladamente em diversas linhagens de Mamíferos **(13, 186),** a corticalização deve ser também um exemplo de homoplasia dentro da Classe. Para aquele autor estão no entanto por elucidar quais são as pressões selectivas e qual é o valor adaptativo associados com o aumento relativo do tamanho cerebral e/ou cortical e até se são os mesmos em cada caso.

O conceito da transferência em sentido rostral das chamadas funções "superiores" carece igualmente de estudos comprovativos. De facto, a ideia de encefalização como uma mudança de funções para o isocórtex (tipo II) deve ser abandonada, porque a literatura recente não a sustenta **(230, 299).** Para esta conclusão muito contribuiu a descoberta de o telencéfalo não ser, como se pensou durante tanto tempo, um corpo estriado maciço nas Classes diferentes dos Mamíferos **(243, 343, 352).** Pelo contrário, e como já assinalámos, o corpo estriado foi identificado, nomeadamente em Peixes, Répteis e Aves, por técnicas anatómicas e histoquímicas, como uma proporção restrita da massa telencefálica.

Sobre a encefalização do tipo III é também necessário proceder a uma análise cuidada.

De acordo com Hodos **(185),** no encéfalo podemos distinguir três porções:

. Uma "visceral", abrangendo os componentes directamente envolvidos na regulação vegetativa das funções corporais, dos reflexos, do comportamento instintivo e dos padrões de acção fixos.

. Uma "somática", abrangendo os componentes envolvidos nas aferências sensoriais e nas aferências motoras para o sistema músculo-esquelético.

. Uma "intelectual", abrangendo as populações neuronais envolvidas na recolha, armazenamento e utilização de informação sobre o ambiente, assim como na aplicação da informação adquirida pelos desafios postos pelo ambiente e a que o animal pode responder pela modificação do comportamento.

Para distinguir as contribuições dos encéfalos visceral e somático, da do encéfalo intelectual, Jerison **(230)** propôs, num estudo alométrico, o "princípio da massa própria" segundo o qual o tamanho dos encéfalos visceral e somático está sempre em proporção com o tamanho do corpo que regulam. Em consequência, qualquer aumento para além desta "massa própria" reflectirá um crescimento no encéfalo intelectual. O princípio assenta na premissa de que a evolução não produziu mudanças na relação entre os encéfalos visceral e somático e a massa corporal. Mas a relação aparece alterada em diversas circunstâncias. Um exemplo é o do sistema gustativo, extremamente desenvolvido em alguns Peixes **(239, 328)**, com implicações importantes no comportamento. As suas colunas viscerais aferentes e eferentes são muito volumosas e em algumas espécies de Teleósteos atingem proporções enormes. De resto, o sistema participa quer no encéfalo visceral, como aferente de vários reflexos alimentares, quer no encéfalo intelectual, pois fornece informações sobre as propriedades químicas do ambiente. Em contraste, as Aves e a maioria dos Mamíferos possuem uma capacidade gustativa consideravelmente menor e as regiões do bolbo correspondentes estão reduzidas. O desenvolvimento diferenciado destas estruturas não é de modo algum o reflexo de variações do tamanho corporal.

Com a sua definição de encefalização, Jerison **(230, 232)** assume que o essencial da variância no aumento do tamanho relativo do encéfalo é atribuível a aumentos nos seus componentes de processamento de informação e relativamente pouco a acréscimos nos encéfalos visceral e somático. Segundo Hodos **(185)**, a utilidade da encefalização III, quer como afirmação descritiva quer como princípio explicativo, parece depender de o tamanho do encéfalo visceral variar em relação com o tamanho corporal através das Classes de Vertebrados. Mas para este investigador não está demonstrado que os desenvolvimentos regionais do encéfalo durante a evolução traduzam uma proeminência relativa do encéfalo intelectual sobre o encéfalo visceral. Por esta razão julga ser necessário reformular o princípio da massa próría, tomando em consideração a evolução e a especialização do encéfalo visceral.

Uma porção do encéfalo visceral tem funções puramente vegetativas, e, tal como o encéfalo somático deve variar em proporção directa com o tamanho corporal. Mas o essencial do encéfalo visceral não está directamente envolvido na regulação das funções vegetativas: os seus componentes são fundamentais no comportamento reprodutivo (em manifestações tão variadas como a corte, o acasalamento, a construção dos ninhos ou o desempenho dos cuidados paternais), na motivação, na agressão e na defesa do território, no controlo dos

estados de sono e alerta, dos ritmos biológicos e dos efeitos fotoperiódicos **(98).**

É legítimo perguntar qual é a proporção da encefalização III subjacente à evolução destes processos de comportamento porque a acção da selecção natural (de que estes comportamentos não foram seguramente independentes) deve ter-se reflectido nos tamanhos relativos dos seus substractos neuroanatómicos. Pode argumentar-se que a motivação, a agressão, os ritmos biológicos, a fotoperiodicidade, etc., estão contemplados na "capacidade total de processamento de informação do encéfalo". Mas nesse caso seria necessário mudar a definição comum de inteligência de entidade cognitiva envolvendo a atenção, a aprendizagem, a memória, o raciocínio, a formação de conceitos, para uma noção completamente diferente, baseada nos padrões de acção fixos e altamente esteriotipados, nos comportamentos emocional e volitivo e nos ritmos biológicos.

Segundo Hodos **(185)**, os componentes envolvidos no processamento de informação do encéfalo não foram certamente os únicos que responderam às pressões adaptativas; o encéfalo visceral, especialmente o sistema límbico, também o fez e aumentou o seu tamanho relativamente ao peso corporal, embora não necessariamente em sincronia com o encéfalo de processamento de informação. Neste caso, a correlação entre tamanho encefálico geral e inteligência através das Classes ficará diminuída.

As correlações, geralmente baixas, até agora referidas entre tamanho encefálico e inteligência **(497)** são uma indicação sugestiva de que o tamanho encefálico geral não é o parâmetro relevante para associar com os resultados dos testes de inteligência. Talvez devesse ser considerado apenas o tamanho do encéfalo intelectual. Mesmo este, na opinião de Hodos **(185)**, deve ser um factor da inteligência menos importante do que o desenvolvimento relativo das regiões individuais, os pormenores da sua micro-organização e o grau de elaboração dos seus circuitos locais. Por este motivo advoga o abandono do modelo de inteligência geral e dos índices encefálicos gerais, como os pesos ou os volumes totais, tendo em vista um progresso mais rápido das pesquisas sobre as bases biológicas da inteligência animal e dos conhecimentos sobre a evolução do Sistema Nervoso.

O tema da encefalização será abordado de novo adiante, neste capítulo.

Teoria da Invasão

De acordo com esta teoria, os colaterais dos axónios de uma população de neurónios podem formar conexões com outros agregados celulares não inervados previamente (do ponto de vista filogenético) pelos terminais da primeira população **(178, 350)**; as conexões "antigas", conservadas em algumas espécies intermédias, perdem-se depois nas espécies mais avançadas de uma radiação. Ao longo dos tempos ocorrem deste modo, modificações nos encéfalos dos Vertebrados, fundamentalmente pela adição de novas vias nervosas.

A hipótese de invasão teve a sua aplicação mais conhecida na evolução do telencéfalo e dela resultou uma proposta de sequência filogenética **(239)** mas, nos últimos anos, estudos neuroanatómicos experimentais refutaram muitas das supostas sequências filogenéticas baseadas na presumível invasão de novos sistemas de fibras (para uma revisão, ver Northcutt - **352**).

A variabilidade na terminação de uma determinada via nervosa, consequência mais esperada do processo invasivo, encontra-se tão raramente que Ebbesson **(108)** negou a possibilidade da sua existência e postulou a perda selectiva de conexões como mecanismo exclusivo para a génese das diferenças encontradas nos Vertebrados (ver adiante **Teoria da Parcelação**). Na realidade, as vias nervosas apresentam-se, na sua maioria, como muito estáveis filogeneticamente e a sua origem parece coincidir com a dos Vertebrados ou, em alternativa, com a dos Peixes mandibulados. Esta origem e esta estabilidade não surpreendem pois são comuns na maioria dos elementos de outras sistemas corporais dos Vertebrados. Northcutt **(353)**, no entanto, numa revisão das projecções nervosas de três grandes sistemas (linha lateral, espinal ascendente e eferentes telencefálicos) apresentou exemplos cuja interpretação mais parcimoniosa é claramente compatível com a invasão de novas áreas e não com a perda de conexões. Na opinião do mesmo autor, os dados disponíveis sobre as variações interespecíficas permitem apontar a invasão de áreas nervosas diferentes como um mecanismo possível para a origem de novas vias; o facto de este acontecimento ocorrer raras vezes não invalida a sua grande importância na evolução dos caracteres do SNC.

Teoria dos Equivalentes Celulares

De acordo com esta teoria, sugerida após trabalhos realizados sobretudo nas vias visual e auditiva das Aves, as populações neuronais são consideradas homólogas quando estão interligadas da mesma maneira ou têm as mesmas propriedades histoquímicas **(240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 343).**

A formulação da teoria teve consequências decisivas em Neurobiologia Comparada, principalmente porque transferiu a atenção para os detalhes celulares e deixou de encarar os núcleos como entidades estáticas. Foi invocada, nomeadamente, para estabelecer a homologia entre as divisões da crista ventricular dorsal das Aves e lâminas celulares individuais, ou grupos de lâminas, do isocórtex dos Mamíferos **(243).**

Deste modo surgiu a proposta de existência de equivalentes corticais em espécies de Vertebrados não Mamíferos, embora não necessariamente organizados em formações corticais, como é característico dos representantes daquela Classe. Posteriormente, também o núcleo *basalis* do telencéfalo das Aves e o núcleo ventral póstero-medial do tálamo dos Mamíferos foram considerados homólogos, porque ambos recebem projecções directas do núcleo sensitivo principal do trigémio **(79).**

No entanto, segundo Northcutt **(353)**, a teoria debate-se com algumas dificuldades. Em primeiro lugar, porque não se demonstrou que as conexões e as propriedades histoquímicas de uma determinada população neuronal fossem filogeneticamente mais estáveis do que a posição dos respectivos corpos celulares. Em segundo lugar, porque a hipótese se baseia apenas nas semelhanças fenotípicas para identificar as homologias e não há qualquer preocupação em estabelecer a polaridade dos caracteres similares.

Na avaliação de homologias potenciais é necessário incluir as conexões e a histoquímica porque, como reconhece aquele autor, devemos utilizar sempre toda a informação disponível. Mas quando duas populações celulares não ocupam a mesma posição topográfica a sua homologia só deve ser considerada se for compatível com a análise dos grupos afins e se, efectivamente, se demonstrar a migração de uma ou ambas as populações. Assim, voltando ao último exemplo citado, embora exista a possibilidade de homologia entre o núcleo *basalis* das Aves e o núcleo ventral póstero-medial do tálamo dos Mamíferos, também se pode admitir que as projecções trigeminais directas para o núcleo *basalis* sejam um carácter derivado nos Tecodontes, resultando da invasão directa do telencéfalo pelas fibras trigeminais bulbares **(353).** Estas relações hipotéticas devem ser testadas por comparações entre grupos afins.

Teoria da Parcelação

Esta teoria propõe a perda diferencial de conexões e a subsequente segregação (parcelação) dos neurónios em agregados mais homogéneos como mecanismo único, subjacente às modificações dos encéfalos através dos tempos **(108)**. Interpretando os estudos neuroanatómicos experimentais mais modernos, para os quais contribuiu também com numerosos trabalhos, Ebbesson **(108)** pensa que "as projecções variam primariamente em quantidade e grau de diferenciação, mas efectuam-se essencialmente para os mesmos alvos e nunca para um alvo inesperado, como o hipotálamo, o telencéfalo ou o núcleo geniculado lateral em alternativa". O autor julga ainda não haver evidência para a origem de novas estruturas nervosas por invasão de um sistema por outro ou por mutação genética, pois afirma: "os sistemas nervosos evoluem, não pela interpenetração de subsistemas *de novo*, mas por diferenciação, envolvendo competição de aferências, redistribuição de aferências e perda de conexões".

Ebbesson **(108)** distingue uma parcelação horizontal, para explicar o desenvolvimento de novos núcleos ou regiões corticais, de uma parcelação vertical, para explicar o desenvolvimento de um grau maior de estratificação dentro de um subsistema (córtex, tecto óptico, por exemplo). Com o aumento da laminação, consequência do rearranjo e da perda de aferências, desenvolvem-se circuitos mais complexos e pode surgir a especialização dos neurónios — o alargamento e a diferenciação de um subsistema acompanham-se de uma variedade maior de tipos celulares com aferências mais específicas; inversamente, os elementos de um determinado agrupamento celular primordial são mais pleiomórficos e possuem aferências mais difusas do que os agregados celulares mais recentes.

Ao estabelecer-se a parcelação dos encéfalos, algumas conexões são perdidas. Por outras palavras: diferenciação e parcelação envolvem a perda e não o ganho de aferências e eferências; quanto mais parcelado é um sistema, tanto mais provável é a perda de algumas das conexões originais nas diferentes parcelas. Segundo Ebbesson **(108)**, quando observamos a variedade das estruturas nervosas das espécies vivas, os padrões individuais dão-nos um indício dos padrões de organização ancestral que, em certo sentido, não eram menos complexos. Ao defender a parcelação, Ebbesson rejeita a invasão e considera a sua teoria como a alternativa mais válida.

De acordo com a teoria da parcelação, os encéfalos dos Vertebrados evoluiram desde formas difusas e indiferenciadas até às actualmente existentes

com maior número de grupos celulares independentes, mas exibindo conexões mais restritas. Nesta perspectiva, uma população de neurónios de uma espécie menos diferenciada devia apresentar maior número de conexões para outros grupos celulares que a mesma população nas espécies mais diferenciadas. A previsão não se afigura correcta. Segundo a evidência paleontológica, os encéfalos dos primeiros Vertebrados eram mais pequenos que os da maioria dos seus descendentes; com toda a probabilidade possuíam também menos grupos celulares e menos vias nervosas porque os Vertebrados actualmente existentes não apresentam níveis de organização homogéneos e a sua complexidade morfológica é muito diversa.

De uma revisão da literatura comparativa pode concluir-se que não apenas algumas conexões, mas sistemas sensoriais inteiros, como o sistema da linha lateral, se perderam durante a filogenia. No entanto, perdas não significam parcelação como a define Ebbesson **(108, 109)**, com as suas implicações de agregados neuronais ancestrais difusamente organizados originando populações filhas interligadas de forma progressivamente mais fina e minuciosa **(513)**. Como afirma Bradford **(35)**, a premissa da existência de sobreposição como condição geral primitiva não está bem documentada. Do mesmo modo para Northcutt **(353)** não há realmente qualquer garantia de as vias nervosas dos Vertebrados primitivos terem sido mais difusas: se ocorreu durante a evolução, esse estadio precedeu necessariamente o nível de organização encefálica característico dos Agnatos contemporâneos. Idêntica opinião tem Kaas **(234)** quando afirma ser o problema da criação gradual de dois padrões diferentes de organização a partir de um único padrão preexistente habitualmente resolvido, assumindo pouca ou nenhuma organização no campo progenitor. Para Wilczynski **(513)** a atracção do modelo reside no facto de ele ser congruente com as nossas noções preconcebidas de os Vertebrados primitivos terem sido criaturas mal "construídas" com uma organização funcional difusa e pouco eficaz. Neste aspecto, a parcelação representa um regresso aos modelos lineares perfeccionistas actualmente em descrédito. Campbell **(55)** lembra, a propósito, que a ideia dos sistemas difusos e indiferenciados não é recente, mas de Herrick **(178)**.

O modelo de Ebbesson **(108)** tem uma falha semelhante à das teorias preformacionistas do desenvolvimento: se a parcelação é o único processo responsável pelas mudanças nos encéfalos e se as conexões só podem ser perdidas, então todas as conexões encontradas nos encéfalos complexos modernos existiam necessariamente nos Vertebrados mais antigos. Se durante a filogenia apenas é possível a perda de conexões, desta resultando a segregação e o aumen-

to do número de grupos celulares parcelados, raciocinando em sentido inverso, os encéfalos dos Vertebrados primitivos tinham obrigatoriamente menos tipos celulares do que os dos Vertebrados actuais, embora estes, segundo o autor, só possam exibir as conexões já presentes nos primeiros. Se, precocemente na evolução, as conexões foram mais extensas e simultaneamente os agregados celulares existiam em número inferior, em algum momento da filogenia existiu um organismo ancestral cujo encéfalo possuía apenas três tipos de agregados celulares, o número mínimo para formar uma rede neuronal, mas estas três classes celulares deviam possuir já todas as conexões exibidas pelos encéfalos dos Mamíferos modernos. Numa previsão menos extrema da hipótese, o cerebelo dos primeiros Vertebrados possuiria um ou dois grupos celulares, com todas as conexões dos sete ou oito tipos de neurónios desenvolvidos a partir da zona matricial do cerebelo dos Mamíferos, incluindo projecções tão diversas como as dos núcleos pontinos e olivares inferiores.

Há indiscutivelmente mais tipos celulares no cerebelo do Gato do que no da Lampreia e mais interneurónios no córtex visual dos Mamíferos do que nos equivalentes neocorticais dos Seláceos. Por essa razão, segundo Demski **(99)**, a perda de conexões pode ser parte do processo evolutivo mas não o esgota: outros factores importantes, como a proliferação celular e a formação de circuitos novos por invasão tornam-se imprescindíveis. Opinião idêntica tem Fritzsch **(143)** pois julga o modelo de parcelação dependente de um processo de invasão prévio; só depois admite a possibilidade da parcelação. De qualquer modo, embora aceite a parcelação como um mecanismo eventualmente importante, em conjunto com a invasão, considera necessário encontrar justificações para a paragem deste último fenómeno.

Mas, como afirma Bullock **(50)**, mesmo quando uma conexão directa parece ter sido perdida é forçoso admitir a possibilidade de, por vezes, a Natureza ter simplesmente inserido uma sinapse e uma estação intermédia na via. Igual opinião adianta Demski **(99)**, tomando como exemplos as projecções directas do bolbo olfactivo para o hipotálamo e as do telencéfalo para a cerebelo, aparentemente perdidas nos Mamíferos. A existência nestes animais de conexões entre o bolbo olfactivo e o hipotálamo atráves das áreas telencefálicas médias e entre o córtex e o cerebelo através da protuberância torna obrigatório considerar a possibilidade de se terem desenvolvido novos sistemas pela interposição de interneurónios na via original mais simples. Os sistemas ficam funcionalmente mais complexos, porque a adição de neurónios intermédios e o estabelecimento de relações diferentes entre aferentes e eferentes podem fornecer o substracto anatómico para outras potencialidades de integração nervosa.

Kaas **(234)** apresenta uma interpretação algo diferente. Em sua opinião, a teoria de Ebbesson **(108, 109)** é uma versão mais específica da ideia de evolução do encefálo produzida pela separação e diferenciação graduais de campos originalmente sobrepostos **(233).** Embora em alguns aspectos a teoria pareça razoável e possa justificar alguma evolução, alerta para a necessidade de considerar mecanismos alternativos para justificar o aumento do número de subdivisões no encéfalo. Isto porque, mesmo admitindo a perda gradual de conexões como um acontecimento comum, não seria imperioso atribuir-lhe qualquer papel causal na formação de estruturas encefálicas novas. A perda selectiva de conexões, mais do que a causa, poderia ser o resultado da formação de subdivisões. Para Kaas **(234),** se há poucas partes encefálicas, cada uma provavelmente tem funções muito gerais e é também muito geral nas suas conexões; se se criarem mais partes, estas podem especializar-se e exibir conexões menos alargadas.

Kaas **(234)** declara-se impressionado com a persistência de uma ordem muito precisa na maioria dos encéfalos. Por este facto, julga improvável a formação de novas estruturas nervosas pela perda gradual de conexões. A maior dificuldade para a hipótese seria o facto de a selecção natural actuar contra os estadios intermédios. Pelo menos em campos corticais extensos ou em núcleos talâmicos, as funções das subdivisões dependem de padrões intrínsecos de organização muito precisos que, com toda a probabilidade seriam perturbados nos estadios intermédios de separação. O autor admite a possibilidade de o mecanismo actuar em níveis locais restritos e em pequenas distâncias, como por exemplo na formação de novas camadas, nódulos ou colunas porque aí o problema da mudança gradual é reduzido pela menor necessidade de uma série extensa de estadios intermédios.

Uma alternativa à diferenciação gradual seria o aumento do número de partes encefálicas de uma geração para a seguinte pela replicação das partes e conexões já existentes **(4, 233).** Segundo Kaas **(234),** um campo cortical simples ou um núcleo talâmico podem duplicar de uma geração para a seguinte por mutação genética e os dois campos, passados de geração em geração, seriam sujeitos a pressões para mudanças graduais nas conexões, organização intrínseca e funções. Embora o próprio Kaas **(234)** admita não haver qualquer evidência para o processo no Sistema Nervoso, lembra que é uma observação comum em determinadas regiões corporais como os dedos e, além disso, a duplicação, seguida de diferenciação e especialização graduais, tem sido proposta como possível mecanismo importante de evolução **(362).**

Mais recentemente Ebbesson **(109)** reformulou a sua teoria de parcelação. Enquanto em 1980 qualificou o mecanismo de único responsável pela evolução do Sistema Nervoso, passou depois a considerá-lo apenas como o mais importante. Nas suas palavras, "o que foi considerado uma regra fundamental devia ter sido expresso como uma tendência e outras possibilidades devem ser contempladas", porque a "parcelação é apenas um dos mecanismos evolutivos". Concretamente, Ebbesson **(109)** admite a hipótese de a invasão de um agregado celular pelos ramos axonais de outro agregado poder ser um segundo mecanismo. No entanto, em sua opinião, o fenómeno não teria ocorrido na vertente sensorial do SNC, mas apenas e raramente no sistema motor.

A citodiferenciação e a parcelação ontogenética receberam um tratamento mais desenvolvido nesta nova versão da teoria **(109).** Os dois temas estão de algum modo interligados e merecem uma análise detalhada.

Segundo Ebbesson **(109)** a teoria da parcelação também pode justificar o curso evolucionário da citodiversificação porque a especialização dos tipos neuronais em certos casos aparece relacionada com uma restrição de impulsos para um determinado neurónio. Esta explicação estaria de acordo com as conclusões extraídas em trabalhos anteriores de Ramon-Moliner **(419)** e Ramon-Moliner e Nauta **(421)** os neurónios de tipo isodendrítrico prevalecem nas regiões caracterizadas por aferências de origem heterogénea, como é o caso da formação reticular e a especialização das árvores dendríticas é o reflexo de um alto grau de homogeneidade das aferências.

Como afirma Szentágothai **(479),** muitos anatomistas com interesse pelos problemas neurobiológicos gerais tiveram a suspeita de na base das diferenciações evolucionária e ontogenética existir algum tipo de "segregação/isolamento". Por esta razão saúda a parcelação como a primeira hipótese explícita que incorpora o mecanismo na perspectiva geral da neurogénese.

Ebbesson destacou apenas a relação entre o aumento da homogeneidade das aferências e a especialização da árvore dendrítica mas, segundo Szentágothai **(479),** um outro aspecto teve provavelmente mais relevância para o processo de parcelação: a segregação das arborizações no espaço. Quanto mais isodendrítica for uma arborização maior é a sobreposição espacial dos neurónios adjacentes; quanto mais ela muda para o tipo alodendrítico, mais específico, ou para o tipo idiodendrítico ainda mais específico, menor é a interpenetração

dos espaços de arborização de cada célula. Como afirmaram Szentágothai e Arbib **(480)**, existe uma tendência geral nos padrões de arborização dendrítica para o aumento de especialização das células nervosas se acompanhar de um aumento da separação ou segregação dos espaços das suas arborizações.

A tendência é óbvia durante a evolução e a ontogenia da oliva inferior e do núcleo denteado do cerebelo, onde o processo conduziu a uma individualização virtualmente completa do espaço da arborização dendrítica de cada célula **(115)**. Nos Primatas, a separação gradual das árvores dendríticas da oliva inferior pode ser observada directamente durante a diferenciação fetal do tecido nervoso e ocorre pela retracção gradual dos dendritos mais longos e por uma tendência dos ramos dendríticos mais jovens para crescerem em direcção aos seus próprios pericários.

Na opinião de Szentágothai **(479)**, a segregação dos espaços dendríticos habitualmente não atinge o estadio de individualização completa dos neurónios mas é mais dirigida para o estabelecimento de camadas celulares com limites claros não transpostos por ramos dendríticos individuais. Deste modo se estabelecem camadas celulares curvas, como a oliva superior ou camadas múltiplas como na porção ventro-lateral do núcleo geniculado medial ou no núcleo geniculado dorsal lateral e, em consequência, certos tipos de aferentes contactam com ramos dendríticos determinados. Para Szentágothai **(479)** é este o utensílio arquitectónico mais importante pelo qual se cumpre a parcelação. Mas, como afirma o mesmo investigador, nem sempre a parcelação é alcançada pela especificidade da árvore dendrítica nem esta se identifica obrigatoriamente com um aumento da homogeneidade das aferências. As células de Purkinje, com as suas ramificações dendríticas distribuídas em compartimentos isolados e com interpenetração virtualmente nula entre as arborizações são dos melhores exemplos de neurónios com a mais extrema multiplicidade e diversidade de aferências, devido às características do sistema das fibras musgosas/grânulos/fibras paralelas. Embora no sistema das fibras trepadoras a relação local de um para um esteja bem estabelecida, a individualização das árvores dendríticas não parece ter sido uma condição essencial para a especificidade da aferência olivar.

Igualmente interessante é a conotação da teoria da parcelação com o recapitulacionismo sugerida por afirmações do tipo: "Alguns sistemas neurais em Aves e Mamíferos mostram transitoriamente durante a ontogenia

a mesma organização dos adultos de Vertebrados primitivos" **(109)**. De facto, para Ebbesson, todos os sistemas (ou a maioria, pelo menos) se desenvolvem por fases de projecção difusa que posteriormente se tornam mais restritas, presumivelmente por perda de neurónios ou degenerescência de ramos axonais seleccionados. Estas conexões transitórias observadas durante a ontogénese representam vias ancestrais existentes em animais primitivos e perdidas no decurso da filogénese em consequência de uma parcelação ontogenética. De acordo com o conceito, se durante o crescimento embrionário se estabelece uma conexão e depois ela se perde, isso corresponde necessariamente a uma via que foi presente em alguma forma adulta de um antepassado.

De acordo com Bradford **(35)**, Campbell **(55)**, Finger **(132)**, Northcutt **(354)** e Wilczynski **(513)**, a parcelação ontogenética, interpretada neste contexto, é um exemplo específico da teoria biogenética de Haeckel de que a ontogenia de um organismo recapitula a sua história filogenética.

Do mesmo modo Ebbesson **(109)** fala de parcelação ontogenética para caracterizar o fenómeno, bem documentado durante o desenvolvimento de variados sistemas, do excesso transitório do número de neurónios, das suas ramificações dendríticas e axonais e das suas sinapses, a que se sucede a morte neuronal, a retracção de muitos prolongamentos e a diminuição ou o desaparecimento de sinapses. Nas suas palavras: "Também a nível celular, alguns neurónios pelo menos, se desenvolvem por formação dendrítica extensa seguida de retracção, enquanto outros passam por uma fase de desenvolvimento com um grande número de espinhas dendríticas, provavelmente com sinapses funcionantes, seguida de uma clara redução das espinhas, presumivelmente reflectindo parcelação ontogenética" **(109)**. Para o autor não é claro se estes processos reflectem evolução dos sistemas, mas admite a possibilidade de numa fase ancestral prévia os neurónios homólogos terem tido mais espinhas no estadio adulto, antes da mudança dos circuitos devido a requisitos funcionais específicos.

Como lembra Young **(522)**, os argumentos recapitulacionistas lançam armadilhas subtis, especialmente quando se sabe muito pouco sobre os mecanismos genéticos e embriológicos envolvidos e, embora pareça ter chegado a altura de fazer a síntese dos conhecimentos sobre o desenvolvimento do Sistema Nervoso, é arriscado postular a correspondência entre as vias ancestrais e o *sprouting* das fibras. Também para Northcutt **(354)** atribuir as conexões transitórias a factores históricos é não admitir a possibilidade de causas mais próximas. Na realidade podem pôr-se múltiplas hipóteses e a justificação biogenética só deve ser favorecida se outras forem rejeitadas.

De acordo com Schneider **(447)** e de uma forma muito resumida pode afirmar-se que a aquisição dos padrões complexos e específicos das terminações axonais no desenvolvimento parece resultar da intervenção, até agora mal compreendida, de várias espécies de factores. Entre estes, são proeminentes no controlo das características das árvores e das sinapses:

. As afinidades químicas.

. As interacções celulares envolvendo competição activa entre os axónios para os respectivos locais de terminação.

. Os programas de crescimento intracelulares que, por exemplo, limitam o número de terminais suportáveis por um neurónio.

Assim, a evidência colhida no estudo de embriões de Mamíferos não parece sustentar a parcelação como um processo evolutivo. Eventualmente, um fenómeno semelhante à parcelação, isto é, a retracção de conexões não apropriadas, pode ser um mecanismo frequente envolvido no desenvolvimento do Sistema Nervoso dos Vertebrados.

Também para Ramon-Moliner **(420)** só agora começamos a perceber as forças que governam o desenvolvimento do Sistema Nervoso, mas as vias de prospecção dos axónios em crescimento seguramente não correspondem sempre a vias ancestrais perdidas. Seria necessário encontrar razões para a existência continuada de pressões selectivas favorecedoras dos indivíduos que perdem conexões.

Funções bem segregadas, vias bem individualizadas, encéfalos bem parcelados não são os destinos necessários da evolução, mas apenas o resultado da interacção entre duas forças: por um lado, a tendência para explorar e por outro a acção limitadora da selecção natural. De resto, para Ramon-Moliner **(420)** existe uma analogia fascinante: no decurso da filogenia a formação de conexões nervosas por invasão pode ser comparada ao comportamento explorador das pontas dos axónios embrionários em crescimento; estas exploram o tecido invadido da mesma maneira que novas espécies biológicas exploram um nicho novo. Deste modo, em nossa opinião, a ontogénese se nos pode dar algumas indicações, tanto sugere a invasão como a parcelação.

Talvez por este motivo, para Ramon-Moliner **(420)**, a invasão filogenética de um território por sistemas de fibras ausentes em formas ancestrais existe e poderá não ser um fenómeno tão raro como Ebbesson afirmou. Na sua perspectiva alguns exemplos apresentados por Ebbesson como excepções

à sua própria regra, apenas na aparência se afastam dela. Ramon-Moliner **(420)** toma a projecção piramidal directa para os motoneurónios, apresentada habitualmente como uma aquisição nova porque apenas os Primatas a possuem e propõe a sua reinterpretação no âmbito da parcelação. Para este investigador podemos ser tentados a admitir a falha da teoria de Ebbesson na via mais notoriamente segregada dos Mamíferos (onde estariam, neste caso, as conexões perdidas?). Mas esta não é a sua opinião pois acredita que mesmo nas formas mais inferiores há, a nível individual, conexões exploradoras temporárias do córtex para os neurónios motores, cuja perpetuação genética não é atingida senão quando se chega ao estadio primata. Ora esta interpretação parece-nos claramente finalista.

Embora a **encefalização**, os **equivalentes celulares**, a **invasão** e a **parcelação** tenham sido apresentadas como teorias, por assim as terem qualificado os seus defensores, parece preferível designá-las de hipóteses, porque na realidade são primariamente descrições de padrões de variação de caracteres e raramente se referem aos processos evolutivos. Nem mesmo a parcelação, a mais recente e aparentemente baseada nos dados mais consistentes merece um estatuto especial. Para Northcutt **(354)** a parcelação não é em si um mecanismo de evolução e, se ocorre, apenas revela um padrão filogenético; para Finger **(132)** é, no máximo, um relato de um resultado da evolução encefálica. Idêntica opinião tem Campbell **(55)** para quem a parcelação se assemelha à maioria das outras teorias pois efectivamente não se descrevem mecanismos evolutivos, antes se expõe um curso, postulado pelo autor, de mudança da estrutura do Sistema Nervoso.

Deve entretanto ter-se bem presente a noção de que um determinado padrão de variação apenas pode refutar ou ser compatível com uma hipótese filogenética. Assim, os dendrogramas representativos da distribuição dos caracteres do SNC podem, por exemplo, ser justificados por modelos evolutivos baseados na invasão ou na perda selectiva das conexões. A hipótese do menor número de acontecimentos necessários para justificar o diagrama esquematizado é o melhor critério de escolha do processo que "mais provavelmente" produziu o padrão e explica o fenómeno evolutivo em estudo.

Na realidade, muitos padrões de variação do SNC podem ser a consequência de um grande número de perdas ocorrendo independentemente mas também são explicáveis pelo fenómeno inverso com um número restrito de eventos, igualmente independentes. O princípio da parcimónia sugere então a invasão e não a parcelação como mais plausível.

No cerne do problema está a interpretação de uma série de caracteres como homólogos ou como homoplásicos. A primeira situação leva-nos a rejeitar uma hipótese de invasão, enquanto a segunda resulta na rejeição da hipótese de parcelação. Por este motivo, muitos dos exemplos citados por Ebbesson **(108, 109)** em apoio da parcelação podem ser usados para a recusar se forem aceites como situações de homoplasia. É o caso da interpretação de Northcutt **(352, 353)**, virtualmente baseada nos mesmos dados morfológicos. De facto, este investigador demonstrou que muitos caracteres do SNC, previamente tidos por homólogos, se revelaram homoplásicos quando foram reexaminados no contexto da sua polaridade.

Na crítica de Demski **(99)**, atribuir como Ebbesson **(108, 109)**, a classificação de "primitivos" a determinados caracteres encefálicos essencialmente pela sua presença em uma ou mais espécies primitivas (ou assim consideradas) representa um julgamento de tipo circular porque as espécies primitivas haviam sido previamente definidas como tal devido à posse de caracteres primitivos. Por outro lado Ebbesson **(108, 109)** decidiu sem cuidado que os caracteres semelhantes são homólogos, sem os examinar ou definir criteriosamente **(35)**. De facto Ebbesson **(109)** não considera a homoplasia como fonte de semelhança no SNC pois afirma: "Quanto à diferenciação entre homologia e homoplasia penso que devemos abordar este aspecto importante quando tiverem sido descritos exemplos de homoplasia no Sistema Nervoso. Actualmente não conheço nenhum".

As teorias respeitantes à evolução do Sistema Nervoso devem ter por objectivo a descrição das mudanças dos encéfalos através dos tempos e o esclarecimento dos mecanismos ou processos evolutivos que lhes estão subjacentes.

Como afirma Campbell **(55)** os mecanismos de evolução são os mesmos para todas as estruturas como partes dos organismos. Por esta razão, para Finger **(132)**, a parcelação e as outras hipóteses analisadas não são teorias

evolucionárias porque não descrevem um mecanismo consonante com os mecanismos evolucionários conhecidos. Como lembra Northcutt **(354)** a evolução é definida habitualmente como a mudança no *pool* genético, ou seja, a modificação das frequências dos alelos de uma população biológica e os mecanismos de evolução geralmente considerados são a mutação, a selecção natural e o isolamento geográfico.

Esta opinião de Northcutt enquadra-se na forma como reputa de fundamental a análise do significado adaptativo dos caracteres (atrás referida) e no modo como desvaloriza a importância dos mecanismos do desenvolvimento enquanto factores de modificação dos caracteres e de evolução das espécies (bem expresso na maneira incompleta e simplista como discutiu a teoria da parcelação ontogenética e a qualificou de haeckeliana). Revela-nos uma posição claramente parcelar sobre o evolucionismo, de resto partilhada por muitos neuroanatomistas já citados.

Por todas estas razões nos parece carecida de fundamento a afirmação de Bradford **(35)**, segundo a qual o campo da Neurobiologia Comparada está a chegar a um ponto em que há uma base de dados suficientes para a formulação de teorias consistentes sobre a evolução dos caracteres do encéfalo.

Mesmo um exame superficial da organização do SNC das espécies actuais revela uma variedade enorme quanto ao tamanho dos encéfalos, ao número de populações celulares independentes e às conexões dessas populações. A diferenciação em algumas áreas de algumas espécies ao longo dos milénios afigura-se pois, uma necessidade evidente. A essência da questão está no modo como ocorreu essa diferenciação. Como resume Northcutt **(353)**, quer a teoria dos equivalentes celulares, quer a da parcelação defendem uma certa estabilidade das conexões, embora sob aspectos diferentes: para a primeira, as conexões raramente ou nunca mudam, mas os corpos celulares responsáveis por essas conexões são livres de migrar e alterar a sua posição; para a segunda, os axónios nunca invadem territórios novos e as vias apenas podem ser perdidas. Pelo contrário, para a teoria de invasão, a possibilidade de modificação das conexões é indiscutível, pois novas áreas são repetidamente invadidas no decurso da filogenia.

Durante a evolução do Sistema Nervoso Central ocorreram, sem dúvida, episódios de migração, de invasão e de perda, mas nenhum deles por si é suficiente para explicar toda a essência do processo e qualquer deles pode ser eliminado em casos específicos.

De acordo com Northcutt **(353)** parece muito mais plausível admitir a evolução do encéfalo pela adição de novos tipos celulares, a colateralização de vias e a perda de conexões. As suas palavras são, por isso, mais prudentes: "Algumas áreas do encéfalo dos Vertebrados aumentaram pela multiplicação das classes neuronais; devido à perda de conexões, assim como à invasão de novas áreas, emergiram outros níveis de organização".

Em face da nossa ignorância actual sobre os mecanismos que presidiram às modificações do Sistema Nervoso (a nível bioquímico, da migração e diferenciação neuronais, do estabelecimento das sinapses entre as células e das conexões entre as diferentes áreas do encéfalo, da organização dos núcleos e das camadas ou da formação dos microcircuitos locais) outros tipos de abordagem devem ser considerados pois podem fornecer-nos informações úteis e sugestões para novas interpretações. Nesta perspectiva julgamos muito válida a contribuição trazida por Hofman **(186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193)** na sua análise do problema da encefalização, muito embora mantenhamos presentes as críticas anteriormente formuladas a propósito da teoria da encefalização e da discussão dos parâmetros globais do Sistema Nervoso.

Quando se pretende definir matematicamente a encefalização a maior dificuldade reside no facto de nem o tamanho encefálico absoluto, nem uma relação simples peso encefálico/peso corporal poderem servir como critério adequado para caracterizar o fenómeno **(193)**. Na realidade, o valor absoluto do peso do encéfalo não é uma medida apropriada para determinar o nível evolucionário de desenvolvimento encefálico atingido por uma espécie, porque o tamanho do encéfalo dos Vertebrados é também função do tamanho do animal.

Como se sabe, várias espécies actuais ultrapassam largamente o Homem quanto ao peso absoluto do encéfalo. Por exemplo, o encéfalo do Elefante africano pesa 5.700g e o do Rorqual-azul pesa 6.000g. No entanto estes pesos representam apenas 1/600 e 1/10.000 dos respectivos pesos corporais, enquanto no Homem a proporção é aproximadamente de 1/40. Mas num confronto sob este ponto de vista, alguns Mamíferos pequenos, como o Saguim ou o Furão sairiam favorecidos porque os seus pesos encefálicos atingem 1/12 dos pesos corporais. O tamanho corporal deve estar sempre contemplado no cálculo de

qualquer índice de encefalização mas numa relação diferente da proporcionalidade simples.

Estas considerações não são exclusivas do encéfalo e da encefalização; são apenas a consequência geral de uma realidade bem conhecida: os seres vivos habitualmente não são isométricos, isto é, mesmo quando estão organizados em padrões semelhantes, não são geometricamente idênticos. Pelo contrário, certas proporções entre as suas partes modificam-se em obediência a determinadas regras. Em Biologia designa-se de alométrica esta variação não isométrica. Numerosos parâmetros morfológicos e fisiológicos podem ser referidos em relação ao peso corporal de acordo com as equações alométricas do tipo:

$$y = c\,x^{\alpha} \quad \text{ou} \quad \log y = \log c + \alpha \log x.$$

Esta equação exprime a afirmação simples de que quando as duas variáveis são referidas em coordenadas logarítmicas, o resultado é uma linha recta.

O expoente α representa a inclinação da linha de regressão; pode tomar valores diferentes, inteiros ou decimais e pode ser positivo, nulo ou negativo, conforme a função considerada. Se a variável dependente aumenta a uma taxa inferior à determinada pela proporcionalidade simples, a recta terá uma inclinação inferior à unidade. O coeficiente de proporcionalidade **c** corresponde ao valor de **y** para $x = 1$ e coincide com o valor de **y** obtido pela intercepção da linha de regressão com o eixo das ordenadas, porque $\log y = \log c$ (ou seja $y = c$) quando $x = 1$ (isto é, $\log x = 0$) para qualquer α .

Um critério para apreciar o nível evolucionário do desenvolvimento encefálico atingido por várias espécies é o tamanho encefálico relativo. Para o determinar, usa-se geralmente uma equação alométrica da forma $y = c\,x^{\alpha}$, em que **y** é o peso encefálico, **x** é o peso corporal, **c** é o tamanho encefáiico relativo de uma espécie, podendo ser usado como índice de encefalização e α é a inclinação da linha mais adequada às observações efectuadas em cada estudo **(18, 188, 189, 193, 228, 230).**

Segundo Schmidt-Nielson **(446),** o primeiro uso das equações alométricas para exprimir uma relação biológica foi feito por Snell, em 1891, para comparar as capacidades intelectuais de vários Mamíferos em função do tamanho dos respectivos encéfalos, porque se apercebeu da necessidade de tomar em consideração o facto de nos Mamíferos maiores o encéfalo constituir uma fracção menor da massa corporal total.

Para Snell, o expoente (designado de "expoente somático" **S**) seria igual para todos os Mamíferos e teria um valor próximo de 0,68 — isto é, nos Mamíferos o encéfalo aumentaria com o peso corporal, praticamente na proporção exacta da superfície corporal. Outros autores **(20, 152, 474)** obtiveram números e conclusões semelhantes. Na sua obra de revisão, também Jerison **(228)** propôs para α o valor de 2/3. Veremos que estas considerações, velhas de um século, necessitam de uma reformulação, ao contrário do que afirma Schmidt-Nielson **(446)** com base em dados compilados por Stahl **(470).** De facto, até há pouco tempo interpretou-se α, pelo valor aceite próximo de 2/3, como traduzindo a existência de uma relação entre o volume encefálico e a superfície corporal, mas esta dependência da superfície é questionada por Szarski **(477)** e, segundo Gould **(151)**, é sustentável apenas quando se mantém a semelhança geométrica da forma com o aumento do tamanho do animal.

Em certa medida, α depende das espécies incluídas no estudo. Se combinarmos espécies grandes com encéfalos relativamente grandes, com espécies pequenas com encéfalos relativamente pequenos, teremos um valor de α mais elevado do que se a amostra for constituída pela associação oposta (animais grandes com encéfalos relativamente pequenos e animais pequenos com encéfalos relativamente grandes). Há pois necessidade de utilizar séries numerosas, com uma distribuição equilibrada de ambas as variáveis **(186).**

Resultados mais recentes **(18, 305)**, obtidos com técnicas estatísticas e amostras mais adequadas apontam para valores de α próximos de 3/4 (0,73--0,76). Hofman **(186)** fez um estudo de revisão do problema e em sequências de Mamíferos adultos (249 espécies, pertencentes a 13 Ordens) calculou novos valores para a equação e propôs para α o de 0,732. Perante este resultado concluiu naturalmente que o peso encefálico não varia em proporção estrita com a superfície corporal.

Este desvio significativo dos 2/3 é importante não só para teorizar sobre o significado de α , mas afectará também o valor do índice de encefalização, uma medida do tamanho encefálico relativo. Segundo Hofman **(186)** , para o Mamífero "médio", **c** teria um valor de $0,064 \pm 0,004$.

Antes de prosseguirmos, parece-nos imprescindível transcrever algumas considerações gerais formuladas por Schmidt-Nielson **(446)** sobre o problema da alometria:

- As equações alométricas são descritivas; não são leis biológicas.

- As equações alométricas podem revelar princípios e conexões que de outro modo ficariam obscuros.

- As equações alométricas permitem demonstrar como uma grandeza se relaciona com o tamanho corporal, considerando-se idênticas todas as restantes (o que seguramente não acontece na realidade).

- As equações alométricas são úteis como base de comparação e permitem evidenciar desvios de um padrão geral. Nomeadamente pode afirmar-se:

. Um Mamífero típico com 1 Kg de peso corporal deve possuir um encéfalo com um peso de **c** kg e o seu peso encefálico deve aumentar em proporção com o valor da potência de α do peso corporal.

. Quando os valores numéricos dos expoentes nas equações são os mesmos, os coeficientes de proporcionalidade precedendo o termo exponencial podem ser usados directamente para comparar a amplitude da variável em questão (peso encefálico, no nosso caso).

Em resumo: as equações alométricas traduzem generalizações válidas convenientes, mas o seu uso tem algumas limitações importantes.

Calculando o índice de encefalização para uma amostra extensa de espécies de Mamíferos, Hofman **(186)** determinou uma série crescente de valores de **c** que constitui uma sequência expressa matematicamente pela fórmula $\mathbf{c = 0{,}015\ e^{0{,}11n}}$, com $\mathbf{n \geq 0}$, por definição.

Para as espécies estudadas, o Opossum (*Didelphis marsupialis*) tem o índice **c** mais baixo (0,0151), a que corresponde um coeficiente **n = 0** e o *Homo sapiens* tem o índice **c** mais elevado (0,4066), a que corresponde um coeficiente **n = 30.** Embora **n** possa tomar qualquer valor entre **0** e **30,** Hofman **(193),** por conveniência, considera-o um inteiro **(n = 0, 1, 2, ..., K).** A vantagem desta formulação é a de o coeficiente **n** dar, com um simples número, uma indicação do grau de encefalização.

Hofman **(186)** analisou também as diferenças no grau de encefalização entre diversas Subordens de Mamíferos e, não considerando a nossa espécie, distinguiu a existência de cinco subconjuntos, de acordo com os respectivos valores de **c:** Insectívoros basais ($c \simeq 0{,}030$), Insectívoros progressivos, Roedores, Artiodáctilos, Carnívoros ($c \simeq 0{,}050/0{,}069$), Prossímios ($c \simeq 0{,}088$), Símios ($c \simeq 0{,}157$), Odontocetos ($c \simeq 0{,}233$). O Homem, com um índice **c** de 0,407, ultrapas-

sa largamente todos os Mamíferos e pode ser interpretado como uma espécie claramente à parte pelo seu grau de encefalização.

Para interpretar o índice **c** em termos morfológicos mais precisos Hofman **(186)**, com dados coligidos em 45 espécies de Mamíferos pertencentes a 9 Ordens, concluiu que o volume e a superfície corticais apresentam mais de 99% da sua variância em comum com o peso encefálico. Utilizando o tamanho encefálico como uma variável intermédia, deduziu as seguintes relações alométricas entre superfície e volume corticais e peso corporal:

$$S = 0{,}065\ e^{0{,}11n}\ P^{0{,}669}\ ;\ V = 0{,}003\ e^{0{,}14n}\ P^{0{,}732}$$

A primeira equação indica-nos que a superfície cortical (e não o volume do encéfalo como se tem afirmado) é o parâmetro mais altamente correlacionado com o (peso corporal)$^{2/3}$, ou seja com a superfície corporal. Hofman **(193)** apresenta-a também na forma $S = 4{,}3\ c\ P^{2/3}$ — além de exprimir o mesmo facto de modo mais explícito, significa que a relação entre o córtex e o tamanho corporal é exponencial e proporcional ao índice de encefalização. O coeficiente **c** pode pois ser usado como um índice de encefalização assim como de corticalização nos Mamíferos.

A segunda equação indica-nos que o volume cortical parece ser uma função do tamanho corporal e da encefalização. O coeficiente α (0,732) é igual ao da equação deduzida para o volume global do encéfalo porque, como foi também demonstrado por Hofman **(186)**, para um dado nível de encefalização **n**, o volume cortical é directamente proporcional ao volume do encéfalo.

A relação entre o córtex e o índice **c**, embora previsível em face do seu extraordinário aumento quer absoluto, quer relativo nos Mamíferos **(20, 102, 475)**, é particularmente interessante do ponto de vista filogenético pois sugere que o maior contributo para o progresso evolutivo do encéfalo pertenceu ao córtex cerebral. Por outras palavras: o córtex cerebral é a estrutura encefálica mais altamente correlacionada com a encefalização **(186)**.

Hofman não nos fornece valores do índice **c** e do coeficiente α relativos à variação do cerebelo nos Mamíferos pelo que não nos é possível estabelecer uma comparação simples e directa com os apresentados para o encéfalo em geral ou para o córtex cerebral. Por esse motivo julgamos importante referir os resultados obtidos por Matano e col. **(309, 310)** no estudo comparativo dos volumes de estruturas pertencentes ao complexo cerebeloso dos Primatas. Estes autores mediram os volumes totais do cerebelo, dos núcleos cerebelosos e da porção ventral da ponte em 48 espécies de Mamíferos (Insectívoros, Prossí-

mios, Símios e Homem) e fizeram a representação gráfica, em escala logarítmica, da sua variação com os respectivos pesos corporais. Para cada estrutura foram calculados "índices de tamanho" em cada uma das espécies, pelo seu afastamento em relação ao Prossímio "médio" (a que foi sempre atribuído o valor convencional de 1). Os índices foram comparados com índices neocorticais previamente apresentados. Verifica-se a existência de uma variação paralela de todos os índices em todas as espécies estudadas desde os Insectívoros até ao Homem, embora a amplitude de variação seja maior para o neocórtex. A título de exemplo apresentamos os índices do neocórtex (Insectívoros: 0,07; Prossímios: 1; Símios: 2,76; Homem: 9,63) e do cerebelo (Insectívoros: 0,19; Prossímios: 1; Símios: 1,48; Homem: 4,50).

Na procura da estrutura encefálica independente do fenómeno da encefalização e mais adequada para servir de indicador do tamanho corporal, Hofman **(186)** seleccionou o tamanho do bolbo e em particular a área da sua secção transversal. Esta variável está altamente correlacionada com o peso corporal (99,6% da sua variância é comum) e praticamente não depende de **c** (têm apenas 2% de variância em comum). Também esta proposta não surpreende porque o parâmetro essencial de referência para apreciar a encefalização não parece ser o tamanho corporal em si, mas o conjunto das aferências e das eferências do encéfalo. Hofman **(186)** julga necessário obter mais dados sobre animais extremamente grandes, mas se estes factos forem tomados em consideração, talvez algumas espécies de baleias (Misticetos), venham a ser classificadas entre os Mamíferos "mais avançados", enquanto actualmente estão agrupadas, de acordo com o seu índice de encefalização, entre os Insectívoros basais primitivos.

Em conclusão: enquanto a maioria dos autores se limitou a calcular os índices de encefalização a partir de equações baseadas nos pesos corporal e encefálico, Hofman **(186)** correlacionou igualmente aquele índice com outros parâmetros encefálicos, como o córtex cerebral (em vez do encéfalo na sua globalidade) e o bolbo (em vez do tamanho corporal). Em sua opinião, com esta abordagem é possível descrever o aumento evolutivo do tamanho encefálico relativo não apenas em termos matemáticos mas também com medidas biológicas mais relevantes.

Tendo em vista o desenvolvimento de uma teoria de corticalização e de um modo semelhante ao proposto anteriormente por Jerison **(228, 231)**

e Lashley **(274)** para o encéfalo, Hofman **(186)** dividiu a superfície cortical cerebral (S) em dois componentes: um corporal (S_b), determinado pelo tamanho do animal e outro de encefalização (S_e), associado com funções de ordem superior. Nos animais com o grau de encefalização mais baixo, todo o córtex está envolvido no processamento de informação para manter o comportamento vegetativo e sensório-motor. Na maioria dos Mamíferos existe uma superfície cortical "extra", associada com o aumento das capacidades de processamento de informação.

Segundo Hofman **(186)**, o componente de encefalização (S_e) é dependente de S_b, ou seja do tamanho corporal e, por esta razão, mesmo em Mamíferos proximamente relacionados, um animal maior terá mais tecido cortical extra do que um pequeno. Por outras palavras: um aumento do tamanho corporal exige não apenas tecido adicional das áreas sensório-motoras, mas também dos centros integrativos superiores. O autor fez uma dedução análoga para os volumes corticais. No Elefante, por exemplo, os valores de S_e (7.537 cm^2) e V_e (1.640 cm^3) são muito maiores do que no Homem (S_e = 2.754 cm^2; V_e= = 657 cm^3).

Mas, por outro lado, os quocientes entre os valores dos componentes de encefalização e os respectivos valores corticais totais de superfície (S_e/S) e de volume (V_e/V) dependem exclusivamente do grau de encefalização. Estes parâmetros relativos de encefalização cortical são portanto indicadores biologicamente mais fieis do que os parâmetros absolutos de encefalização cortical (S_e e V_e) para traduzirem o desenvolvimento do córtex para além do nível requerido pelo aumento do tamanho corporal. Prosseguindo com o trabalho de Hofman **(186)**, tem interesse apreciar os seus resultados referentes ao Homem (S_e/S = 0,963; V_e/V = 0,985), ao Chimpanzé (S_e/S = 0,911; V_e/V = 0,954), ao Elefante (S_e/S = 0,846; V_e/V = 0,907) e ao Rato (S_e/S = 0,628; V_e/V = 0,716). O Homem apresenta os valores relativos mais elevados: a título de exemplo, a percentagem da superfície cortical cerebral associada com funções mais complexas é de 91,1% no Chimpanzé e de 96,3% na nossa espécie.

Em face dos altos requisitos energéticos do encéfalo e após a revisão do valor do expoente α da relação alométrica entre o peso encefálico e o peso corporal, Hofman **(189)** decidiu investigar a relação entre o peso encefálico e a taxa metabólica basal dos Mamíferos porque esta taxa, avaliada pelo consumo

de oxigénio ou pela produção de calor na unidade de tempo, é também proporcional à potência de 3/4 do peso corporal **(54, 179, 250).**

O encéfalo, o fígado, os pulmões, o coração e os rins são os órgãos que contribuem para a maior parte do metabolismo basal. Os tamanhos destes órgãos, com excepção do encéfalo, são praticamente funções lineares do peso corporal e as taxas metabólicas associadas estão também intimamente correlacionadas com o tamanho corporal **(165, 200, 470, 471).** Em contraste, o tamanho e a taxa metabólica do encéfalo dos Mamíferos apresentam uma acentuada variação interespecífica, existindo, em consequência, uma relação muito mais complexa com o consumo geral de energia. De facto, a determinação do contributo do encéfalo para o metabolismo total é um problema difícil na análise do consumo energético de um animal e os trabalhos disponíveis referem-se a quatro espécies apenas: Rato, Gato, Macaco e Homem.

Segundo Hofman **(189)**, o peso do encéfalo do adulto nos Mamíferos é uma função linear do produto da taxa metabólica basal pelo índice de encefalização, ou seja, depende de dois componentes principais: a taxa de consumo energético do animal e o nível evolucionário de desenvolvimento encefálico. Este último é determinado por um conglomerado de factores ainda enigmáticos, mas deve ter-se presente que os requisitos energéticos associados com o tamanho encefálico estão limitados pela capacidade de suprimento de energia dependente do metabolismo corporal. Isto é, as necessidades energéticas do encéfalo devem ser compatíveis com a produção e o transporte de oxigénio pelo corpo considerado como um todo e os aumentos de tamanho do encéfalo acompanham necessariamente a disponibilidade das fontes de energia.

Na maioria dos Vertebrados, quer poiquilotérmicos, quer homeotérmicos, 2 a 8% do metabolismo basal são atribuídos ao SNC **(189, 324).** Alguns grupos taxonómicos, entre os quais avultam os Primatas e os Cetáceos, são excepções a esta regra. Nos seres humanos adultos, por exemplo, aquele valor é de 20% **(189)** e nas crianças até aos 4 anos chega a atingir os 50% **(322).** São percentagens espantosas para um órgão que não desempenha qualquer trabalho mecânico, osmótico ou químico externo. De resto, a taxa metabólica do encéfalo é eminentemente independente do seu estado de actividade **(322, 464)** e, mesmo durante o sono,não há redução significativa do seu consumo de oxigénio **(463).**

O alargamento evolutivo do tamanho encefálico e as pressões de selecção para a expansão do córtex cerebral foram proeminentes entre os Mamíferos **(20, 102, 230, 388)** e uma das características mais importantes

da evolução humana **(190, 192, 196, 197, 198).** O aumento progressivo do tamanho do encéfalo acompanhou-se de alterações significativas em vários parâmetros demográficos, anatómicos e fisiológicos **(192).** A gravidez simples e o espaçamento maior entre os nascimentos, o prolongamento dos períodos de gestação, de desenvolvimento pós-natal e de aprendizagem infantil, os atrasos proporcionados na maturação sexual e na taxa de reprodução individual são alguns exemplos. Todos conduzem a um aumento do "tempo de geração" **(90, 154, 291, 340).** Estas fases prolongadas do desenvolvimento ontogenético, pré e pós-natal, relacionam-se com a expansão do encéfalo e requerem um aumento da longevidade e uma redução da taxa de mortalidade, para manter constante a taxa final de reprodução da espécie **(291).**

Para inquirir da eventual existência de uma correlação entre a longevidade e o nível evolucionário do desenvolvimento encefálico, Hofman **(189)** procedeu a uma reavaliação da dependência daquela grandeza das mesmas variáveis alinhadas por Sacher **(435)** em estudo anterior: peso encefálico, peso corporal, taxa metabólica em repouso e temperatura corporal. Do seu trabalho e após algumas simplificações matemáticas concluiu que a expectativa máxima de vida de um Mamífero é proporcional ao produto do seu grau de encefalização pela recíproca da sua taxa metabólica por unidade de peso. No prosseguimento da análise, interpretou a longevidade como a soma algébrica de dois componentes: um somático, inversamente correlacionado com a taxa metabólica por unidade de peso e outro de encefalização, directamente relacionado com o aumento evolutivo do tamanho encefálico relativo. Hofman **(192)** concluiu ainda que a longevidade aumentada nos seres humanos é devida, na sua maior parte, ao alto nível de encefalização da nossa espécie.

A coevolução do tamanho encefálico e da longevidade parece ser mais evidente quando se considera o caso dos Hominídeos, onde a longevidade duplicou e o volume endocraniano mais do que triplicou em menos de três milhões de anos **(192).**

Em face do alto dispêndio de energia associado a um encéfalo grande, um prerrequisito para satisfazer as necessidades metabólicas do encéfalo em expansão é um aumento na capacidade de produção de energia pelo animal correlacionado com o seu tamanho corporal crescente **(189, 305, 306, 322).** Do mesmo modo, o crescimento encefálico acelerado do feto durante a gestação prolongada **(154)** só pode ser sustentado pelo aumento do potencial energético materno. Por estas razões não surpreende a existência de um aumento persisten-

te do tamanho corporal nos Hominídeos e que esse aumento preceda a expansão evolutiva dos seus encéfalos **(190, 192).**

Embora as taxas de mudança do tamanho encefálico e da longevidade tenham sido muito variáveis, exibem uma trajectória paralela durante os últimos 2,5 milhões de anos de evolução humana. Alcançaram os seus máximos no intervalo compreendido entre há cerca de 100 e 50 mil anos atrás **(192).** Neste período, o volume endocraniano aumentou à taxa de 60% por milhão de anos (602 milidarwins) e o potencial máximo de vida à taxa de 27% (268 milidarwins). A taxa média de mudança evolutiva durante todo o período referido no estudo foi de cerca de 450 milidarwins para o aumento de volume endocraniano e de cerca de 210 milidarwins para o aumento da longevidade. São taxas extremamente altas se comparadas com as calculadas para outras grandezas (habitualmente da ordem das dezenas de milidarwins - **497**). Se o aumento evolutivo não tiver ocorrido de modo uniforme durante o tempo considerado, mas por surtos irregulares, como sugerem os quadros apresentados por Hofman **(192),** as taxas de mudança terão sido ainda mais elevadas.

Perante estes resultados, Hofman **(192)** emite a opinião de que um modelo não gradualista de evolução parece aplicar-se aos Hominídeos e em particular à mudança do seu tamanho encefálico **(129, 153, 190).** Adere portanto ao punctualismo porque o considera mais de acordo com os dados de observação, nomeadamente pela possibilidade de efeitos fenotípicos de grande extensão serem controlados por processos genéticos relativamente simples **(154, 257, 363, 517).**

De facto, fenómenos tão complexos como a longevidade e a encefalização, com altas taxas de mudança evolutiva não parecem explicáveis por um modelo poligénico de actuação independente, assente na substituição genética como factor mais importante. A frequência de substituição afigura-se demasiado baixa para justificar todas as mudanças necessárias a uma modificação uniforme da morfologia do animal **(88, 89).**

Para Hofman **(189),** a encefalização e a longevidade são governadas por mecanismos genético-moleculares semelhantes em todas as espécies de Mamíferos e os seus elevados ritmos de crescimento dependem de mudanças ocorrendo em apenas alguns genes estruturais ou reguladores. Embora especulativo, o modelo fornece uma explicação plausível não só para as altas taxas de progressão da longevidade e da encefalização, mas também para outros processos

de evolução humana, como o dimorfismo sexual, o desenvolvimento pós-natal prolongado e a maturação sexual adiada. De resto, outros autores chegaram às mesmas conclusões, como já vimos a propósito do facto de a criação de sistemas reguladores adicionais ter contribuído mais para a macroevolução do que o aparecimento de novos genes estruturais **(94, 154, 167, 409, 435).**

Quando se pretende determinar um índice de encefalização utilizam-se sempre valores referentes à mesma fase da vida dos animais. A mais usada é a idade adulta. Mas pode estudar-se o índice de encefalização neonatal c_n, adoptando como referência o momento do nascimento. Como é óbvio, um grau de desenvolvimento encefálico baixo relativamente ao corpo na altura do nascimento, não implica necessariamente um grau de encefalização baixo no adulto e vice-versa.

Para investigar se as relações existentes no adulto são também patentes durante a ontogénese, Hofman **(188)** analisou 53 espécies de Mamíferos placentários, pertencentes a 7 Ordens e, aplicando a equação alométrica aos pesos encefálico e corporal dos recém-nascidos, determinou o índice de encefalização neonatal ($c_n = 0,072$) e o respectivo valor de α. Este é significativamente mais alto ($\alpha_n = 0,880$) do que o do adulto.

Hofman **(188)** concluiu também que a maioria dos Mamíferos com um alto índice de encefalização neonatal, após um período de gestação relativamente longo, dá origem a ninhadas pequenas de recém-nascidos num estadio avançado de maturação morfológica e comportamental. São as espécies precoces, entre as quais se encontram quase todos os Primatas, Cetáceos e Ungulados. Distinguem-se das espécies altrícias, menos encefalizadas à nascença, como as representantes da maior parte dos Carnívoros, Roedores e Insectívoros. Estas habitualmente produzem ninhadas maiores, após uma gestação relativamente mais curta e os seus filhos são extremamente dependentes na altura do nascimento **(301).**

Na sua amostra, Hofman **(188)** distingiu dois grupos de índices de encefalização neonatal: um pertencente aos Primatas e a alguns Cetáceos e outro, mais numeroso, referente aos Placentários não primatas. Hofman **(186)** encontrara já uma distinção semelhante entre os adultos, embora neste caso os Prossímios ocupassem uma posição intermédia mais clara. Segundo o mesmo autor **(188)**, tudo se passa como se as diferenças entre os níveis evoluti-

vos do desenvolvimento encefálico dos adultos, em certa medida, já existissem no fim do período fetal.

Os dados neonatais fornecem apenas uma visão estática e não nos dão indicações sobre as taxas de crescimento intraespecífico dos pesos encefálico e corporal. Com o objectivo de esclarecer este aspecto, Hofman **(188)** analisou as fases fetais e o período pós-natal de cinco espécies de Primatas. Concluiu que durante a ontogénese a relação peso encefálico/peso corporal revela um padrão di ou trifásico desde a fase fetal tardia até ao estado adulto. Como se torna muito evidente numa representação gráfica em escala logarítmica, após um período inicial de crescimento lento nas fases embrionária e fetal precoce, segue-se uma fase de crescimento linear rápido. Durante este período o peso encefálico aumenta rapidamente em relação ao peso corporal. Apesar das diferenças consideráveis nos tempos de gestação e nas taxas de crescimento individual, existiria uma relação alométrica simples idêntica em todas as espécies observadas ao longo da vida fetal e, em algumas delas, mesmo para além do nascimento.

As curvas de crescimento perinatal diferem quanto ao seu tamanho relativo. Sobretudo na nossa espécie, a fase de crescimento rápido é muitíssimo prolongada propiciando um alto grau de encefalização, especialmente evidente quando se comparam os adultos do Homem com os dos outros Primatas. Como se realça no estudo de Hofman **(188)**, o Homem é o único Primata com um índice de encefalização do adulto superior ao índice neonatal. De facto, no Homem, em consequência da fase de crescimento rápido muito longa e estendida para a vida extra-uterina c_a é maior que c_n, enquanto em 21 outras espécies de Primatas, incluindo Símios e Prossímios, c_a é sempre menor que c_n.

O aumento no tamanho encefálico relativo verificado durante a evolução dos Mamíferos pode ter sido alcançado pelo prolongamento simples da fase de desenvolvimento rápido do encéfalo e pelo adiamento consequente do ponto de viragem da sua curva geral de desenvolvimento. A hipótese, apontada antes por Gould **(154)** e por Alberch e col. **(2)** é também defendida por Hofman **(188)**, para quem o prolongamento da fase de crescimento rápido do encéfalo durante a ontogénese precoce de um animal pode conduzir a um aumento do grau de encefalização do adulto.

Uma fase de crescimento rápido muito longa torna o encéfalo em desenvolvimento mais vulnerável aos efeitos deletérios do ambiente. Uma gestação prolongada poderia ser interpretada como uma medida tendente a proporcionar-lhe maior protecção. Põe-se portanto a questão de saber até que ponto se pode aumentar a duração do período de gestação sem perturbar o crescimento físico do feto ou a saúde da mãe.

Por estas razões, Hofman **(188)** investigou também a existência de eventuais relações entre tempo de gestação, tamanho da ninhada, tamanho encefálico neonatal e taxas metabólicas materna e fetal. Entre outras conclusões, o autor afirma que cada ninhada é uma entidade individual em crescimento, assente no fornecimento energético materno durante a fase pré-natal e que a taxa metabólica da massa fetal total de termo é uma fracção essencialmente constante da taxa metabólica basal da mãe. Embora haja diferenças acentuadas entre os Mamíferos quanto ao tipo placentário, ao tamanho da ninhada e à taxa de crescimento encefálico, a fêmea é aparentemente incapaz, ou não lhe é permitido por uma limitação das capacidades de transferência da placenta, de fornecer mais energia à massa fetal do que uma percentagem da sua própria taxa metabólica basal.

Ao contrário da opinião de Sacher e Staffeldt **(436)**, as variações no tamanho encefálico neonatal revelam uma correlação baixa com o tempo de gestação e, para Hofman **(188)**, o principal factor limitante da duração da gravidez é a capacidade materna de fornecimento de energia à massa fetal. Posteriormente, este investigador **(191)** confirmou que também nos casos de gravidez múltipla na espécie humana, a duração da gestação é fundamentalmente limitada por factores metabólicos.

Finalmente, Hofman **(188)** propôs para o grau de desenvolvimento encefálico dos recém-nascidos uma relação idêntica à anteriormente demonstrada **(189)** para os Mamíferos adultos: o índice de encefalização neonatal é directamente proporcional ao peso encefálico neonatal e uma função linear inversa da taxa metabólica do recém-nascido.

Utilizando os resultados e conclusões parcelarmente obtidos nos diversos trabalhos citados, Hofman **(188)** enunciou alguns princípios gerais de encefalização nos Mamíferos, pois em sua opinião as características ontogenéticas e evolucionárias do desenvolvimento encefálico podem ser unificadas num único corpo teórico.

A encefalização dos Mamíferos, tanto no recém-nascido como no adulto é uma função de dois componentes principais:

- **Um componente somático,** dependente do tamanho corporal e relacionado com o metabolismo basal do animal, sendo o do feto determinado pelo fornecimento energético materno.

- **Um componente evolutivo,** correlacionado com a duração e a taxa de crescimento encefálico rápido.

A teoria tem semelhanças com a de Martin **(306),** pois ambas salientam o significado da energia metabólica para a morfogénese encefálica e portanto para a evolução do tamanho encefálico nos Mamíferos.

O aumento da fase pré-natal proporcionará ao encéfalo uma protecção prolongada contra as agressões do ambiente durante o seu período mais vulnerável. Por outro lado, um período prolongado de desenvolvimento encefálico pós-natal aumentará a contribuição das influências estimulantes do ambiente sobre o encéfalo em formação. Perante estas características competitivas do desenvolvimento encefálico pré e pós-natal, o tempo de gestação de uma espécie não varia ao acaso; pelo contrário, é limitado pela relação metabólica materno-fetal.

IV — DA FISIOLOGIA DO CEREBELO

Qual é a função do cerebelo?

Em qualquer manual de Fisiologia ou de Neurologia pode ler-se que a perturbação do funcionamento do cerebelo provoca um conjunto de sintomas clínicos com destaque para a assinergia, a hipotonia, o desequilíbrio e a ataxia e que a sua ablação conduz a uma decomposição dos movimentos quer no tempo quer no espaço.

O cerebelo intervem no controlo da motilidade, no tono muscular, na postura: o cerebelo é o órgão da coordenação motora. Esta conclusão é muito antiga e tem sido uma hipótese de trabalho relacionada com a sua função quase constante nos últimos 150 anos **(46, 288, 393).**

Mas a questão básica permanece — por falta de dados ou por deficiência de análise, o conjunto dos conhecimentos existentes não pôde ainda ser transformado numa compreensão de como o cerebelo coordena os movimentos.

Depois de rever as teorias, parciais ou globais, presentemente disponíveis sobre o cerebelo, difícil seria manter a afirmação de que não há propostas para explicar a sua função. Pelo contrário, o número e a diversidade das hipóteses formuladas, embora demostrem o interesse despertado pelo estudo do cerebe-

lo como modelo relativamente simples de outros departamentos do SNC, representam um desafio pois evidenciam a falta de certezas entre os especialistas quanto à fisiologia deste órgão. De facto, o maior problema parece ser o de haver demasiadas opiniões, obrigando cada cientista a adoptar uma teoria da sua preferência após uma escolha muito discutível ou a "aprender a navegar com uma colecção de mapas discordantes" **(396).**

Em face das numerosas teorias sobre o funcionamento do córtex do cerebelo, algumas delas fundamentalmente opostas, conheceremos realmente a função do cerebelo? Será que chegaremos a perceber os mecanismos fisiológicos íntimos, celulares e moleculares, dos seus elementos sem sabermos como actua e para que serve todo o órgão, considerado na sua globalidade?

Como afirma Ito **(216),** os modelos das redes neuronais do córtex cerebeloso respondem à pergunta: "Como opera o circuito neuronal do cerebelo?", mas não respondem a outras questões: "O que faz o cerebelo?" ou "Que papeis desempenha o cerebelo nos diversos sistemas funcionais do organismo?".

Este paradoxo, tão frequente nos domínios em que a explosão da investigação e dos conhecimentos científicos atinge uma determinada área do saber, só será esclarecido quando surgir uma teoria unificadora da vastíssima quantidade de informação actualmente existente sobre o cerebelo.

Independentemente dos pormenores quanto aos mecanismos propostos para o controlo dos movimentos, as teorias podem ser classificadas em dois grandes grupos, conforme se atribui ao cerebelo uma participação activa ou passiva na actividade motora **(281).** Este aspecto é fundamental, porque se refere à essência da função cerebelosa.

É activo o papel do cerebelo para aqueles que o consideram como o iniciador do comportamento motor: sendo o gerador das sequências motoras, é o primeiro elemento de um processo que, por fim, gera o movimento. Para Marr **(302),** Albus **(3),** Ito **(216),** Gilbert **(146, 147)** e Gilbert e Thach **(148),** o cerebelo é um local de armazenamento de novas aptidões motoras e as suas funções primárias são a aquisição e a retenção das sequências motoras correspondentes. Ao assumir o envolvimento do córtex do cerebelo não apenas na regulação mas também na aprendizagem da função motora, o papel activo do cerebelo é igualmente um postulado central, porque a aprendizagem das

sequências motoras requer não tanto a reorganização de determinadas aferências mas antes uma verdadeira reestruturação do comando motor no ponto da sua génese.

Para Braitenberg **(37)**, Boylls **(33)**, e Pellionisz e Llinás **(400, 401, 402)**, entre outros, o cerebelo é um sistema regulador central capaz de aperfeiçoar a coordenação motora: comporta-se como um modificador e um reorganizador de sequências motoras geradas por outras regiões do encéfalo. Deste modo, o córtex do cerebelo é interpretado como um instrumento passivo no sentido em que os objectivos últimos (movimentos a executar) são extracerebelosos. Uma tese fundamental para estes autores é a da existência no córtex do cerebelo de uma representação constantemente actualizada do estado do mundo exterior. Esta propriedade de descrição contínua permite-lhe modificar a informação com as intenções de movimento (movimentos a executar) de modo que os conjuntos específicos de eferências motoras finais (após mediação em diversas estruturas pré-motoras, incluindo os núcleos do cerebelo) estão de acordo com a posição e o estado dinâmico do corpo e as características do sistema efector a cada momento **(281)**.

Procederemos em seguida a uma exposição mais detalhada de dois pontos de vista representativos de cada uma destas escolas, corporizados na teoria da aprendizagem de Marr/Albus e na teoria tensorial de Pellionisz/Llinás. Da sua crítica extrairemos algumas conclusões fundamentais para a nossa perspectiva da evolução do cerebelo e do Sistema Nervoso em geral.

A teoria da aprendizagem motora de Marr/Albus

Durante os anos 70, o cerebelo foi considerado por muitos investigadores como um instrumento que aprende e memoriza padrões motores.

O impulso decisivo para identificar a função do cerebelo com a aprendizagem e a memorização motoras foi a particularidade da organização sináptica do seu córtex, nomeadamente as características dos seus dois principais sistemas aferentes: as fibras trepadoras e as fibras musgosas/grânulos/fibras paralelas formam arranjos morfológicos diferentes e representam os dois extremos de convergência e dispersão das projecções sobre as células de Purkinje.

Postulou-se que estes dois tipos de contacto estão subjacentes a propósitos operacionais diferentes:

. **As fibras musgosas especificam** no **córtex cerebeloso o lugar e a posição dos membros. O conjunto dos elementos corticais envolvidos em** cada uma das descrições centrais é definido como um "codão".

. As fibras trepadoras têm a capacidade de gerar movimentos elementares. Estes movimentos só serão correctos e úteis para o animal se forem despertados no momento e no contexto apropriados, isto é, se um determinado "codão" for estimulado pelas suas fibras musgosas e, simultaneamente, pelas fibras trepadoras com ele relacionadas.

A coincidência repetida dos estímulos das fibras trepadoras e musgosas favorece uma interacção tal que ao fim de algum tempo a activação de um grupo de fibras musgosas pode desencadear o conjunto adequado de movimentos elementares. Por este processo, o cerebelo aprende a associar determinados movimentos com a aferência sensorial correspondente.

O mecanismo sugerido para esta propriedade do cerebelo foi a modificação das sinapses entre as fibras paralelas e as espinhas dendríticas das células de Purkinje quando a sua activação coincide com a das sinapses entre as fibras trepadoras e os dendritos das mesmas células de Purkinje. A modificação heterossináptica seria, segundo Marr **(302)**, no sentido do aumento ou, segundo Albus **(3)**, no sentido da diminuição da eficácia da transmissão sináptica.

Sugeriu-se que esta alteração do córtex cerebeloso pela experiência permaneceria por um período suficientemente longo para permitir a memorização de padrões de actividade motora e a aquisição de destreza motora.

A interacção heterossináptica entre as fibras trepadoras e a sinapse das fibras paralelas com os dendritos das células de Purkinje postulada, no início teoricamente, por Marr **(302)** e por Albus **(3)** foi a pedra angular do modelo da memória motora do córtex cerebeloso, posteriormente defendido por outros investigadores com base em resultados experimentais (para uma revisão, ver Ito - **216** - e Llinás - **281**). Gilbert **(147)** e Gilbert e Thach **(148)**, por exemplo, adoptaram um ponto de vista semelhante pois sugeriram que a verdadeira interferência se consegue pela activação simultânea das fibras paralelas e trepadoras com a aferência originada no *locus ceruleus*. Refira-se, entretanto, que

o princípio não era original porque, como lembra Pellionisz **(396)**, Hebb em 1949 e mais tarde Brindley (1964) e Grossberg (1969) haviam já formulado a hipótese de o reforço sináptico poder servir de base às características adaptativas do SNC.

Apesar dos seus defensores, não há evidência experimental suficiente para demonstrar a teoria **(281)**.

Segundo os resultados apresentados por Ito e col. **(219)**, a activação simultânea (dentro de um intervalo de tempo definido) das fibras trepadoras e das fibras paralelas sobre uma determinada célula de Purkinje provoca uma diminuição acentuada e sustentada da excitação das fibras paralelas sobre aquele neurónio particular. Llinás e col. **(290)**, por seu turno, quando tentaram reproduzir a depressão heterossináptica por métodos intracelulares muito sensíveis não confirmaram qualquer alteração. Bloedel e col. **(26)** e Ebner e col. **(112)**, pelo contrário, demonstraram uma acentuação dos componentes da resposta à estimulação das fibras paralelas.

Resultados tão contraditórios, mesmo baseados em paradigmas experimentais diferentes, são difíceis de explicar, mas poderão ser esclarecidos no futuro com técnicas de registo mais apuradas.

No entanto, talvez não seja este o aspecto mais importante do problema.

Como já relatámos, a identificação da função do cerebelo com a aprendizagem motora foi proposta, pela primeira vez, por Marr **(302)**. Mas alguns anos mais tarde, o próprio Marr **(303)** repudiou a sua teoria ("a identificação do cerebelo com uma máquina que aprende é uma explicação limitada e pouco aceitável para o papel desempenhado no contexto de todo o sistema motor"). De facto, ao reduzir este órgão a uma tarefa de reconhecimento de padrões de actividade, o autor forneceu apenas uma hipótese para a plasticidade e não para a coordenação **(393)**. Também Ito **(215, 216)**, ao referir por ordem de importância as funções do cerebelo, apenas em terceiro lugar invocou a plasticidade, pois atribuiu o primeiro papel à coordenação e o segundo à previsão (*timing*). Contudo, ao destacar a sua intervenção na aprendizagem motora, privilegiou exclusivamente os fenómenos de plasticidade. Ito **(210, 214, 216)** e Ito e col. **(219, 223)** tentaram integrar as suas importantes descobertas com este modelo, mas segundo Pellionisz **(396)** e Llinás **(281)**, tem-se tornado cada

vez mais óbvia a falência do conceito da memória para justificar os aspectos de coordenação e *timing* da função do cerebelo.

Passemos então e expôr o ponto de vista destes autores.

A teoria tensorial de Pellionisz/Llinás

Apesar de a teoria tensorial do encéfalo ter sido apresentada como uma extensão para todo o Sistema Nervoso da teoria previamente elaborada para responder a insuficiências básicas encontradas na compreensão do cerebelo, torna-se mais fácil expôr primeiro as opiniões de Pellionisz e Llinás respeitantes ao Sistema Nervoso em geral **(378, 393, 394, 395, 397, 399, 403, 404)** e só depois as respeitantes ao cerebelo **(396, 400, 401, 402).** De qualquer modo, a nossa atenção será sempre centrada no sistema sensório-motor.

Ao formular uma teoria do encéfalo torna-se necessário reunir o máximo de conhecimentos relacionados com as propriedades do SNC para obter uma compreensão da sua função global. O objectivo último da investigação neurobiológica não deve, portanto, ser a construção de modelos de partes especiais do encéfalo, mas o desenvolvimento de princípios gerais sobre a função do Sistema Nervoso **(396).** Por esta razão, todos os esforços integradores são necessários, mas mais importante do que rearranjar ideias parcelares ou atribuir prioridades a explicações díspares é encontrar um bom conjunto de ideias à luz das quais se possam interpretar todas as abordagens diferentes e deste modo desenvolver uma representação unitária e homogénea **(288).** Idêntica opinião tem Crick **(83)** segundo o qual o problema maior continua a ser a falta de um conceito inovador geral, formulado com muita precisão. Acresce o facto de a compreensão da função do SNC estar muitas vezes limitada pela aceitação tácita de conceitos que se sabe serem essencialmente incorrectos **(402).** Um exemplo é a afirmação de que o encéfalo no seu funcionamento utiliza sistemas de referência de espaço-tempo semelhantes aos usados na Mecânica clássica.

O estabelecimento de coincidências de espaço-tempo é uma capacidade biológica básica: a sobrevivência dos animais depende frequentemente da sua habilidade para gerar movimentos rápidos dirigidos para um objectivo como na alimentação ou na fuga.

O processo de localizar e interceptar objectos móveis por um animal (coincidência do interceptor e do alvo) é geralmente descrito como um acto sensório-motor coordenado. Ambas as funções (sensoriais e motoras) estão associadas com acontecimentos que têm lugar no espaço-tempo exterior, mas não foi claramente formulada uma descrição concisa da maneira pela qual as informações de espaço e tempo se interrelacionam no SNC.

Uma das razões para esta deficiência parece ser o uso de sistemas de referência separados para o "espaço" e para o "tempo".

A captura de um objecto por um interceptor pode, contudo, ser também descrita de um modo mais abstracto que conduz a um novo modelo conceptual da representação unificada do espaço-tempo no encéfalo.

As entidades físicas externas, como as coincidências de espaço-tempo, são fenómenos inerentemente independentes do sistema coordenado em que as descrevemos. Referir-nos-emos a elas como **invariantes.** Uma captura é uma coincidência de acontecimentos em que quer o alvo quer o interceptor se misturam num único ponto-acontecimento: **uma captura é um invariante.**

A questão das coincidências do espaço-tempo reduz-se então ao problema da representação de um ponto-acontecimento (no mundo externo ou no SNC). Coloca-se assim um problema de geometria abstracta: como podem ser atribuídas as coordenadas a uma entidade que é, pela sua natureza, invariante em relação aos sistemas de referência?

A representação newtoniana é absolutamente satisfatória na Mecânica clássica: as coordenadas **x, y, z** de um ponto representam a localização no espaço euclidiano; um **t** separado, estabelecido por um relógio, serve como uma coordenada de tempo do ponto-acontecimento.

Na interpretação tradicional também o SNC usa sistemas de referência separados para o espaço e para o tempo **(396):** de facto, o conceito de funcionamento do SNC pela utilização de um sistema de referência newtoniano, com representação do espaço e do tempo separáveis, tem sido um dogma profundamente enraizado entre os neurobiologistas **(403).**

Mas, segundo a Física contemporânea, a separação de espaço e tempo é arbitrária: apenas pode ser considerada quando um sinal sincronizador praticamente instantâneo, como a luz, é disponível para estabelecer a simultaneidade **(403).** (Por exemplo: durante a filmagem de um objecto em movimento,

os números consecutivos, rotulando cada cena, podem fornecer uma medida de tempo **t** comum a todas as coordenadas espaciais **x, y, z.** De igual modo, numa fotografia de *flash*, a luz "gela" o tempo de tal modo que se podem estabelecer coordenadas do espaço simultâneas, pertencentes ao mesmo **t**, para todos os pontos representados na fotografia - **402).**

No SNC, a diferença entre a velocidade dos sinais do controlador (descargas neuronais de propagação relativamente lenta) e a dos acontecimentos controlados (movimentos, por exemplo) não é suficientemente grande para permitir um acesso instantâneo e síncrono a um relógio através dos axónios **(402).**

Recordemos, a propósito, que na hipótese do "bang-bang" de Braitenberg **(36, 37),** o cerebelo actuaria como um relógio pois procederia a um controlo cronométrico dos movimentos sendo o elemento de contagem do tempo no limite do milisegundo. No entanto reconheceu-se a existência de um problema fundamental **(394, 402):** a velocidade de propagação do sinal ao longo dos axónios das células nervosas não é vários graus de grandeza mais elevada do que a velocidade do movimento controlado; de facto são da mesma ordem de grandeza. Falta o sinal sincronizador. Por esta razão, é impossível estabelecer a simultaneidade — o conceito não pode, portanto, ser aplicado ao funcionamento interno dos sistemas neuronais.

Como dentro do encéfalo não há nenhum agente de simultaneidade instantâneo, comparável à luz, o uso clássico de coordenadas de espaço e tempo separadas não é adequado ao funcionamento do SNC **(402)** — as Neurociências deveriam abandonar os conceitos da Mecânica clássica e adoptar os da Física moderna.

Se no SNC a simultaneidade dos acontecimentos externos não pode ser estabelecida pelo uso de um hipotético "relógio encefálico" (mesmo que tal aparelho existisse), por falta de um sinal de comando ultra-rápido, então o encéfalo tem que usar um modo alternativo de contar o espaço-tempo **(402).**

As informações de "espaço" e "tempo" estão de facto misturadas numa entidade unificada porque não existe um eixo que meça o tempo na ausência de uma medida do espaço e vice-versa. Assim, se um objectivo do SNC é estabelecer uma coincidência externa de acontecimentos, esse objectivo deve ser atingido pela utilização de coordenadas dentro do SNC de tal modo

que cada uma se refere a um ponto-tempo externo diferente.

No modelo tensorial do encéfalo o funcionamento do SNC assenta numa representação inseparável do *continuum* do espaço-tempo e procura explicar-se a coordenação espacial e temporal como uma função unificada **(396).**

De acordo com uma definição geral do conceito **(393, 402),** um **tensor** é um instrumento matemático que exprime as relações entre as expressões vectoriais correspondentes a cada um dos diferentes sistemas de referência possíveis (o seu número é infinito) e associadas com uma determinada entidade física (invariante em relação a esses mesmos sistemas de referência).

Nos sistemas gerais de referência, os eixos coordenados formam arranjos não ortogonais e obrigam a uma distinção entre as duas expressões vectoriais correspondentes a um **invariante físico (288):**

. **Vectores covariantes:** são os componentes obtidos por projecção ortogonal do invariante para os eixos oblíquos e originam-se do invariante independentemente uns dos outros.

. **Vectores contravariantes:** são os componentes interdependentes deduzidos de acordo com a regra do paralelogramo e a sua característica mais importante é a capacidade de gerarem fisicamente o invariante.

Por outras palavras: num sistema geral de coordenadas, pode considerar-se a decomposição covariante de um invariante em componentes estabelecidos independentemente pela projecção perpendicular sobre os eixos e a reunião contravariante de um invariante a partir de componentes físicos interdependentes segundo a regra do paralelogramo **(396).**

Para se obter uma acção sensório-motora com êxito, um deslocamento (sendo uma entidade física, é invariante em relação a qualquer sistema de coordenadas) deve ser expresso num sistema de referência sensorial, por um determinado vector; o sistema motor deve atribuir-lhe também um outro vector matemático, expresso num sistema de referência oblíquo.

Quando se considera uma acção sensório-motora geral não há razões para assumir que os sistemas de coordenadas naturais usados pelo SNC sejam ortogonais ou que os dos sistemas sensoriais sejam idênticos aos dos sistemas motores **(395).** A coordenação sensório-motora pode então ser conceptualizada

como uma transformação de um vector sensorial num vector motor, em sistemas gerais de coordenadas **(401)** — pela definição do conceito de tensor, um acto sensório-motor é a implementação de uma relação tensorial.

As expressões vectoriais da informação sensorial são do tipo covariante **(402)** porque os componentes são deduzidos do invariante independentemente uns dos outros (no caso da recepção áudio-visual, por exemplo, a visão é possível sem a audição; como também é possível a visão monocular ou a visão monocromática). Os componentes sensoriais, embora representem o invariante, não se adicionam para o gerarem (porque são do tipo covariante) **(393).**

A execução motora, em contraste, exprime-se como a resultante de componentes físicos interdependentes. As expressões vectoriais da acção motora são do tipo contravariante porque, por definição, os componentes da actividade muscular geram fisicamente o invariante (o deslocamento).

Assim, a partir de um invariante, o SNC responde com uma operação de tipo covariante (por exemplo: em face da apresentação de uma mosca a uma rã, o SNC atribui ao alvo um conjunto de sensações evocadas na forma de diversas modalidades sensoriais de visão, audição, etc.). O SNC realiza depois uma operação de tipo contravariante que termina no invariante (por exemplo: pelo controlo da actividade muscular, determina um deslocamento do corpo da rã e permite a sua coincidência com a localização da mosca).

O carácter contravariante das expressões motoras é muito evidente nos sistemas músculo-esqueléticos onde os componentes se adicionam fisicamente para gerar o invariante (o deslocamento) **(395).** Quanto aos sistemas sensoriais, a recepção sensorial primária toma a forma de um vector covariante expresso num sistema de referência não ortogonal, como é muito evidente, por exemplo, no aparelho vestibular: cada canal semi-circular individual responde proporcionalmente ao valor da projecção ortogonal da aceleração no plano do canal (componente co-seno) e a acção de um canal é independente da acção dos outros. O processo de estabelecer a separação dos componentes e demonstrar o seu funcionamento independente torna-se óbvio quando se lesa um canal — a função dos outros não se altera **(395).**

Recorrendo a uma linguagem matemática, um movimento (a trajectória de uma mosca, o deslocamento da cabeça de uma rã, ou de todo o seu corpo

durante um salto) é, então, um invariante: pode ser expresso vectorialmente em qualquer sistema de referência e classifica-se de tensorial a relação entre as diversas expressões vectoriais com ele associadas **(288, 396).**

O movimento da cabeça da rã (durante a captura de uma mosca, por exemplo) pode ser representado externamente com coordenadas cartesianas. Dentro do SNC esse movimento é detectado e é gerado pelas actividades conjugadas de muitos neurónios constituindo deste modo os componentes vectoriais internos associados com o invariante externo **(393, 402).** Os seus componentes sensoriais são, por exemplo, as frequências de descarga dos axónios originados nos canais semi-circulares do vestíbulo e os motores são as frequências de descarga dos motoneurónios que inervam o conjunto dos músculos envolvidos na projecção anterior da cabeça **(393).**

O mesmo acontecimento invariante, representado externamente por coordenadas cartesianas de espaço e tempo separadas — vector **M** (**x**, **y**, **z**, **t**) — pode ser representado internamente, no SNC, por um ou mais vectores matemáticos do tipo **F** (f_1, f_2, f_3, ..., f_n) constituídos por conjuntos ordenados de números, como as frequências de descarga de um ou mais grupos de neurónios, representando padrões de actividade encefálica **(402, 403).**

Embora haja diferenças importantes entre os diversos vectores do SNC (conjuntos ordenados de quantidades) que exprimem invariantes externos em vários sistemas coordenados naturais e os vectores expressos nos sistemas de referência ortogonais cartesianos habitualmente usados pelos cientistas para a sua descrição, a função do SNC é lidar com invariantes do mundo exterior por meio de coordenadas internas, transformadas através de redes de neurónios **(393).**

As descrições vectoriais **M** e **F** são igualmente apropriadas: nenhuma é, *a priori*, preeminente. Como se referem ao mesmo invariante, os vectores **M** e **F** estão relacionados tensorialmente **(402, 403).**

Um tensor é um instrumento abstracto: transforma um tipo de expressão vectorial de um invariante noutro tipo de expressão, por intermédio de uma matriz com componentes numéricos particulares **(393, 402).**

De um modo semelhante, a função de uma rede neuronal parece ser apenas a de transformar um vector aferente num vector eferente, sendo

ambos os vectores referidos a sistemas de referência desconhecidos **(402).** Assim, dada uma rede ligando **n** neurónios aferentes com **m** neurónios eferentes, representando matematicamente uma matriz **n x m**, a função geral desta rede neuronal pode ser identificada como executando uma transformação tensorial **(393).**

Esta é a base para o tratamento tensorial da representação do espaço-tempo no encéfalo.

Em resumo: um objectivo fundamental em qualquer teoria do encéfalo deve ser a identificação da linguagem matemática inerente à organização e à actividade das redes neuronais **(398).** Esta afirmação decorre do conceito, muito divulgado, de que as leis principais da Natureza emergem da estrutura e significa que devemos procurar entender o SNC à luz dos princípios de funcionamento dos sistemas de coordenadas intrínsecos característicos da sua geometria física. Assim, a melhor linguagem abstracta para descrever as propriedades geométricas do SNC parece ser a fornecida pela análise tensorial **(403):**

- O encéfalo é um sistema onde os padrões de actividade nas redes neuronais são interpretados como vectores — a actividade eléctrica, distribuída por muitos elementos, é uma entidade vectorial, expressa nos vários sistemas de referência fornecidos pelos neurónios **(401).**

- O papel das redes nervosas é gerar um espaço interno, dentro do SNC, onde se estabelecem relações entre vectores. Quando esses vectores são associados à mesma entidade física ficam, por definição, relacionados tensorialmente entre si **(401).**

A relação vectorial co/contravariante pode ser expressa de um modo geral, num sistema totalmente independente das coordenadas adoptadas, por um aparelho matemático, o tensor métrico, que faz a transformação entre o covariante e o contravariante correspondente **(402).**

- Uma transformação de informação sensorial em motora é uma conversão co/contravariante e qualquer sistema capaz de exprimir um invariante, quer no aspecto sensorial quer no aspecto motor, tem que conter, implícita ou explicitamente, pelo menos um tensor métrico contravariante para transformar um tipo de vector noutro **(402).**

Nesta perspectiva, o encéfalo é descrito como um objecto geométrico capaz de gerar transformações vectoriais particulares, isto é, constitui um sistema tensorial: representa os invariantes físicos do mundo

externo por meio de vectores expressos em vários sistemas de referência naturais, intrínsecos ao corpo e estabelece uma relação entre as diferentes versões vectoriais, pois realiza transformações tensoriais entre os sistemas por meio das redes neuronais **(378, 399).**

Do ponto de vista matemático, a teoria tensorial encara o encéfalo em termos de geometria abstracta **(402, 403).**

A geometria funcional intrínseca do hiperespaço do SNC (o espaço multidimensional sobre os pontos **F**) é uma representação interna da geometria física externa (esta última existindo sobre os pontos **M**).

A abordagem matemática adequada é a da relação entre geometrias: uma no espaço físico externo a quatro dimensões, usualmente representada pela geometria euclidiana; outra, a geometria funcional no hiperespaço do SNC, uma geometria em grande parte desconhecida, mas seguramente não euclidiana; outra ainda, a geometria estrutural, constituída pela estrutura da rede nervosa e envolvendo a forma e o tamanho dos elementos neuronais e suas conexões **(402).**

Um problema fundamental em Neurobiologia é pois estabelecer formalmente a relação destas três geometrias: física (no mundo exterior), funcional (dentro do SNC) e estrutural (envolvendo os elementos neuronais) **(403).**

Já antes Llinás **(279)** se apercebera que a estrutura cerebelosa estaria subjacente a uma espécie de geometria funcional, actuando como um "espelho", continuamente modificado, do estado funcional motor.

Após estas considerações gerais, procederemos em seguida a uma exposição mais detalhada da explicação tensorial de um sistema sensório-motor, dando maior relevo aos aspectos relacionados com o cerebelo.

Em sistemas de coordenadas oblíquas, a qualquer invariante físico podem ser referidos dois tipos diferentes de expressões vectoriais — covariante e contravariante. Estas duas versões podem ser transformadas uma na outra por meio de um tensor métrico.

No caso dos sistemas sensório-motores, o número de variações vectoriais é no mínimo de quatro, porque um invariante externo simples, como uma localização no espaço físico, é referido em qualquer dos sistemas sensorial e motor pelos dois tipos de expressões vectoriais **(378).**

O sistema sensório-motor completo contém pois quatro expressões vectoriais diferentes **(398)** — estão todas relacionadas com o mesmo invariante físico externo, mas cada uma corresponde a uma função neurológica distinta: vector sensorial covariante (vector de recepção sensorial), vector sensorial contravariante (vector de percepção sensorial), vector motor covariante (vector de intenção motora), vector motor contravariante (vector de execução motora). As expressões alternadamente co e contravariantes são possíveis devido à existência de tensores métricos.

Vector de recepção sensorial — é a expressão covariante no sistema de referência sensorial do invariante externo. Os componentes derivam directamente do invariante e estabelecem-se independentemente uns dos outros.

Vector de percepção sensorial — é a expressão contravariante no sistema de referência sensorial do invariante externo.

A existência dos dois vectores co e contravariantes implica a existência de um **tensor métrico sensorial (tensor métrico contravariante).** Este tensor permite construir um modelo interno homomórfico do mundo externo.

Vector de intenção motora — é a expressão covariante no sistema de referência motor do invariante externo. Esta expressão é um precursor necessário do vector de execução motora, porque os seus componentes são os que se podem obter a partir do vector de percepção sensorial por um processo designado por *covariant embedding*. Este processo envolve o produto interno do vector de percepção sensorial por um outro vector, designado por vector sensório-motor de propriocepção e definido pela expressão covariante no sistema de referência sensorial dos vectores unidade do sistema de referência motor.

O vector de intenção, apesar de ser uma representação do invariante externo, não pode ser utilizado directamente para gerar a acção motora, devido ao seu carácter covariante.

Vector de execução motora — é a expressão contravariante no sistema de referência motor do invariante externo.

Para obter o vector contravariante a partir do vector covariante de intenção é necessário dispôr de um **tensor métrico no sistema motor (tensor métrico contravariante).**

A função sensório-motora, segundo a teoria das redes de tensores, pode então ser explicada em três passos (393, 394, 395, 396, 403):

1 - **Transformação de um vector de recepção sensorial covariante num vector de percepção sensorial contravariante.**

Transformação métrica tensorial co/contravariante, no sistema de referência sensorial, através de um **tensor métrico sensorial contravariante g^{ij}**, que transforma o vector covariante de recepção sensorial (r_j) no vector contravariante de percepção sensorial (p^j).

2 - **Transformação do sistema de referência sensorial para o motor, fornecendo um vector de intenção motora covariante.**

Transformação do sistema coordenado sensorial em motor através de um ***embedding tensor sensoriomotor* covariante c_{ik}**, que pode ser aplicado independentemente da diferença do número ou da direcção dos eixos dos sistemas sensoriais e motores. O *embedding tensor* transforma o vector sensorial contravariante (p^j) num vector de intenção motora covariante (i_k).

3 - **Transformação de um vector de intenção motora covariante num vector de execução motora contravariante.**

Transformação métrica tensorial co/contravariante, no sistema de referência motor através de um **tensor métrico motor contravariante g^{kn}**, que transforma o vector covariante de intenção motora (i_k) no vector contravariante de execução motora (e^n).

Cada um destes passos, necessários do ponto de vista conceptual abstracto, corresponde à função de zonas específicas do SNC **(393, 395, 403):**

1 - Tensor métrico sensorial: Região tecto-talâmica (colículo superior).

2 - *Covariant embedding tensor*: Telencéfalo (córtex sensório-motor).

3 - Tensor métrico motor: Cerebelo.

1 - O colículo superior é um tensor métrico sensorial do espaço-tempo.

Como se sabe o colículo superior funciona como um processador sensorial. Numa perspectiva tensorial, este facto traduz-se na capacidade de uma rede.uma perspectiva tensorial, este facto traduz-se na capacidade de uma rede neuronal simples, como a do colículo superior, executar uma transformação métrica: a partir de um vector covariante de recepção sensorial, fornece a respectiva versão contravariante, designada vector de percepção sensorial **(395).**

Como se sabe, também, no colículo superior convergem modalidades sensoriais diferentes, como a visão e a audição, fornecendo informações covariantes separadas e hipercompletas do invariante **(393).** Por este motivo, deve considerar-se o colículo superior como um tensor métrico sensorial, não apenas porque converte a recepção covariante na percepção contravariante, mas também porque as diferentes modalidades sensoriais podem ser interpretadas como representando eixos diferentes num hiperespaço sensorial unificado. Especificando melhor: assim como a visão binocular adiciona uma dimensão nova à percepção do alvo, ou a recepção colorida adiciona outra, a audição pode ser interpretada como um componente independente mas unificável de um vector multidimensional. Esta interpretação descreve o colículo, não como um tecto óptico (onde as projecções provenientes de diferentes modalidades sensoriais podem ser separadas de acordo com a sua distribuição topográfica) mas antes como um coordenador multissensorial (onde as diferentes modalidades sensoriais se podem relacionar umas com as outras, fornecendo uma percepção sensorial unificada). Assim, enquanto no nível da recepção sensorial primária, um alvo pode ser detectado visualmente ou acusticamente, a percepção da localização de um alvo não deve (e de facto não pode) ser dissecada como uma posição "vista" ou "ouvida".

Este aspecto torna-se mais evidente quando se considera a representação do espaço-tempo no SNC, porque a recepção auditiva e, especialmente a visual, são tipos consideravelmente lentos de processamento de informação neuronal. De facto, um salto eficaz de uma rã para capturar uma mosca em movimento rápido não seria possível se:

. O SNC estabelecesse posições-alvo "vistas" e "ouvidas" separadas, porque as duas difeririam pelos seus atrasos;

. A recepção unificada da posição-alvo não permitisse prever a posição da mosca no momento imediatamente a seguir. Quanto a este problema, admite-se a possibilidade de também nos neurónios tectais, as características de descarga da eferência corresponderem à diferença (no tempo) entre as derivadas de 1ª e 2ª ordem da aferência, sendo a base para módulos de previsão no tecto semelhantes aos do cerebelo — como veremos adiante, foi demonstrada a possibilidade teórica de existência de módulos de previsão temporal na rede de neurónios subjacente ao tensor métrico do cerebelo.

2 - O segundo passo na transdução sensório-motora é a mudança do vector sensorial para uma expressão que utilize o sistema de referência motor.

A justificação intuitiva deste passo reside na necessidade de a execução de um movimento requerer que o invariante seja expresso no sistema de coordenadas motor. Por este motivo, algures na via sensório-motora é imprescindível a conversão de um vector expresso em coordenadas sensoriais num vector expresso em coordenadas motoras — a transformação sensorial em motora é uma operação inevitável **(396)**. Mesmo que os sistemas sensoriais e motores tivessem apenas duas dimensões e sistemas de referência idênticos, a informação sensorial não poderia ser aplicada directamente para executar as acções motoras. Se os componentes sensoriais localizadores da fonte fossem transmitidos sem alteração para o sistema motor, o resultado seria uma execução dismétrica ou atáxica **(402)**.

A existência no SNC de sistemas métricos de espaço-tempo sensorial e motor separados, além de ser uma necessidade causada pelas diferenças dos sistemas coordenados de referência, parece ser um dispositivo biologicamente vantajoso em si mesmo pois permite obter conclusões realistas sobre o próprio invariante externo (por oposição a lidar apenas com a sua representação coordenada) **(402)**.

De facto, nem o vector covariante nem o contravariante isolados conseguem exprimir alguns parâmetros do invariante, como a distância. Mas esta pode ser deduzida dos dois porque $D^2 = V^i \times V_i$ — os vectores covariante e contravariante, expressos no mesmo sistema de referência, permitem fazer julgamentos geométricos pois fornecem uma medida do invariante, a partir do produto interno das duas expressões vectoriais **(402, 403)**.

No caso da rã, um salto não se segue automaticamente a qualquer mensagem visual: ocorre apenas quando a mosca está localizada ao seu alcance. O seu SNC tem que julgar e obter a decisão de que o invariante físico está dentro do raio de alcance dos saltos possíveis da rã **(402, 403).**

Parece pois ser um requisito técnico do SNC a disponibilidade da expressão contravariante da informação sensorial a par da recepção sensorial covariante **(393).**

A obtenção do produto dos dois tipos de componentes é uma operação facilmente desempenhada por redes neuronais simples **(402).** Uma rede, hipoteticamente colocada no córtex sensorial do telencéfalo **(393),** realizaria esse produto interno do vector recepção covariante do alvo áudio-visual (t_0) pelo vector percepção contravariante do alvo fornecido pelo tecto (t^0). O valor D^2 resultante pode servir de base para, a partir da área sensório-motora do córtex, se enviar um bloqueio inibitório de uma intenção de salto, sempre que a distância D ao alvo for superior à amplitude do salto ou, no caso contrário, se permitir uma transdução sensório-motora. Neste sentido, as transformações sensoriais co/contravariantes funcionam também como precursoras da geração de vectores de intenção motora, porque proporcionam decisões fundamentais sobre a oportunidade das acções motoras.

Estas considerações abrem perspectivas com vastas potencialidades teóricas porque sugerem o tratamento de algumas funções do SNC (reconhecimento de padrões, associações, por exemplo) de modo semelhante aos processos ora descritos e onde se tomam decisões de tipo puramente geométrico. Assim, pode conceber-se uma semelhança entre objectos do mundo externo ou uma diferença entre ideias como uma distância (proximidade ou afastamento) entre pontos do hiperespaço do SNC **(403).**

3 - O cerebelo é um tensor métrico motor do espaço-tempo.

Uma destruição completa de todos os circuitos cerebelosos (corticais, nucleares e olivares) conserva as vias espinais descendentes que transportam os vectores de intenção motora e comandam directamente o aparelho motor **(396).** Assim, quando se produz uma ablação cerebelosa total, a função motora é retida, mas a execução é dismétrica devido a uma decomposição errada no espaço e no tempo dos movimentos anteriormente coordenados.

Pellionisz e Llinás **(401)** desenvolveram um modelo de computador onde simularam a execução física de vectores covariantes de intenção motora. Obtiveram um resultado gráfico de tipo dismétrico com erros de intensidade e de direcção dependentes da orientação dos próprios vectores (de intenção motora). Esta demonstração tem semelhanças evidentes com as observações dos doentes cerebelosos apresentadas pelos neurologistas e está de acordo com a dedução matemática porque, num determinado sistema de referência não ortogonal, a relação entre as expressões covariantes e contravariantes depende da sua orientação e direcção, sendo idêntica apenas para vectores especiais **(396).**

A expressão covariante motora, denominada de intenção, não pode, portanto, ser usada directamente para executar os movimentos porque não é adequada para esse efeito. Deste modo, à mudança nos sistemas de coordenadas (sensorial/motor) segue-se obrigatoriamente outra transformação de tipo métrico que converterá o vector de intenção motora covariante no vector de execução motora contravariante **(395, 396).**

A teoria tensorial fornece um esquema capaz de explicar como a coordenação motora (transformação geométrica da intenção motora na execução motora) emerge da actividade do cerebelo **(401, 403):** o vector covariante de intenção motora (i_k), transportado pelas fibras musgosas, é convertido pela matriz (g^{kn}), suportada pela rede de conexões corticais, num vector contravariante de execução motora (e^n), que chega aos núcleos profundos **(395, 396).**

Quanto ao resultado das transformações vectoriais, é irrelevante saber qual é o valor e em que ponto do circuito se proporciona o aparecimento de um eventual factor de multiplicação entre a aferência musgosa e a eferência das células de Purkinje. Esse factor pode ser fornecido pela intensidade dos terminais musgosos (número e eficácia das sinapses), pelo número ou sensibilidade dos grânulos ou pela sua eficácia sobre as células de Purkinje, ou ainda pela capacidade de resposta eléctrica das próprias células de Purkinje. Estes pormenores são importantes do ponto de vista da morfogénese e da modificação funcional da métrica, mas a evidência disponível actualmente é insuficiente para precisar o local exacto das transformações numéricas **(395).**

O cerebelo actua não exactamente como um tensor métrico espacial, mas como um tensor métrico espaciotemporal do hiperespaço interno do SNC **(403).**

A solução apresentada para o problema de estabelecer coincidências de espaço-tempo através de funções assíncronas do SNC baseia-se na previsão de valores futuros dos componentes vectoriais. Esta parece ser uma propriedade essencial nas acções motoras coordenadas quando os movimentos corporais precisam de antecipar a localização de alvos em deslocação rápida **(402).**

De acordo com os autores **(403),** o conceito é compatível com os circuitos neuronais existentes no cerebelo e assenta numa redefinição do papel dos conjuntos das células de Purkinje, como módulos de previsão temporal.

Segundo o princípio da previsão **(400),** um agregado de células de Purkinje, activadas por um feixe de fibras paralelas, produz respostas proporcionais não apenas à intensidade da aferência musgosa, mas também às derivadas de primeira e segunda ordem da função do tempo da aferência. Quando a actividade dessas células de Purkinje é somada num neurónio nuclear cerebeloso obtem-se o mesmo sinal (da aferência) com uma certa antecipação.

Em suma: A actividade das células de Purkinje existentes numa área cortical pode ser representada por uma função do tempo e esta função pode ser reconstruída com antecipação num conjunto de neurónios, através da soma das actividades dessas células de Purkinje individuais. Existe assim um princípio de previsão no tempo (predição), através dos arranjos córtico-nucleares, baseado no pressuposto da capacidade das células de Purkinje para produzirem um sinal de saída (eferência) que é a derivada em ordem ao tempo do sinal de entrada (aferência) **(395, 400, 402, 403).**

Quanto ao subsistema olivar, os defensores da teoria tensorial sugerem a interpretação seguinte: a oliva inferior, local de origem das fibras trepadoras, baseia a sua função na recepção quer do vector de intenção motora (i), quer do vector de execução motora (e), gerado pelo tensor métrico (g^{kn}). O vector (e), além de proporcionar a execução do movimento, permite à oliva a avaliação do invariante físico, na forma de um vector de rendimento ou *performance* (p), que percorre todo o sistema sensório-motor através de uma reverberação completa **(396).** Esta explicação, deve referir-se, é concordante com a noção de Oscarsson **(372)** de que a oliva inferior recebe informação quer dos movimentos a executar quer dos executados e funciona como um comparador entre o desempenho pretendido e o realizado.

O sistema trepador é assim o suporte de um processo que tem por objectivo adequar a geometria física com á sua representação interna própria **(396).** Por outras palavras e recorrendo à linguagem tensorial: a geometria

física do sistema músculo-esquelético impõe uma geometria interna do hiperespaço do SNC onde, como já afirmámos, o sistema métrico não é constante, antes depende das dimensões e da posição dos seus elementos **(403).** A contribuição essencial do sistema olivar para a função motora parece ser o ajustamento dinâmico da curvatura das trajectórias e assenta nas alterações de curta duração das propriedades de descarga das células de Purkinje, produzidas pelas fibras trepadoras **(396).**

Em conclusão: o cerebelo actua como um tensor métrico motor do espaço-tempo com propriedades de previsão e a sua função consiste na transformação geométrica de vectores covariantes em contravariantes. Esta transformação processa-se através da via fibras musgosas/grânulos/células de Purkinje/núcleos cerebelosos **(395, 396, 401)** e o papel auxiliar desempenhado na coordenação pelas fibras trepadoras parece ser a modificação do tensor métrico cerebeloso pela interferência activa na curvatura do hiperespaço motor do SNC **(288, 400, 401).**

Esta noção é muito diferente da ideia de atribuir ao cerebelo um papel na aprendizagem motora e de que essa aprendizagem se deve à depressão heterossináptica das fibras paralelas pela activação das fibras trepadoras **(288).**

Levanta-se assim o problema da existência e da interpretação dos fenómenos de plasticidade no cerebelo.

Segundo Pellionisz **(396),** para desenvolver e aperfeiçoar uma transformação métrica, o cerebelo tem que ser capaz de plasticidade. Isso não surpreende porque tomado como um processo geral para um organismo se ajustar a circunstâncias em mutação e se tornar apto a funcionar, um certo grau de plasticidade provavelmente não pode em caso algum ser excluído de qualquer subsistema do SNC **(288, 393, 396, 400).**

A plasticidade tem que ser uma propriedade de todos os departamentos do SNC, especialmente durante a ontogénese, quando os sistemas de coordenadas intrínsecos se estabelecem ao mesmo tempo que emergem as suas representações internas, incorporadas nas redes neuronais em desenvolvimento **(288).** Por este facto, se atribuiu ao trémulo presente durante o desenvolvimento um papel importante como base biológica para aferir os sistemas de referência internos propiciadores das transformações sensório-motoras **(283).**

Como é óbvio o problema coloca-se ao longo de toda a vida do animal. No entanto, é mais evidente durante os períodos de crescimento porque, devido às mudanças nas dimensões e proporções corporais e suas consequências

sobre os sistemas de referência sensoriais e motores, impõe-se uma alteração das características métricas intrínsecas do SNC, tendo em vista a manutenção ou o melhoramento de um estado funcional coordenado **(288, 396).**

A plasticidade do cerebelo relaciona-se então com a génese e a modificação subtil dos circuitos requerida para o desenvolvimento e o aperfeiçoamento do tensor métrico que corporiza a geometria funcional interna do hiperespaço motor e não com o depósito de padrões específicos de actividade requeridos para a aprendizagem de uma sequência motora particular. O sistema tem mesmo que possuir plasticidade suficiente para modificar a sua geometria funcional de modo a encontrar a coordenação ideal de todos os movimentos possíveis. Sob este ponto de vista, a plasticidade no cerebelo existe para permitir o desenvolvimento da coordenação e não para a aprendizagem de movimentos particulares **(288, 393).**

Segundo os seus autores **(399),** a teoria das redes de tensores tem por objectivo desenvolver uma abordagem complexa mas natural, para entender o cerebelo e o SNC tal como eles evoluiram através do processo filogenético e não como poderiam ter sido delineados por um projecto de engenharia.

O desenvolvimento do SNC através da selecção natural foi o meio fundamental pelo qual os organismos multicelulares desenvolveram interacções óptimas com o mundo. Este princípio evolutivo básico pode exprimir-se, do ponto de vista da geometria abstracta, afirmando que a função do Sistema Nervoso é fazer coincidir o sistema de relações entre os objectos do mundo exterior com uma geometria funcional interna e multidimensional, de modo que estas geometrias se aproximem do homomorfismo ou até do isomorfismo **(400, 404).**

A hipótese geral da interpretação geométrica da função do encéfalo baseia-se na capacidade do SNC para construir um modelo interno do mundo externo usando uma relação interactiva entre as expressões sensoriais e motoras **(404).** Esta relação é evidente, por exemplo, na resposta de orientação de um animal a um ambiente desconhecido, pois o processo de detecção sensorial envolve uma quantidade significativa de actividade motora. Além disso, demonstrou-se em experimentação animal e humana que para formar modelos internos de objectos novos é necessário uma convergência de informação sensorial e motora. As transformações sensório-motoras funcionam assim como o instrumento pelo qual o SNC se relaciona com a realidade exterior.

A base para formalizar estas afirmações numa representação geométrica parece ser a dupla expressão dos objectos físicos extrínsecos por vectores encefálicos intrínsecos, estando a relação geométrica entre as expressões vectoriais incluída numa rede neuronal que actua como um tensor métrico **(404).**

A abordagem tensorial tenta chegar a uma síntese das características gerais mais importantes da função encefálica nomeadamente as desenvolvidas pelas teorias de controlo, comunicação, informação, aprendizagem e auto-organização **(394).** No entanto, independentemente de conseguir ou não fornecer uma explicação para o funcionamento do SNC, debate-se com um outro problema fundamental — o da origem e do desenvolvimento das redes de neurónios com actividade semelhante aos tensores métricos **(396, 400).** Como é óbvio, o número astronómico de elementos do Sistema Nervoso não pode ser especificado individualmente do ponto de vista genético. Levanta-se assim a questão do aparecimento de matrizes de uma determinada classe, com capacidade para realizar transformações vectoriais notavelmente invariantes sem que o valor dos elementos matriciais seja, de facto, pré-estabelecido **(400).**

Embora tenham sido postulados vários mecanismos "locais" para a construção das matrizes, como por exemplo, o reconhecimento intercelular devido à presença de mucopolissacarídeos de superfície, nenhum responde à questão atrás colocada.

Segundo a hipótese de Pellionisz e Llinás **(400),** a informação genética referente ao Sistema Nervoso deve ser interpretada como um código para a criação de tensores, porque ao determinar a estrutura de uma rede neuronal constrói um tensor em sentido geral ("as redes neuronais são fornecidas com propriedades tensoriais"). Os genes providenciariam apenas as linhas mestras da ontogénese, não precisando de estabelecer as características particulares de cada matriz, antes deixando a selecção concreta dos sistemas de referência e o acerto dos valores numéricos e das conexões correspondentes à mercê do desenvolvimento epigenético individual. Por outras palavras: as propriedades estruturofuncionais inatas do SNC parecem ser organizadas pela informação genética fornecida pelas geometrias inerentes aos mecanismos biológicos moleculares e as propriedades estruturofuncionais adquiridas parecem ser organizadas pelas geometrias externas **(394).**

Não surpreende esta conclusão porque, como ficou demonstrado após a descrição da dupla hélice, os sistemas biológicos são governados por uma geometria subjacente e essa geometria é capaz de organizar outra(s).

A geometria molecular dos ácidos nucleicos organiza não apenas a geometria física do corpo em geral, mas também a estrutura das redes neuronais em particular. Estas, por sua vez, geram a geometria funcional interna do encéfalo e proporcionam a integração dos seres vivos no sistema de relações existentes no mundo externo. Quando essa integração é aperfeiçoada, existe o mínimo de fricção possível entre a "hipersuperfície funcional" e a hipersuperfície das relações encontradas na realidade.

O objectivo dos encéfalos pode então ser interpretado (Pellionisz - **394**) como a optimização, para o indivíduo, do objectivo da evolução:

"A sobrevivência do sistema métrico mais adequado".

V — CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após esta longa exposição fácil se torna compreender a necessidade de rever a maneira de interpretar a evolução do cerebelo e a dificuldade (impossibilidade?) de tirar conclusões com significado filogenético a partir de um conjunto tão restrito de espécies (Rato, Gato, Homem) e que não constituem uma série evolutiva.

Ao contrário do que se pensou durante muitos anos, em obediência a conceitos hoje ultrapassados sobre a evolução do SNC, o cerebelo não apresenta "um aumento constante de volume e complexidade ao longo da escala filogenética". A evolução do cerebelo não foi uniforme. Mas, embora exista em representantes de todas as Classes de Vertebrados com características essencialmente semelhantes, a sua evolução também não foi um processo estático.

O cerebelo apareceu quase certamente na Natureza num ser pré-vertebrado ou num Vertebrado primitivo já extinto, uma vez que a sua estrutura é comum a todo o *Phylum* e com toda a probabilidade foi, desde o princípio, um centro integrador de uma grande variedade de modalidades sensoriais e não apenas da informação colhida nos receptores vestibulares e da linha lateral **(225, 271, 346).**

De facto o cerebelo deve ter-se diferenciado a partir de duas áreas funcionais diferentes do tubo neural: da coluna aferente somática especial de que o lobo vestíbulo-lateral (*auriculae cerebelli* nos anamniotas, lobo floculo-nodular nos Amniotas) é uma continuação directa e da coluna aferente somática geral de que deriva o *corpus cerebelli*. As fibras vestibulares primárias e secundárias e, nos animais aquáticos, as fibras provenientes dos órgãos da linha lateral, transmitem impulsos para o lobo vestíbulo-lateral; as fibras espinocerebelosas e trigeminocerebelosas conduzem impulsos cutâneos gerais e proprioceptivos para o *corpus cerebelli* que também recebe, através de conexões tectais, bulbares ou pontinas, aferências visuais e, pelo menos nos animais terrestres, aferências auditivas. Por intermédio do hipotálamo o cerebelo pode receber ainda impulsos olfactivos.

Dentro de cada Classe o cerebelo pode apresentar um espectro de variação enorme. Isso é particularmente evidente nos Peixes: apesar de existirem mais de 30.000 espécies referenciadas e de só em algumas ter sido o Sistema Nervoso estudado com pormenor, estão já descritas formas muito complexas a par de outras bastante simples **(239, 260, 271, 346).** Assim, é frequente encontrar nos Peixes cerebelos muito mais desenvolvidos do que na maioria dos Anfíbios e Répteis **(345, 448).** Nos Mormirídeos, por exemplo, o seu tamanho relativo é comparável ou até superior ao do das Aves e de alguns Mamíferos, embora se reconheça que esse desenvolvimento atinge apenas a válvula do cerebelo, uma formação particular destes animais **(235, 346, 347, 348).**

O princípio de funcionamento do cerebelo parece ser o mesmo em todos os casos estudados — o circuito básico, com dois sistemas de fibras aferentes e um único sistema de fibras eferentes, provavelmente representa não apenas um denominador morfológico comum mas também o cunho fundamental da sua função **(285).**

Alguns pontos merecem o nosso comentário.

Afirma-se em geral que o sistema das fibras trepadoras é filogeneticamente mais antigo do que o das fibras musgosas **(285).** No entanto, nunca encontrámos qualquer trabalho alusivo à presença das fibras trepadoras e à ausência das musgosas em espécies reconhecidamente primitivas. Pelo contrário, segundo as descrições de Larsell **(271),** Nieuwenhuys **(346),** Kuhlenbeck **(260),** a existir um sistema mais antigo, esse seria o das fibras musgosas.

Em consonância com aquela afirmação, diz-se igualmente que o sistema trepador, quando comparado com o das fibras musgosas, foi mais estático, isto é, evoluiu pouco **(285).** Baseia-se esta ideia no duplo facto de se associar o conjunto dos interneurónios exclusivamente com o sistema musgoso e de se interpretar a aferência trepadora apenas como uma via directa às células de Purkinje. Sem negar as profundas alterações sofridas pelo sistema musgoso com a introdução e o desenvolvimento das células de Golgi, estreladas e em cesto e as consequências fisiológicas que reconhecidamente daí advieram, não podemos ignorar que as fibras trepadoras também estabelecem sinapses, quer com os interneurónios da camada granular, quer com os da molecular **(331, 380, 493).** Pelo facto de desconhecermos o significado destes contactos não lhes podemos retirar importância. Esse significado, de resto, permanecerá necessariamente obscuro enquanto não for bem compreendida a função das fibras trepadoras. Na realidade tem-se especulado muito sobre a dupla inervação do cerebelo, mas não há ainda uma opinião unanimemente aceite.

Neste momento gostaríamos apenas de realçar que nos Anfíbios as fibras trepadoras têm origem periférica nos órgãos vestibulares (as que se dirigem para os lobos auriculares através dos nervos do 8º par craniano) **(181, 289, 408)** e na região caudal do bolbo, ventralmente ao núcleo do 12º par (as que se projectam no hemicorpo contralateral do cerebelo) **(77).** Também na Tartaruga as fibras trepadoras teriam origem em neurónios localizados no bolbo, ventralmente ao núcleo do hipoglosso **(262, 263).** Não se originam, portanto, na oliva inferior que, de resto, não existe ou não está ainda individualizada nestes animais **(239, 263, 371).** Mas se, tal como foi proposto **(77, 78, 263),** há homologia entre estes agregados celulares bulbares e os do complexo olivar inferior das Aves e Mamíferos, poderíamos admitir a possibilidade de um mecanismo do tipo da parcelação, tal como Ebbesson **(108, 109)** a definiu, ser o responsável pelo desaparecimento das aferências trepadoras vestibulares directas do cerebelo de algumas espécies. De qualquer modo, fica por esclarecer a razão para a existência de inervação vestibular dupla do cerebelo (fibras musgosas e trepadoras) nos Anfíbios e inervação vestibular simples (fibras musgosas apenas) em todas as outras Classes de Vertebrados. Pode ainda perguntar-se se o significado funcional das fibras trepadoras é o mesmo nos Anfíbios, nos Répteis e nas Aves e Mamíferos ou se, como afirma E. Crosby **(84),** "existem certas vias no Sistema Nervoso dos animais ancestrais que são utilizadas pelos seus descendentes como as linhas de um comboio, mas os passageiros mudam com o tempo".

Subjacente ao conceito do circuito básico está a noção de que a organização dos elementos neuronais é semelhante na generalidade dos Vertebrados e que as suas conexões estão presentes, com poucas excepções, independentemente do nível filogenético considerado **(281).** Reveste-se pois do maior interesse uma análise do sistema dos interneurónios inibitórios, porque se gerou alguma controvérsia quanto ao seu verdadeiro papel na evolução do circuito cerebeloso básico.

De acordo com a ideia geral de que o desenvolvimento filogenético se relaciona com a aquisição de circuitos novos e o enriquecimento dos antigos, alguns autores defenderam que esse enriquecimento foi conseguido, quer por um aumento no número e complexidade dos elementos neuronais primários do córtex, sem qualquer modificação da organização básica, quer pelo aparecimento e subsequente sofisticação dos interneurónios acrescentados ao circuito primitivo **(285).**

Esta última asserção receberia um apoio mais seguro se a ausência dos interneurónios, já referida em algumas espécies em trabalhos de índole morfológica **(180, 271, 285, 346),** fosse melhor confirmada. De facto, a partir de um estudo de fisiologia comparada dos interneurónios do cerebelo **(284),** admitiu-se inicialmente que nos "Vertebrados primitivos" não existe a inibição prolongada das células de Purkinje, característica da actividade das células em cesto. A conclusão foi extemporânea (aquela observação, de resto, incidia sobre a Rã, apenas) porque em investigações subsequentes, mais minuciosas, ficou demonstrada a inibição quer das células de Purkinje quer dos grânulos, embora se reconhecesse que o sistema inibitório do córtex cerebeloso é muito mais desenvolvido nos "Vertebrados superiores" **(131, 434).**

As células em cesto, por exemplo, encontram-se nas Aves, mas o tamanho e o número dos terminais são menores que nos Mamíferos **(330).** Afirmações semelhantes foram feitas sobre os Répteis, como a Tartaruga e o Crocodilo, onde estes neurónios não atingem geralmente a área somática, antes efectuam um contacto puramente axodendrítico com as células de Purkinje **(281).** Nos Anfíbios, ou pelo menos em algumas espécies de Rãs, a ausência dos cestos foi apresentada como muito provável e a falta das células de Golgi pareceu indiscutível **(180, 281, 285);** no entanto, ambos os tipos celulares foram descritos de forma categórica na *Rana esculenta* **(466, 467, 468).** Nos Peixes, pelo contrário, descreveram-se todos os tipos de interneurónios presentes nos Mamíferos mas há grandes variações conforme as espécies **(345, 448)** e em alguns, como os Mormirídeos **(235, 347, 348),** encontra-se um verdadeiro

desvio do arranjo habitual dos elementos do circuito cerebeloso básico porque existem outros tipos celulares no córtex, interpretados como homólogos das células nucleares.

Em conclusão: a complexidade dos interneurónios do cerebelo, quer em extensão de prolongamentos, quer em número de terminais, é maior nos Mamíferos, mas todos os tipos celulares estão presentes nas diferentes radiações dos Vertebrados. O problema deixou de ser o da presença *versus* ausência, para passar a ser uma questão de grau de modificação sofrida pelos sistemas inibitórios durante a filogénese **(281).** Nomeadamente, parece poder afirmar-se com segurança que na transição para os Mamíferos não houve introdução de qualquer novidade morfológica a nível cortical.

E dentro da Classe dos Mamíferos?

Independentemente da teoria sobre o cerebelo que vier a receber melhor aceitação no futuro, afigura-se legítimo defender a existência de módulos morfofuncionais dispostos sagitalmente e com uma espessura aproximada no córtex de 200 µm ou talvez menos.

Estes módulos foram descritos por Oscarsson **(374, 375, 376)** e adoptados por Ito **(213, 216)** (microcomplexos corticonucleares) mas não nos parecem incompatíveis com os módulos de previsão temporal descritos por Pellionisz e Llinás **(400, 402).**

Uma dimensão daquela ordem de grandeza aponta no sentido de se poder considerar cada célula de Purkinje ou, em alternativa, fieiras com a largura de uma célula, como os elementos centrais das unidades básicas do cerebelo.

No Homem as unidades morfofuncionais são maiores.

A intervenção de um factor ontogenético, possivelmente a abreviação do processo germinativo das células de Purkinje em relação aos restantes elementos neuronais do córtex, ou mais simplesmente, o prolongamento do tempo de geração dos grânulos, determinou a modificação de um único parâmetro — um afastamento maior entre os pericários das células de Purkinje. O seu arranjo em folha unicelular e a ausência de sobreposição territorial dos respectivos prolongamentos na camada molecular proporcionaram um aumento das árvores dendríticas das células de Purkinje e, em consequência, um aumento do volume dos corpos celulares.

Em face da maior dimensão das células de Purkinje e do maior número de grânulos por célula de Purkinje, o duplo fenómeno da divergência/convergência verifica-se com muito maior expressividade — a célula de Purkinje do Homem é o exemplo mais exuberante da convergência nervosa.

Não surpreende que assim aconteça, porque um dos aspectos fundamentais do funcionamento do córtex do cerebelo parece assentar na divergência e na convergência de informação, pelo menos no que se refere ao sistema das fibras musgosas.

O fenómeno necessita, no entanto, de mecanismos que o limitem sob risco de uma divergência/convergência completa ou pelo menos excessiva, se transformar numa total ausência de informação, por falta de capacidade de distinção entre as células. Esse papel é desempenhado pelos interneurónios, imprescindíveis ao funcionamento dos cerebelos mais elaborados. Na realidade, como vimos, o aspecto mais notável da evolução filogenética do córtex do cerebelo após o aparecimento dos interneurónios foi o aumento do seu número e complexidade.

Como interpretar então os nossos resultados referentes aos interneurónios dos Mamíferos, uma vez que o seu número, dimensões e sinapses estão aparentemente mal fixados nas espécies actuais, embora se apresentem no Homem como células mais dispersas (em menor número na unidade de volume), de um modo geral mais pequenas e com menos sinapses? Poderão estes valores pôr em dúvida a importância dos interneurónios nos Mamíferos?

É de crer que não. Uma apreciação global do nosso trabalho sugere-nos até um aumento significativo da influência dos interneurónios na nossa espécie e, portanto, salienta a sua contribuição para o aumento da eficácia do cerebelo do Homem em relação ao do Gato e ao do Rato.

De facto, cada unidade contém, no Homem, um número maior de interneurónios, mais pequenos, mas que permitem um refinamento mais minucioso dos padrões de excitação/inibição das células de Purkinje. De resto pensa-se actualmente que em vez de uma actividade inibitória maciça, os interneurónios da camada granular permitem canalizar uma informação mais coerente para as fibras paralelas, enquanto os interneurónios da camada molecular modulam a actividade das células de Purkinje — as células estreladas filtrando as aferências dendríticas mais importantes e os cestos modificando sobretudo o seu ritmo de descarga.

Curiosamente a célula de Purkinje é também um neurónio inibitório que exerce a sua acção não só sobre os núcleos do cerebelo mas também sobre

o próprio córtex através dos colaterais recorrentes dos seus axónios. Assim como se pode interpretar o córtex do cerebelo como um dispositivo neuronal que funciona acoplado às células nucleares e modula as suas relações com o resto do SNC, também é aliciante pensar na célula de Purkinje como uma espécie de interneurónio que adquiriu circuitos internos muito elaborados para controlar as suas próprias relações de entrada e saída de informação.

No Homem existe um número maior de unidades morfofuncionais.

Em cada animal, o córtex do cerebelo é uma folha estruturalmente idêntica em toda a sua extensão. Quando se comparam exemplares de espécies diferentes de Mamíferos, a semelhança de constituição é também um dado de observação corrente. De resto, no nosso estudo não encontrámos diferenças arquitectónicas fundamentais entre o Homem, o Gato e o Rato. Assim, dentro da Classe, as diferenças mais importantes parecem depender do grau de crescimento cortical, ou seja, do número total de unidades morfofuncionais existentes no cerebelo. No entanto esta avaliação não é fácil, nem em termos absolutos (devido às dificuldades provocadas pela existência de zonas convexas, planas e côncavas em proporções variáveis nas folhas), nem em termos relativos (porque não dispomos, para as três espécies, de valores obtidos pelo mesmo autor, com as mesmas técnicas laboratoriais e os mesmos métodos de contagem).

Basearemos o nosso cálculo em dois critérios diferentes, embora apresentados pelo mesmo investigador **(213, 216).**

Partindo do princípio de que, após planificação, a área aproximada da superfície do córtex do cerebelo é de 300 mm^2 no Rato **(12, 182),** 2.300 mm^2 no Gato **(381)** e 50.000 mm^2 no Homem **(38)** e que cada microzona tem nos Mamíferos uma área média de 10 mm^2 **(216),** avaliámos o número de unidades existentes nas três espécies em cerca de 30 no Rato, 230 no Gato e 5.000 no Homem.

Seguindo uma outra linha de dedução **(213),** atribuímos a cada microzona um número médio de 500 células de Purkinje. Com base no número total de células de Purkinje existentes no Rato **(12, 182)** (cerca de 300.000), no Gato **(381)** (1.295.000) e no Homem **(38)** (15.000.000), calculámos o número de unidades nas três espécies (cerca de 600 no Rato, 2.590 no Gato e 30.000 no Homem).

Podemos então afirmar que o número de unidades morfofuncionais é da ordem das dezenas ou das centenas no Rato, das centenas ou dos milhares no Gato e dos milhares ou das dezenas de milhar no Homem.

Também estas diferenças interespecíficas podem ser explicadas pela intervenção de um factor ontogenético (coincidente com o já referido?) pois requerem, igualmente no Homem, um prolongamento do tempo total de proliferação neuronal ou, mais simplesmente, um aumento do número de replicações das células matriciais das zonas germinativas do cerebelo.

Em conclusão: **No cerebelo do Homem, a modificação primária e mais significativa foi a expansão do manto cortical (aumento do número de unidades morfofuncionais) e dela dependeu o maior afastamento entre as células de Purkinje (aumento das dimensões das mesmas unidades).**

Na camada molecular, estas modificações não tiveram consequências dignas de registo: não encontrámos diferenças, nem quanto ao número e superfície sinápticas por unidade de volume, nem quanto às dimensões e arranjo das fibras de Bergmann. A sua organização é essencialmente semelhante nos Mamíferos provavelmente porque foi atingido um elevado nível de eficiência, fruto do arranjo geométrico quase perfeito, de tipo cristalino, da rede de neurónios e seus prolongamentos.

Na camada granular, que se comporta como um verdadeiro núcleo de dispersão, para a camada molecular, da informação veiculada pelas fibras musgosas, as modificações conjugaram-se no sentido de um grande aumento da divergência dessa informação e traduziram-se nas transformações celulares e do neurópilo já descritas. Estas, se são semelhantes a uma miniaturização, não têm o carácter de alteração primária habitualmente associada ao conceito. São, em nossa opinião, uma consequência (ditada por razões de ordem energética?) do aumento da massa de tecido nervoso.

Entretanto, algumas considerações mais se impõem, porque não podemos deixar as nossas conclusões confinadas aos limites estreitos do manto cortical cerebeloso.

De facto, quando se considera um qualquer cerebelo individual, as particularidades funcionais de cada área cortical dependem das conexões e não de propriedades locais intrínsecas exclusivas. Do mesmo modo, tudo leva a crer que a causa mais importante para a diferença de capacidades motoras patenteadas pelas espécies não reside no córtex mas em todo o sistema cerebeloso. Neste se incluem além do córtex e dos núcleos do cerebelo, o complexo

olivar inferior e os núcleos vestibulares, o núcleo vermelho e o tálamo, e as áreas associativas, motoras e pré-motoras do córtex cerebral.

O núcleo denteado recebe, através da ponte, as suas aferências principais, provenientes de áreas associativas do córtex cerebral e envia, através do tálamo, eferências para o córtex motor. Este tipo de inervação sugere o seu papel na modificação de mensagens originadas no córtex associativo e destinadas a iniciar uma actividade no córtex motor **(46).**

Os núcleos intermédios, por sua vez, recebem as suas aferências corticopontinas mais importantes do córtex motor, segundo um padrão somatotópico sobreponível com o da aferência periférica veiculada pelo feixe espinocerebeloso rápido e enviam eferências directas, sobretudo para os motoneurónios, em paralelo com as provenientes do córtex motor. Este esquema de inervação pode ser interpretado como um arranjo para a comparação entre os sinais de comando motor cortical e os sinais periféricos dos movimentos deles resultantes (por intermédio do *feed-back* espinocerebeloso) e para a correcção subsequente dos erros ou a actualização dos movimentos em curso, independentemente do seu início **(46).**

Estas hipóteses são compatíveis com os resultados obtidos em estudos neurofisiológicos **(45, 46):**

Os neurónios do núcleo denteado evidenciam actividade eléctrica muito precoce, antes do início do movimento (cerca de 85 ms antes das primeiras alterações electromiográficas) e alguns autores admitem que talvez possam desencadear a actividade do córtex motor, embora não haja uma demonstração segura de a sua actividade ser anterior à do córtex motor.

Os neurónios dos núcleos intermédios (e alguns do núcleo denteado) descarregam mais tarde, em relação com a actividade electromiográfica acompanhante da execução do movimento.

O núcleo denteado tem portanto um papel mais precoce e auxilia o córtex motor a iniciar os movimentos e os núcleos intermédios têm um papel mais tardio e intervêm na sustentação dos movimentos após o seu começo e também na sua paragem, provavelmente coadjuvados pelo núcleo denteado.

Em conclusão:

. O cerebelo lateral relaciona-se sobretudo com a intenção e a preparação de movimentos simples, presumivelmente através da área motora suplementar. Além de compôr o impulso inicial, participa em certa medida no controlo do movimento durante a sua execução e na frenação final.

. O cerebelo intermédio relaciona-se com o controlo dos movimentos durante a sua execução e na frenação final. Está também mais envolvido que o cerebelo lateral na manutenção da postura.

. A porção vermiana do cerebelo relaciona-se com a coordenação da estática, mas tem sido menos estudada.

O cerebelo deve pois ser considerado como parte do "sistema cerebeloso", um conjunto de regiões encefálicas interligadas, desde o córtex associativo até à medula espinal, que transforman e combinam mensagens de intenções e resultados, numa colecção óptima de instruções para a execução motora. O cerebelo ajuda a melhorar uma intenção superior (projecto emanado de algum local do encéfalo, provavelmente do córtex associativo) mas desconhece-se como são transferidos os códigos e os comandos necessários do córtex para a maquinaria do movimento **(46).**

No Homem há ainda dúvidas sobre o significado funcional de algumas das relações do cerebelo, em especial a parte correspondente ao sistema rubro-espinal porque, em comparação com o Gato e mesmo com o Macaco, a porção magnocelular do núcleo vermelho e o feixe rubro-espinal contralateral diminuíram de importância na nossa espécie e foram largamente suplantados pela porção parvocelular daquele núcleo com as suas ligações olivares. Assim, o neocerebelo do Homem, relacionado com a área motora suplementar, predomina sobre o cerebelo intermédio, associado com o sistema rubro-espinal, cuja função parece entretanto ter sido em grande parte substituída pelo enigmático sistema rubro-olivar. Massion e Sasaki **(307, 308, 440),** por exemplo, sugeriram a presença, nos Primatas, de um sistema neocerebeloso para o controlo da postura de todo o membro superior e o apoio aos movimentos da mão, altamente desenvolvidos nestes animais.

Se, dentro da Classe, não podemos falar de caracteres próprios e exclusivos de uma espécie ou de uma Ordem, pelo menos no que se refere à importância relativa de cada uma das partes do cerebelo (lateral, intermédia, mediana), existe uma verdadeira reorganização no processo como este órgão se integra no conjunto do sistema cerebeloso. Mas, em nossa opinião, as diferenças interespecíficas referidas na inervação aferente e eferente dos núcleos não têm sido claramente valorizadas numa perspectiva evolutiva e aguardam melhor explicação no contexto das características electrofisiológicas dos neurónios nucleares atrás assinaladas.

Sendo um coordenador da motilidade e tendo aparentemente pouco a ver com as "funções encefálicas superiores", o cerebelo foi sempre um objectivo secundário, quer para os filósofos da mente, quer para os engenheiros das "máquinas inteligentes". O alvo é (tem sido) o neocórtex — a sede presumível da inteligência.

Contudo, a falta de uma compreensão clara, ou pelo menos satisfatória, de como uma função encefálica tão restrita como a coordenação motora emerge do SNC é um bom exemplo da negligência havida no tratamento de aspectos teóricos fundamentais da investigação neurobiológica e serve para realçar o atraso conceptual das Neurociências especialmente quando comparadas, por exemplo, com o nível dos conhecimentos sobre as partículas atómicas fornecido pela Física Nuclear.

De facto, os conceitos mais divulgados sobre o cerebelo, independentemente de o tratarem como um aparelho de medição do tempo **(36, 37, 139)**, uma máquina que aprende (local de aprendizagem e memorização) **(3, 302)**, uma ansa dinâmica (conjunto de ansas reflexas de controlo) **(113, 114)**, um comparador de intenção/execução (comparando o "movimento pretendido" com o "movimento realmente executado" por acção da oliva inferior) **(372, 373)**, um aparelho de controlo sinérgico **(33)** ou um aparelho de ganho de controlo adaptativo **(210, 211, 212, 216)**, todos parecem ter origem em conjecturas antigas.

Nesta perspectiva, uma teoria nova da função cerebelosa era desejável não apenas para entender a coordenação motora, mas também para encontrar os processos formais e conceptuais unificadores pelos quais o encéfalo como um todo pode ser compreendido.

Mesmo sem a pretensão de constituir, ou vir a constituir, um caso "resolvido" (em certo sentido nunca há casos resolvidos em Ciência) e a exemplo do que aconteceu sucessivas vezes no passado, o cerebelo pode servir mais uma vez de área pioneira na investigação neurobiológica, representando o "estado da arte" na integração de aspectos experimentais e teóricos de uma ciência neurológica unificada.

Por esta razão nos merece uma saudação especial o aparecimento da teoria tensorial do cerebelo, desenvolvida por A. Pellionisz e R. Llinás e a sua extensão tendo em vista o tratamento tensorial do encéfalo.

Também do ponto de vista da análise comparativa, o cerebelo recebeu pouca atenção, ofuscado pelas profundas transformações apontadas na evolução do telencéfalo.

Devemos, no entanto, salientar que dois vectores fundamentais influenciaram a evolução do cerebelo nos Mamíferos: o **crescimento** e a **reorganização.** Os mesmos, afinal, que têm sido referidos em outras áreas encefálicas, nomeadamente no córtex cerebral **(196).**

Quando hoje se atribui tão grande importância aos aspectos conservadores na evolução do SNC **(352),** porque se descobriram semelhanças onde antes se julgava existirem diferenças, não podemos deixar de reconhecer no cerebelo um modelo válido para este tipo de estudos.

*
* *

Os princípios neodarwinianos da mutação ao acaso e da selecção subsequente aplicam-se habitualmente de modo idêntico a todos os caracteres de um ser vivo. Referem-se também à evolução do Sistema Nervoso e do Comportamento. Pensa-se concretamente que as modificações do Comportamento precedem as mudanças na morfologia corporal e interpretam-se estas como adaptações a hábitos comportamentais novos previamente adquiridos.

Os comportamentos conducentes a maior êxito reprodutivo são favorecidos pela selecção natural e as bases genéticas para esses comportamentos "vencedores" são incorporadas no *pool* genético da população. Há assim uma interacção entre o Comportamento e a sua base biológica: através das modificações das frequências genéticas, o Comportamento é simultaneamente uma causa e uma consequência de alterações do Sistema Nervoso.

As teorias evolutivas abordam no entanto de forma muito superficial o problema de como mutações ao acaso podem resultar em capacidades ou padrões de comportamento novos e em estruturas nervosas novas.

Atendendo a que mesmo Mamíferos e Aves de pequenas dimensões têm milhões de neurónios e biliões de sinapses é difícil imaginar como mutações ao acaso podem produzir a complexidade ordenada própria dos seus encéfalos. Mais difícil ainda é compreender como um sistema biológico tão complexo evoluiu tão rapidamente e, pelo menos na aparência, se modificou e desenvolveu mais do que a restante morfologia corporal.

Wallace, co-autor da teoria da evolução, viu até no Sistema Nervoso a excepção e a ameaça às suas teses: o encéfalo humano não podia ter sido o produto da selecção natural porque desde sempre possuiu capacidades largamente excessivas em relação à sua função original. Irredutível numa posição seleccionista rígida nunca encontrou argumentos para a resolução deste problema, por sí próprio reconhecido e apresentado. De facto, faltou-lhe a subtileza de Darwin na interpretação da natureza da forma e função orgânicas. O hiperseleccionismo representa afinal, uma versão científica do mito da harmonia natural.

A selecção natural pode construir um órgão "para" uma função ou um grupo de funções características. Mas esse "objectivo" não impõe a especificidade completa das propriedades desse órgão. Os objectos delineados para propósitos definidos podem, em consequência da sua complexidade estrutural, desempenhar igualmente muitas outras tarefas. A nossa laringe pode ter-se desenvolvido para um reportório limitado de sons articulados, necessários para coordenar a vida social. Mas o seu desenho físico permite-nos uma grande variedade de movimentos e posições, dando a possibilidade a qualquer um de nós de falar e, a alguns eleitos apenas, de desempenhar uma ária de ópera. Também os nossos encéfalos de grandes dimensões podem ter-se originado "para" um conjunto de capacidades necessárias na recolha de alimentos, na socialização ou em outras tarefas, mas essas capacidades não esgotam os limites de execução de uma máquina tão complexa. Como se sabe, os homens de Cro-Magnon possuíam encéfalos maiores do que os nossos e produziram pinturas maravilhosas nas suas grutas, mas não escreveram sinfonias nem construiram computadores ou naves espaciais. Tudo o que conseguimos desde então, não o esqueçamos, é o resultado de uma evolução cultural.

Acreditou-se que grandes partes do cérebro humano (como os lobos frontais ou o corpo caloso) tinham pouca importância funcional. Nesta base foi defendida a sua destruição cirúrgica em determinadas patologias. No entanto, seja qual for a teoria da origem do Homem em que se acredite, o cérebro tornou-se maior ao longo do tempo e, se a selecção se processou no sentido de mais e mais lobos frontais, estes devem ter funções adaptativas importantes. Ganho ou perda durante a evolução indicam necessariamente importância funcional, mesmo quando a natureza exacta dessa função é objecto de discussão entre os especialistas. Também o aumento de três a quatro vezes do tamanho do cerebelo no último milhão de anos requer uma explicação em termos de novas capacidades do Homem.

Ainda hoje persiste a ideia de, na evolução do Homem, se interpretar o aparecimento da postura erecta e do encéfalo de grandes dimensões como fenómenos graduais e interdependentes, com o Sistema Nervoso detendo, provavelmente, a liderança do processo.

Mas a possibilidade de terem existido antepassados comuns ao Homem e aos macacos antropoides caracterizados por uma postura inclinada e encéfalos de dimensões intermédias, fazendo a ponte entre os quadrúpedes com cérebros diminutos e o *Homo* completamente erecto e com um encéfalo de grande volume, corresponde a um conceito falso e abandonado há mais de meio século.

Desde a data da sua descoberta em 1920 se sabe que os Australopitecos são Hominídeos de postura totalmente erecta e com encéfalos relativamente pequenos (cerca de um terço do nosso). Mais recentemente, o estudo da pelve de *Lucy* e as pegadas de Laetoli revelaram-nos a presença de postura erecta indiscutível há quatro milhões de anos.

Mas esta postura erecta tem sido interpretada como uma tendência gradual e facilmente alcançada, enquanto o aumento do tamanho encefálico tem sido tomado como uma descontinuidade surpreendentemente rápida — algo de especial pelo seu significado evolutivo e pela extensão dos seus efeitos.

Gould sugere uma visão diametralmente oposta: a postura erecta corresponde a uma reconstrução rápida e fundamental da nossa morfologia — é o acontecimento difícil, é a surpresa; o alargamento subsequente do nosso encéfalo é, em termos anatómicos, um epifenómeno secundário — é a transformação fácil e lógica, porque integrada no padrão geral da evolução humana.

Há seis milhões de anos, no máximo, existiu o último antepassado comum à nossa espécie e aos Gorilas e Chimpanzés. Essa criatura deslocava-se predominantemente sobre as quatro patas, embora talvez o pudesse fazer também em duas, como é típico dos macacos antropoides contemporâneos. Pouco mais de um milhão de anos depois, os nossos antepassados eram tão bípedes como nós. A alteração da postura e da marcha, e não o alargamento subsequente do encéfalo, foi o grande acontecimento de natureza "punctualista" da evolução humana.

O bipedalismo não foi fácil de conseguir, pois obrigou a uma reconstrução completa da anatomia, sobretudo da pelve e do pé. Mas além disso, essa reconstrução morfológica foi imposta fora do padrão geral da evolução humana. Como já afirmámos, os seres humanos são neoténicos, isto é, adquiriram o seu desenvolvimento à custa da retenção dos caracteres juvenis dos seus

(nossos) antepassados. Os encéfalos grandes, as mandíbulas pequenas e um grande número de outras características, desde a distribuição pilosa até à orientação em sentido ventral do canal vaginal, são exemplos frequentemente apontados.

Como se sabe, nos Primatas (incluindo o Homem), os membros inferiores dos recém-nascidos são relativamente pequenos e frágeis, porque o seu desenvolvimento é mais tardio do que o dos membros superiores. O bipedalismo, por seu turno, exigiu um alongamento e um fortalecimento dos membros inferiores. Por estas razões, a postura erecta é um fenómeno essencialmente diferente: não pode ser alcançada pela via "fácil" da retenção de características presentes nos estadios juvenis dos antepassados.

Quando o *Australopithecus afarensis* se tornou erecto, a grande alteração arquitectónica estava cumprida e o desencadeamento das modificações futuras estava já estabelecido. Prolongando a duração das taxas de crescimento rápido de tipo fetal para períodos mais tardios da vida extra-uterina e preservando, como adultos, as proporções próprias de um crânio de Primata jovem, desenvolvemos o nosso encéfalo em concerto com uma multiplicidade de outras características neoténicas. Interpretado no âmbito do nosso padrão global de desenvolvimento, o aumento de volume do encéfalo humano deve portanto ser considerado um fenómeno "fácil" do ponto de vista morfogenético.

Quanto à essência do fenómeno da reconstrução arquitectónica, a postura erecta é profunda e fundamental, o crescimento encefálico é superficial e secundário. A facilidade relativa na construção de encéfalos de grandes dimensões não nega a importância da sua existência para as espécies que os possuem nem a extensão das consequências do seu aparecimento. Pelo contrário, acentua uma propriedade geral dos sistemas complexos, de que o nosso encéfalo é o exemplo mais extraordinário — a capacidade para traduzir alterações de estrutura meramente quantitativas em modalidades funcionais extremamente diferenciadas.

RESUMO E CONCLUSÕES

Os estudos clássicos de Anatomia Comparada demonstraram que o córtex do cerebelo dos Vertebrados é essencialmente semelhante em morfologia e função, mas sugeriram, por outro lado, a existência de uma diferenciação crescente do circuito cerebeloso básico durante a filogénese. Esta diferenciação assentaria em modificações do volume e da densidade das células granulares e de Purkinje, na introdução de novos elementos neuronais (os interneurónios) e no aumento progressivo do seu número e complexidade e, ainda, no enriquecimento estrutural dos próprios terminais das fibras musgosas, com destaque para o aumento da superfície sináptica.

Quando se procede a uma revisão da literatura sobre a anatomia microscópica do cerebelo, desde os Ciclóstomos até ao Homem, dando relevo particular aos aspectos evolutivos da arquitectura cortical, aponta-se geralmente um marco muito importante ao nível dos Répteis. Nos Crocodilos aparece um verdadeiro córtex cerebeloso nitidamente separado da superfície ventricular por substância branca, bem como a característica disposição unilaminar das células de Purkinje. Estabelece-se, ainda, o circuito cerebeloso completo, com interneurónios nas camadas granular e molecular possuidores da estrutura e articulação típicas: surgem os cestos e as células estreladas são muito abundantes e, sobretudo com a presença das células de Golgi, forma-se o glomérulo cerebeloso.

Na transição para as Aves e Mamíferos não estão descritas alterações morfológicas fundamentais, apesar do aperfeiçoamento funcional que comprovadamente existe, sobretudo nos Primatas, em aspectos tão importantes como o equilíbrio postural e o controlo dos movimentos finos das extremidades.

Por esta razão nos pareceu importante aprofundar o estudo comparativo do cerebelo nos Mamíferos, usando métodos apropriados para detectar diferenças quantitativas e, deste modo, avaliar determinados pormenores da citoarquitectura até agora pouco explorados, tendo em vista o conhecimento das grandes linhas que conduziram ao aparecimento de um cerebelo tão complexo como o do Homem e a sua interpretação de acordo com os princípios gerais da evolução do Sistema Nervoso.

Utilizando métodos morfométricos ópticos e ultrastruturais estudámos fragmentos do córtex do cerebelo do Homem, do Gato e do Rato e concluímos que:

1 - As células granulares são significativamente menores no Homem.

2 - O número de células granulares por unidade de volume da camada granular é maior no Homem do que no Rato e significativamente maior do que no Gato.

3 - Não existem diferenças significativas entre as três espécies quanto à percentagem da camada ocupada pelas células granulares.

4 - As células de Purkinje são maiores no Homem do que no Gato e significativamente maiores do que no Rato.

5 - O número de células de Purkinje por unidade de comprimento da camada ganglionar é significativamente menor no Homem.

6 - Não existem diferenças significativas entre as três espécies quanto ao número de células epiteliais de Golgi por unidade de comprimento da camada ganglionar.

7 - O número de células epiteliais de Golgi por unidade de volume da camada ganglionar é menor no Homem do que no Gato e significativamente menor do que no Rato.

8 - O número de células epiteliais de Golgi por célula de Purkinje é significativamente maior no Homem.

9 - Existe uma correlação positiva altamente significativa entre o número de células epiteliais de Golgi por célula de Purkinje e o número de sinapses dendríticas das células de Purkinje.

10 - Não existem diferenças significativas entre as três espécies, nem quanto à superfície sináptica total, nem quanto ao número de sinapses por unidade de volume do neurópilo da camada molecular.

11 - A extensão média dos contactos sinápticos da camada molecular é significativamente menor no Homem.

12 - A percentagem de contactos sinápticos múltiplos por espinha dendrítica de célula de Purkinje é significativamente maior no Homem.

13 - Por célula de Purkinje o número de sinapses de fibras paralelas é de cerca de 700.000 no Homem, 200.000 no Gato e 60.000 no Rato.

14 - A organização espacial das fibras de Bergmann é praticamente sobreponível nas três espécies.

15 - Para cada tipo de interneurónio não existem diferenças significativas entre as três espécies, nem quanto aos volumes celulares, nem quanto ao número de sinapses por unidade de comprimento de membrana citoplasmática.

16 - O número de células de Golgi por unidade de volume da camada granular é significativamente menor no Homem.

17 - Não existem diferenças significativas entre as três espécies quanto ao número de células em cesto por unidade de volume do terço profundo da camada molecular.

18 - O número de células estreladas por unidade de volume dos dois terços superficiais da camada molecular é significativamente menor no Homem.

19 - O número de células gliais por unidade de volume é idêntico nas três espécies quer no terço profundo quer nos dois terços superficiais da camada molecular.

20 - Para todos os tipos celulares considerados (células granulares, células de Golgi, células em cesto, células estreladas, células epiteliais de Golgi e células gliais da camada molecular), o seu número por célula de Purkinje é maior no Homem do que no Gato e no Rato (diferenças altamente significativas do ponto de vista estatístico, excepto no caso das células de Golgi).

Com o objectivo de elaborar uma interpretação global destes resultados e de os inserir numa perspectiva evolutiva do cerebelo dos Mamíferos, procedemos a uma revisão dos conhecimentos sobre a teoria da evolução, a evolução do Sistema Nervoso, e a fisiologia do cerebelo. Os conceitos seguintes merecem um destaque particular:

A evolução é definida pelos neodarwinistas como a modificação das frequências dos genes de uma população biológica e os mecanismos de evolução habitualmente considerados são a mutação, a selecção natural e o isolamento geográfico. Mas existem actualmente outros tipos de explicação para a compreensão da forma, da função ou do comportamento dos seres vivos. De facto, para se tornar inteligível, o fenómeno evolutivo deve ser analisado em função de leis intrínsecas aos processos de desenvolvimento e de contingências originadas em influências extrínsecas ou do ambiente. Por esta razão, alguns mecanismos subjacentes à mudança morfológica na evolução devem ser procurados no contexto da ontogénese.

Neste aspecto é fundamental o conceito de heterocronia e sua importância sobre a evolução morfológica e a noção de que a neotenia foi provavelmente o maior determinante da evolução humana.

As hipóteses apresentadas para a evolução do Sistema Nervoso podem situar-se num plano microscópico (teorias da invasão, dos equivalentes celulares e da parcelação) ou num plano macroscópico (teoria da encefalização). Uma revisão dos seus princípios explicativos permite-nos afirmar:

. A evolução do encéfalo fez-se pela adição de novos tipos celulares, a colateralização de vias e a perda de conexões.

. O aumento do tamanho encefálico relativo verificado durante a evolução dos Mamíferos pode ter sido alcançado pelo prolongamento simples da fase de desenvolvimento rápido do encéfalo.

. O volume do encéfalo nos Mamíferos é uma função de dois componentes principais: componente somático, dependente do tamanho corporal e relacionado com o metabolismo basal do animal e componente evolutivo, relacionado com a duração e a taxa de crescimento encefálico rápido.

Independentemente da teoria sobre o cerebelo que vier a receber melhor aceitação no futuro, afigura-se-nos legítimo defender a existência de módulos morfofuncionais no córtex do cerebelo. Em cada uma destas unidades básicas, as células de Purkinje são os elementos principais, mas todos os outros tipos celulares, neuronais e gliais, que lhes estão associados adquirem a maior importância porque, em função dos seus números relativos, lhes conferem diferentes capacidades funcionais e metabólicas.

A análise de conjunto dos nossos resultados aponta no sentido da existência, no córtex do cerebelo do Homem, de:

- Maior número de unidades morfofuncionais.
- Unidades morfofuncionais maiores e mais complexas.

Para explicar estas diferenças admitimos a intervenção de um factor ontogenético:

Na nossa espécie, o prolongamento do tempo total de proliferação neuronal, devido ao aumento do número de replicações das células matriciais das zonas germinativas do cerebelo, determinou a modificação primária e mais significativa — a expansão do manto cortical, com aumento do número de unidades morfofuncionais. O fenómeno envolveu uma abreviação do processo germinativo das células de Purkinje em relação ao dos restantes elementos neuronais do córtex e, sobretudo pelo prolongamento do tempo de geração dos grânulos, determinou um afastamento maior entre os pericários das células de Purkinje com aumento das dimensões e complexidade das unidades morfofuncionais.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The classical studies of Comparative Anatomy have prooved that the morphology and function of the cerebellar cortex is practically similar in Vertebrates, but, at the same time, these studies suggested the existence of a growing differentiation, along the phylogenesis, in the basic cerebellar circuit. This differentiation would be based in alterations of the volume and density of the granular and Purkinje cells, in the sprout of new neuronal elements (the interneurons) together with the progressive increase of their number and complexity and still in the structural refinement of the mossy fibre endings, namely their synaptic surface increase.

At reviewing the literature of the cerebellar microscopic anatomy, from Cyclostomes to Man, paying a special attention to the evolutionary aspects of the cortical architecture, is at the reptilian level that a very important mark stands up. In Crocodiles there is a real cerebellar cortex neatly isolated from the ventricular surface by white matter, as well as the characteristic unilaminar disposition of the Purkinje cells. There also appears the complete cerebellar circuit with interneurons in the granular and molecular layers which exhibit the typical structure and synaptic connections: the basket cells show off, the stellate cells are very numerous and one can observe the formation of the cerebellar glomerulus mainly due to the presence of the Golgi cells.

There are no remarks of fundamental morphologic alterations in the transition to Birds and Mammals, in spite of their unquestionable functional accuracy, mainly in Primates as to the postural balance and the control of the fine movements of the extremities.

This was the reason why we considered worthy to digg dipper in the comparative study of the mammalian cerebellum, using the appropriate methods to detect quantitative differences and by this way evaluate some details of the neuronal net architecture still unexplored, bearing in mind the knowledge of the main guidelines that led to a cerebellum as complex as that of Man and aiming to their interpretation according to the general principles of the Nervous System evolution.

After studying pieces of cerebellar cortex of Man, Cat and Rat, using optic and ultrastructural morphometric methods, we came to the following conclusions:

1 - The granular cells are significantly smaller in Man.

2 - The number of granular cells per unit volume of the granular layer is greater in Man than in Rat and significantly greater than in Cat.

3 - There are no significant differences between the three species as to the percentage of layer occupied by the granular cells.

4 - The Purkinje cells are bigger in Man than in Cat and significantly bigger than in Rat.

5 - The number of Purkinje cells per unit length of the ganglionar layer is significantly smaller in Man.

6 - There are no significant differences between the three species as to the number of Golgi epithelial cells per unit length of the ganglionar layer.

7 - The number of Golgi epithelial cells per unit volume of the ganglionar layer is smaller in Man than in Cat and significantly smaller than in Rat.

8 - In Man, the number of Golgi epithelial cells per Purkinje cell is significantly greater.

9 - There is a positive correlation, which is highly significant, between the number of Golgi epithelial cells per Purkinje cell and the number of Purkinje cell dendritic synapses.

10 - There are no relevant differences between the three species, neither considering the total synaptic surface nor the number of synapses per unit volume of the molecular layer neuropil.

11 - The average length of the synaptic contacts of the molecular layer is significantly smaller in Man.

12 - The percentage of multiple synaptic contacts per Purkinje cell dendritic spine is significantly higher in Man.

13 - The number of Purkinje cell-parallel fibre synapses is about 700,000, 200,000 and 60,000 in Man, Cat and Rat, respectively.

14 - The Bergmann fibres spatial organization is practically the same in the three species.

15 - Considering each type of interneuron there are no significant differences between the three species neither as to the cellular volumes nor as to the number of synapses per unit length of cytoplasmic membrane.

16 - The number of Golgi cells per unit volume of the granular layer is significantly smaller in Man.

17 - There are no significant differences between the three species as to the number of basket cells per unit volume of the inner third of the molecular layer.

18 - The number of stellate cells per unit volume of the outer two thirds of the molecular layer is significantly smaller in Man.

19 - The number of glial cells per unit volume is similar in the three species both in the inner third and in the outer two thirds of the molecular layer.

20 - Considering all cellular types studied (granular, Golgi, basket, stellate and Golgi epithelial cells and glial cells of the molecular layer) their number per Purkinje cell is greater in Man than in the Cat or in the Rat (these differences are highly significant from a statistical point of view, exception made for the Golgi cells)

We have reviewed the knowledge on the theory of evolution, the Nervous System evolution and the cerebellar physiology with the purpose of obtaining a global interpretation of these results and yet to insert them in an evolutionary perspective of the mammalian cerebellum. The following concepts deserve a special remark:

Evolution is defined by the neodarwinists as the change in genes frequency of a biological population and the evolutionary mechanisms commonly accepted are the mutation, the natural selection and the geographic isolation. Nowadays there are other suggestions to explain the morphology, the function and the behaviour of animals. The evolution are phenomena, to become understandable, must, in fact, be analysed under the light of developmental intrinsic laws and of environmental or extrinsic influences. For this reason some of the mechanisms subjacent to morphological change must be sought inside the ontogenetic context.

And so the concept of heterochrony and its importance in the morphological evolution is fundamental as much as the notion that neoteny was, most probably, the biggest determinant of human evolution.

The hypothesis introduced for the evolution of the Nervous System may stand on a microscopic level (invasion, cellular equivalents and parcellation theories) or on a macroscropic level (encephalization theory). After reviewing their main explanative principles we feel entitled to assess:

. Encephalic evolution has proceeded by the addition of new cell classes, by the collateralization of pathways and by the loss of connections.

. The increase of the relative encephalic size verified during mammalian evolution may have simply resulted from the elongation of the phase of fast encephalic growth.

. In Mammals the encephalic volume is a function of two major components: the somatic component depending on the body size and related to the basal metabolism of the animal and the evolutionary component related to the length and rate of fast brain growth.

Independently from the theory on the cerebellum that will achieve the best acceptance we think that it is quite appropriate to assess the existence of morphofunctional modules in the cerebellar cortex. In each of these basic units the Purkinje cells are the main elements. Nevertheless all the other neuronal and glial cell types related to them acquire a considerable importance since, upon their relative number they provide the Purkinje cells with different functional and metabolic capabilities.

The whole analysis of our results confirms that in the human cerebellar cortex does exist:

- More morphofunctional units.
- Bigger and more complex morphofunctional units.

We believe that there is an ontogenetic factor that can explain these differences:

In our species the extension of the total time of neuronal proliferation due to the increase in the number of replications of the matricial cells of the germinative areas of the cerebellum has determined the first and more relevant change — the expansion of the cortical mantle, together with the increase of the number of morphofunctional units. This phenomenum compelled a shortening of the germinative process of the Purkinje cells in relation to the remaining neuronal elements of the cortex and, essentially due to the elongation of the granular cells generation time, led to a larger spacing between the perikarya of Purkinje cells with increase of dimention and complexity of the morphofunctional units.

BIBLIOGRAFIA

1 - ALBERCH P (1982) Developmental constraints in evolutionary processes. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 313-332

2 - ALBERCH P, GOULD S J, OSTER G F, WAKE D B (1979) Size and shape in ontogeny and phylogeny. **Paleobiology** 5: 296-312

3 - ALBUS J S (1971) A theory of cerebellar function. **Math Biosci** 10: 25-61

4 - ALLMAN J M, KAAS J H (1971) A representation of the visual field in the posterior third of the middle temporal gyrus of the owl monkey *(Aotus trivirgatus)*. **Brain Res** 31: 85-105

5 - ALTMAN J (1972) Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. I. The external germinal layer and the transitional molecular layer. **J Comp Neurol** 145: 353-398

6 - ALTMAN J (1972) Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. III. Maturation of the components of the granular layer. **J Comp Neurol** 145: 465-514

7 - ALTMAN J (1976) Experimental reorganization of the cerebellar cortex. VII. Efects of late X-irradiation schedules that interfere with cell acquisition after stellate cells are formed. **J Comp Neurol** 165: 65-76

8 - ALTMAN J (1982) Morphological development of the rat cerebellum and some of its mechanisms. Em: **Exp Brain Res (Suppl 6) — The Cerebellum. New Vistas.** Eds: S L Palay, V Chan-Palay. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 8-49

9 - ALTMAN J, ANDERSON W J (1972) Experimental reorganization of the cerebellar cortex. I. Morphological effects of elimination of all microneurons with prolonged X-irradiation started at birth. **J Comp Neurol** 146: 355-406

10 - ANDERSEN P, ECCLES J C, VOORHOEVE P E (1964) Postsynaptic inhibition of cerebellar Purkinje cells. **J Neurophysiol** 27: 1139-1153

11 - ANDERSSON G, OSCARSSON O (1978) Climbing fiber microzones in cerebellar vermis and their projection to different groups of cells in the lateral vestibular nucleus. **Exp Brain Res** 32: 565-579

12 - ARMSTRONG D M, SCHILD R (1970) A quantitative study of the Purkinje cells in the cerebellum of the albino rat. **J Comp Neurol** 139: 449-456

13 - ARMSTRONG E (1983) Relative brain size and metabolism in mammals. **Science** 220: 1302-1304

14 - BACH G (1967) Kugelgrößenverteilung und Verteilung der schnittkreise; ihre wechselseitigen Beziehungen und Verfahren zur Bestimmung der einen aus der anderen. Em: **Quantitative Methods in Morphology.** Eds: E R Weibel, H Elias. Springer-Verlag, Berlin, New York. 23-45

15 - BALABAN C D, ITO M, WATANABE E (1981) Demonstration of zonal projections from the cerebellar flocculus to vestibular nuclei in monkeys *(Macaca fuscata).* **Neurosci Lett** 27: 101-105

16 - BATINI C, CORVISIER J, DESTOMBES J, GIOANNI H, EVERETT J (1976) The climbing fibres of the cerebellar cortex, their origin and pathways in the cat. **Exp Brain Res** 26: 407-422

17 - BATINI C, PULMAIN R (1971) Données électrophysiologiques sur l' origine des fibres grimpantes. **Arch Ital Biol** 109: 189-209

18 - BAUCHOT R (1978) Encephalization in vertebrates. A new mode of calculation for allometry coefficients and isoponderal indices. **Brain Behav Evol** 15: 1-18

19 - BAUCHOT R, STEPHAN H (1966) Données nouvelles sur l' encéphalisation des insectivores et des prosimians. **Mammalia** 30: 160-196

20 - BAUCHOT R, STEPHAN H (1969) Encéphalisation et niveau évolutif chez les simiens. **Mammalia** 33: 225-275

21 - BEAUDET A, SOTELO C (1981) Synaptic remodeling of serotonin axon terminals in rat agranular cerebellum. **Brain Res** 206: 305-329

22 - BEITZ A (1976) The topographical organization of the olivo-dentate and dentato-olivary pathways in the cat. **Brain Res** 115: 311-317

23 - BISTI S, IOSIF G, MARCHESI G F, STRATA P (1971) Pharmacological properties of inhibitions in the cerebellar cortex. **Exp Brain Res** 14: 24-37

24 - BLANC M (1982) Les théories de l' évolution aujourd' hui. **La Recherche** 13: 26-40

25 - BLISS T V P, GODDARD G V, RIIVES M (1983) Reduction of long-term potentiation in the dendate gyrus of the following selective depletion of monoamines. **J Physiol** 334: 475-491

26 - BLOEDEL J R, EBNER T J, Qi-Xiang YU (1983) Increased responsivness of Purkinje cell associated with climbing fiber inputs to neighboring neurons. **J Neurophysiol** 50: 220-239

27 - BLOOM F E, HOFFER B J, SIGGINS G R (1971) Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. I. Localization of the fibers and their synapses. **Brain Res** 25: 501-521

28 - BOCK W J (1981) Functional-adaptive analysis in evolutionary classification. **Am Zool** 21: 5-20

29 - BOK S T (1959) **Histonomy of the Cerebral Cortex.** Elsevier, Amsterdam, London, New York, Princeton.

30 - BOK S T (1960) Quantitative analysis of the morphological elements of the cerebral cortex. Em: **Structure and Function of the Cerebral Cortex.** Eds: D. B Tower, J P Schadé. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Princeton.

31 - BONNER J T, HORN H S (1982) Selection for size, shape, and development timing. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 259-276

32 - BOWER J M, WOOLSTON D C (1983) Congruence of the spatial organization of tactile projections to the granule cell and Purkinje cell layers of the cerebellar hemispheres of the albino rat: The vertical organization of cerebellar cortex. **J Neurophysiol** 49: 745-766

33 - BOYLLS C C (1980) Contributions to locomotor coordination of an olivo--cerebellar projection to the vermis in the cat: experimental results and theoretical proposals. Em: **The Inferior Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology.** Eds: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre. Raven Press, New York. 321-348

34 - BRAAK E, BRAAK H (1983) On three types of large nerve cells in the granular layer of the human cerebellar cortex. **Anat Embryol** 166: 67-86

35 - BRADFORD JR M R (1984) Parcellation: An explanation of the arrangement of apples and oranges on a severely pruned phylogenetic tree? **Behav Brain Sci** 7: 332-333

36 - BRAITENBERG V (1961) Functional interpretation of cerebellar histology. **Nature** 190: 539-540

37 - BRAITENBERG V (1967) Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range? Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 334-346

38 - BRAITENBERG V, ATWOOD R P (1958) Morphological observations on the cerebellar cortex. **J Comp Neurol** 109: 1-34

39 - BRAND S, DAHL A-L, MUGNAINI E (1976) The length of parallel fibers in the cat cerebellar cortx. An experimental light and electron microscopic study. **Exp Brain Res** 26: 39-58

40 - BRODAL A (1967) Anatomical studies of cerebellar fibre connections with special reference to problems of functional localization. Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 135-173

41 - BRODAL A (1981) **Neurological Anatomy.** Oxford University Press, London, New York, Toronto

42 - BRODAL A, DRABLØS P A (1963) Two types of mossy fiber terminals in the cerebellum and their regional distribution. **J Comp Neurol** 121: 173-187

43 - BRODAL A, KAWAMURA K (1980) Olivocerebellar projection: A review. Em: **Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology, Vol 64.** Eds: A Brodal, W Hild, J van Limborgh, R Ortmann, T H Schiebler, G Tondury, E Wolff. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1-140

44 - BRODAL P, WALBERG F (1977) The pontine projection to the cerebellar anterior lobe. An experimental study in the cat with retrograde transport of horseradish peroxidase. **Exp Brain Res** 29: 233-248

45 - BROOKS V B (1979) Control of intended limb movements by the lateral and intermediate cerebellum. Em: **Integration in the Nervous System.** Eds: H Asanuma, V J Wilson. Igaku-Shoin, Tokyo, New York. 321-356

46 - BROOKS V B, THACH W T (1981) Cerebellar control of posture and movement. Em: **Handbook of Physiology, Vol II — The Nervous System, II.** Ed: V B Brooks. American Physiological Society, Bethesda. 877-946

47 - BROTHERS D J (1985) Species concepts, speciation, and higher taxa. Em: **Species and Speciation.** Ed: E S Vrba. Transvaal Museum, Pretoria. 35-42

48 - BROWN W J, PALAY S L (1972) Acetylcholinesterase activity in certain glomeruli and Golgi cells of the granular layer of the rat cerebellar cortex. **Z Anat Entwickl Gesch** 137: 317-334

49 - BRUNDIN L (1972) Evolution, causal biology, and classification. **Zool Scripta** 1: 107-120

50 - BULLOCK T H (1984) A milestone in comparative neurology: A specific hypothesis claims rules for conservative connectivity. **Behav Brain Sci** 7: 333-334

51 - BURRY R W, ENGEL E L, LASHER R S, WOOD I G (1978) The numerical density and morphology of synaptic contacts stained either by Os-UL or by E-PTA. **Brain Res** 157: 321-324

52 - BUTLER A B (1980) Cytoarchitectonic and connectional organization of the lacertilian telencephalon with comments on vertebrate forebrain evolution. Em: **Comparative Neurology of the Telencephalon.** Ed: S O E Ebbesson. Plenum Press, New York. 297-329

53 - CAJAL, S R (1972) **Histologie du Système Nerveux de l' Homme et des Vertebrés. Vol II.** Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Madrid. 1-106

54 - CALDER W A (1981) Scaling of physiological processes in homeothermic animals. **Ann Rev Physiol** 43: 301-322

55 - CAMPBELL C B G (1984) Parcellation theory: New wine in old wineskins. **Behav Brain Sci** 7: 334-335

56 - CAMPBELL, N C (1980) The inferior olive as a source of climbing fibres throughout the cerebellar cortex of rats. **J Physiol** 303: 24P

57 - CAMPBELL N C, ARMSTRONG D M (1983) The olivocerebellar projection in the rat: An autoradiographic study. **Brain Res** 275: 215-233

58 - CAMPBELL N C, ARMSTRONG D M (1983) Topographical localization in the olivocerebellar projection in the rat: An autoradiographic study. **Brain Res** 275: 235-249

59 - CARSON H L (1975) The genetics of speciation at the diploid level. **Am Naturalist** 109: 83-92

60 - CASTELLUCI V F, KANDEL E R, SCHWARTZ J H, WILSON F D, NAIRN A C, GREENGARD P (1980) Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in Aplysia. **Proc Natl Acad Sci USA** 77: 7492-7496

61 - CHAN-PALAY V (1971) The recurrent collaterals of Purkinje cell axons: A correlated study of the rat' s cerebellar cortex with electron microscopy and the Golgi method. **Z Anat Entwickl Gesch** 134: 200-234

62 - CHAN-PALAY V (1973) Afferent axons and their relations with neurons in the nucleus lateralis of the cerebellum: A light microscopic study. **Z Anat Entwickl Gesch** 142: 1-21

63 - CHAN-PALAY V (1973) On the identification of the afferent axon terminals in the nucleus lateralis of the cerebellum. An electron microscope study. **Z Anat Entwickl Gesch** 142: 149-186

64 - CHAN-PALAY V (1975) Fine structure of labelled axons in the cerebellar cortex and nuclei of rodents and primates after intraventricular infusions with tritiated serotonin. **Anat Embryol** 148: 235-265

65 - CHAN-PALAY V (1977) Indoleamine neurons and their processes in the normal rat brain in chronic diet-induced thiamine deficiency demonstrated by uptake of ^{3}H-serotonin. **J Comp Neurol** 176: 467-494

66 - CHAN-PALAY V (1977) **Cerebellar Dentate Nucleus.** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

67 - CHAN-PALAY V, ITO M, TONGROACH P, SAKURAI M, PALAY S (1982) Inhibitory effects of motilin, somatostatin, (leu) enkephalin, (met) enkephalin, and taurine on neurons of the lateral vestibular nucleus: Interactions with γ -aminobutyric acid. **Proc Natl Acad Sci USA** 79: 3355-3359

68 - CHAN-PALAY V, NILAVER G, PALAY S L, BEINFELD M C, ZIMMERMAN E A, WU J Y, O' DONOHUE T L (1981) Chemical heterogeneity in cerebellar Purkinje cells: Existence and coexistence of glutamic acid decarboxylase-like and motilin-like immunoreactivities. **Proc Natl Acad Sci USA** 78: 7787-7791

69 - CHAN-PALAY V, PALAY S L (1970) Interrelations of basket cell axons and climbing fibers in the cerebellar cortex of the rat. **Z Anat Entwickl Gesch** 132: 191-227

70 - CHAN-PALAY V, PALAY S L (1971) Tendril and glomerular collaterals of climbing fibers in the granular layer of the rat' s cerebellar cortex. **Z Anat Entwickl Gesch** 133: 247-273

71 - CHAN-PALAY V, PALAY S L (1971) The synapse *en marron* between Golgi II neurons and mossy fiber in the rat' s cerebellar cortex. **Z Anat Entwickl Gesch** 133: 274-289

72 - CHAN-PALAY V, PALAY S L (1972) The stellate cells of the rat' s cerebellar cortex. **Z Anat Entwickl Gesch** 136: 224-248

73 - CHAN-PALAY V, PALAY S L (1972) The form of velate astrocytes in the cerebellar cortex of monkey and rat: high voltage electron microscopy of rapid Golgi preparations. **Z Anat Entwickl Gesch** 138: 1-19

74 - CHAN-PALAY V, PALAY S L, BROWN J T, VAN ITALLIE C (1977) Sagittal organization of olivocerebellar and reticulocerebellar projections: Autoradiographic studies with ^{35}S-methionine. **Exp Brain Res** 30: 561-576

75 - CHAN-PALAY V, PALAY S L, WU J - Y (1979) Gamma-aminobutyric acid pathways in the cerebellum studied by retrograde and anterograde transport of glutamic acid decarboxylase antibody after in vivo injections. **Anat Embryol** 157: 1-14

76 - CHOI B H, LAPHAM L W (1980) Evolution of Bergmann glia in developing human fetal cerebellum: A Golgi, electron microscopic and immunofluorescent study. **Brain Res:** 190: 369-383

77 - COCHRAN S L, HACKETT J T (1977) The climbing fiber afferent system of the frog. **Brain Res** 121: 362-367

78 - COCHRAN S L, HACKETT J T (1980) Phylogenetically consistent features of cerebellar climbing fibers present in the tadpole. **Brain Res** 192: 543-549

79 - COHEN D H, KARTEN H J (1974) The structural organization of avian brain: An overview. Em: **Birds, Brain and Behavior.** Eds: I J Goodman, M W Schein. Academic Press, New York. 29-73

80 - COURVILLE J, AUGUSTINE J R, MARTEL P (1977) Projections from the inferior olive to the cerebellar nuclei in the cat demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. **Brain Res** 130: 405-419

81 - COURVILLE J, FARACO-CANTIN F (1978) On the origin of the climbing fibers of the cerebellum. An experimental study in the cat with an autoradiographic tracing method. **Neuroscience** 3: 797-809

82 - CRAGG B G (1967) The density of synapses and neurones in the motor and visual areas of the cerebral cortex. **J Anatomy** 101: 639-654

83 - CRICK F H C (1979) Thinking about the brain. **Science** 241: 219-232

84 - CROSBY E C (1969) Comparative aspects of cerebellar morphology. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 19-41

85 - CURTIS D R, DUGGAN A W, FELIX D, JOHNSTON G A R, MCLENNAN H (1971) Antagonism between bicuculline and GABA in the cat brain. **Brain Res** 33: 57-73

86 - CURTIS D R, FELIX D (1971) The effect of bicuculline upon synaptic inhibition in the cerebral and cerebellar cortices of the cat. **Brain Res** 34: 301-321

87 - CURTIS D R, JOHNSTON G A R (1974) Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. **Ergeb Physiol** 69: 98-188

88 - CUTLER R G (1974) Redundancy of information content in the genome of mammalian species as a protective mechanism determining aging rate. **Mechanic Ageing Develop** 2: 381-408

89 - CUTLER R G (1975) Evolution of human longevity and the genetic complexity governing aging rate. **Proc Natl Acad Sci USA** 72: 4664-4668

90 - CUTLER R G (1976) Evolution of longevity in primates. **J Hum Evol** 5: 169-202

91 - DARWIN C (1859) **On the Origin of Species.** Murray. London

92 - DARWIN C (1871) **The Descent of Man, and selection in relation to sex.** Murray, London

93 - DAVIDSON E H (1982) Evolutionary change in genomic regulatory organization: speculations on the origins of novel biological structure. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 65-84

94 - DAVIDSON E H, BRITTEN R J (1973) Organization, transcription and regulation in the animal genome. **Q Review Biology** 48: 565-613

95 - DE BLAS A L (1984) Monoclonal antibodies to specific astroglial and neuronal antigenes reveal the cytoarchitecture of the Bergmann glia fibres in the cerebellum. **J Neurosci** 4: 265-273

96 - DE BLAS A L, CHERWINSKI H M (1985) The development of the Bergmann fiber palisades in the cerebellum of the normal rat and in the weaver mouse. **Brain Res** 342: 234-241

97 - DE HOFF R T, RHINES F N (1961) Determination of the number of particles per unit volume from measurements made on random plane sections: the general cylinder and the ellipsoid. **Tr AIME** 221: 975, citados por Weibel E R (508)

98 - DEMSKI L S (1984) The evolution of the neuroanatomical substrates of reproductive behavior. Sex steroid and LHRH-specific pathways including the terminal nerve. **Am Zool** 24: 809-830

99 - DEMSKI L S (1984) Can parcellation account for the evolution of behavioral plasticity associated with large brains? **Behav Brain Sci** 7: 335-336

100 - DESCLIN J C (1974) Histological evidence supporting the inferior olive as the major source of cerebellar climbing fibers in rat. **Brain Res** 77: 365-384

101 - DESCLIN J C (1976) Early terminal degeneration of cerebellar climbing fibers after destruction of the inferior olive in the rat. Synaptic relationships in the molecular layer. **Anat Embryol** 149: 87-112

102 - DIAMOND I T, HALL W C (1969) Evolution of neocortex. **Science** 164: 251-262

103 - DIETRICHS E (1981) The cerebellar corticonuclear and nucleocortical projections in the cat as studied with anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. IV. The paraflocculus. **Exp Brain Res** 44: 235-242

104 - DOBZHANSKY T (1951) **Genetics and the origin of species.** Columbia University Press, New York

105 - DUPONT J L, CREPEL F, DELHAYE-BOUCHAUD N (1979) Influence of bicuculline and picrotoxin on reversal properties of excitatory synaptic potentials in cerebellar Purkinje cells of the rat. **Brain Res** 173: 577-580

106 - DUPOUEY P, BENJELLOUN S, GOMES D (1985) Immunohistochemical demonstration of an organized cytoarchitecture of the radial glia in the CNS of the embryonic mouse. **Dev Neurosci** 7: 81-93

107 - EBBESSON S O E (1980) On the organization of the telecephalon in elasmobranchs. Em: **Comparative Neurology of the Telencephalon.** Ed: S O E Ebbesson. Plenun Press, New York. 1-16

108 - EBBESSON S O E (1980) The parcellation theory and its relation to interespecific variability in brain organization, evolutionary and ontogenetic development, and neuronal plasticity. **Cell Tissue Res** 213: 179-212

109 - EBBESSON S O E (1984) Evolution and ontogeny of neural circuits. **Behav Brain Sci** 7: 321-366

110 - EBBESSON S O E, HEIMER L (1970) Projections of the olfactory tract fibers in the nurse shark *(Ginglymostoma cirratum)*. **Brain Res** 17: 47-55

111 - EBBESSON S O E, NORTHCUTT R G (1976) Neurology of anamniotic vertebrates. Em: **Evolution of Brain and Behavior in Vertebrates.** Eds: R B Masterton, M E Bitterman, C B G Campbell, N Hotton. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey. 115-146

112 - EBNER T J, QI-XIANG YU, BLOEDEL J R (1983) Increase in Purkinje cell gain associated with naturally activated climbing fiber input. **J Neurophysiol** 50: 205-219

113 - ECCLES J C (1973) The cerebellum as a computer: Patterns in space and time: **J Physiol** 229: 1-32

114 - ECCLES J C (1977) An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. **Brain Res** 127: 327-352

115 - ECCLES J C, ITO M, SZENTÁGOTHAI J (1967) **The Cerebellum as a Neuronal Machine.** Springer-Verlag, New York, Heidelberg

116 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) The inhibitory interneurones within the cerebellar cortex. **Exp Brain Res** 1: 1-16

117 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) Parallel fibre stimulation and the responses induced thereby in the Purkinje cells of the cerebellum. **Exp Brain Res** 1: 17-39

118 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) The mossy fiber-granule cell relay in the cerebellum and its inhibition by Golgi cell. **Exp Brain Res** 1: 82-101

119 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) Intracellularly recorded responses of the cerebellar Purkinje cells. **Exp Brain Res** 1: 161-183

120 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) The excitatory synaptic action of climbing fibres on the Purkinje cells of the cerebellum. **J Physiol** 182: 268-296

121 - ECCLES J C, LLINÁS R, SASAKI K (1966) The action of antidromic impulses on the cerebellar Purkinje cells. **J Physiol** 182: 316-345

122 - ECCLES J C, SASAKI K, STRATA P (1967) A comparison of the inhibitory actions of the Golgi cells and basket cells. **Exp Brain Res** 3: 81-94

123 - EKEROT C-F, LARSON B (1973) Correlation between sagittal projection zones of climbing and mossy fibre paths in cat cerebellar anterior lobe. **Brain Res** 64: 446-450

124 - EKEROT C-F, LARSON B (1979) The dorsal spino-olivo-cerebellar system in the cat. I. Functional organization and termination in the anterior lobe. **Exp Brain Res** 36: 201-217

125 - EKEROT C-F, LARSON B (1980) Termination in overlapping sagittal zones in cerebellar anterior lobe of mossy and climbing fiber paths activated from dorsal funiculus. **Exp Brain Res** 38: 163-172

126 - ELDREDGE N (1982) La macroévolution. **La Recherche** 13: 616-626

127 - ELDREDGE N, CRACRAFT J (1980) **Phylogenetic patterns and the evolutionary process: Method and theory in comparative biology.** Columbia University Press, New York

128 - ELDREDGE N, GOULD S J (1972) Punctuated equilibria: An alternative to phyletic gradualism. Em: **Models in Paleobiology.** Ed: T J M Schopf. Freeman, Cooper and Co, San Francisco, California. 82-115

129 - ELDREDGE N, TATTERSALL I (1975) Evolutionary models, phylogenetic reconstruction, and another loook at hominid phylogeny. **Contrib Primatol** 5: 218-242

130 - ESCOBAR A, SAMPEDRO E D, DOW R S (1968) Quantitative data on the inferior olivary nucleus in man, cat and vampire bat. **J Comp Neurol** 132: 397-404

131 - FABER D S, KORN H (1970) Inhibition in the frog cerebellar cortex following parallel fiber activation. **Brain Res** 17: 506-510

132 - FINGER T E (1984) Is parcellation parsimonious? **Behav Brain Sci** 7: 339

133 - FONNUM F (1972) Application of microchemical analysis and subcellular fractionation techniques to the study of neurotransmitters in discrete areas of mammalian brain. **Biochem Psychofarm** 6: 75-88

134 - FONNUM F, STORM-MATHISEN J, WALBERG F (1970) Glutamate decarboxylase in inhibitory neurons. A study of the enzyme in Purkinje cell axons and boutons in the cat. **Brain Res** 20: 259-275

135 - FOX C A, BARNARD J W (1957) A quantitative study of the Purkinje cell dendritic branchlets and their relationship to afferent fibres. **J Anat** 91: 299-313

136 - FOX C A, HILLMAN D E, SIEGESMUND K A, DUTTA C R (1967) The primate cerebellar cortex: A Golgi and electron microscopic study. Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 174-225

137 - FREDERICKSON R C A, NEUSS M, MORZORATI S L, MCBRIDE W J (1978) A comparison of the inhibitory effects of taurine and GABA on identified Purkinje cells and other neurons in the cerebellar cortex of the rat. **Brain Res** 145: 117-126

138 - FREEMAN G L (1982) What does the comparative study of development tell us about evolution? Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 155--167

139 - FREEMAN J A (1969) The cerebellum as a timing device: An experimental study in the frog. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 397-420

140 - FRIEDE R L (1963) The relationship of body size, nerve cell size, axon length and glial density in the cerebellum. **Proc Natl Acad Sci (Wash)** 49: 187-193

141 - FRIEDE R L, FLEMMING L M (1964) A comparison of cholinesterase distribution in the cerebellum of several species. **J Neurochem** 11: 1-7

142 - FRIEDRICH JR V L, BRAND S (1980) Density and relative number of granule and Purkinje cells in cerebellar cortex of cat. **Neuroscience** 5: 349-356

143 - FRITZSCH B (1984) Parcellation or invasion: A case for pluralism. **Behav Brain Sci** 7: 339-340

144 - GARDNER-MEDWIN A R (1972) An extreme supernormal period in cerebellar parallel fibres. **J Physiol** 222: 357-371

145 - GIGER H, RIEDWYL H (1970) Bestimmung der Grössenverteilung von Kugeln aus Schnittkreisradien. **Biometr Zschr** 12: 156, citados por Weibel E R (508)

146 - GILBERT P F C (1974) A theory of memory that explains the function and structure of the cerebellum. **Brain Res** 70: 1-18

147 - GILBERT P (1975) How the cerebellum could memorise movements. **Nature** 254: 688-689

148 - GILBERT P F C, THACH W T (1977) Purkinje cell activity during motor learning. **Brain Res** 128: 309-328

149 - GOULD B B (1979) The organization of afferents to the cerebellar cortex in the cat: Projections from the deep cerebellar nuclei. **J Comp Neurol** 184: 27-42

150 - GOULD B B, GRAYBIEL A M (1976) Afferents to the cerebellar cortex in the cat: Evidence for an intrinsic pathway leading from the deep nuclei to the cortex. **Brain Res** 110: 601-611

151 - GOULD S J (1971) Geometric similarity in allometric growth: a contribution to the problem of scaling in the evolution of size. **Am Naturalist** 105: 113-136

152 - GOULD S J (1975) Allometry in primates, with emphasis on scaling and the evolution of the brain. **Contrib Primatol** 5: 244-292

153 - GOULD S J (1976) Ladders, bushes, and human evolution. **Nat Hist** 85: 24-31

154 - GOULD S J (1977) **Ontogeny and Phylogeny.** Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts

155 - GOULD S J (1980) Is a new and general theory of evolution emerging? **Paleobiology** 6: 119-130

156 - GOULD S J (1982) Ghanges in developmental timing as a mechanism of macroevolution. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 333-346

157 - GOULD S J (1982) Darwinism and the Expansion of Evolutionary theory. **Science** 216: 380-387

158 - GOULD S J, ELDREDGE N (1977) Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered. **Paleobiology** 3: 115-151

159 - GOULD S J, LEWONTIN R C (1979) The spandrels of San Marco and the Panglossian paradigm: a critic of the adaptationist program. **Proc Royal Soc London** 205: 581-598

160 - GOULD S J, LEWONTIN R C (1982) L' adaptation biologique. **La Recherche** 13: 1494-1502

161 - GOULD S J, VRBA E S (1982) Exaptation — a missing term in the science of form. **Paleobiology** 8: 4-15

162 - GROENEWEGEN H J, VOOGD J (1976) The longitudinal arrangement of the olivo-cerebellar, climbing fiber projection in the cat: An autoradiographic and degeneration study. Em: **Exp Brain Res (Suppl 1) — Afferent and Intrinsic Organization of Laminated Structures in the Brain.** Ed: O Creutzfeldt. Springer-Verlag, Berlin. 45-70

163 - GROENEWEGEN H J, VOOGD J (1977) The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. I. Climbing fiber distribution in the vermis of cat cerebellum. **J Comp Neurol** 174: 417-488

164 - GROENEWEGEN H J, VOOGD J, FREEDMAN S L (1979) The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. II. Climbing fiber distribution in the intermediate and hemispheric parts of cat cerebellum. **J Comp Neurol** 183: 551-602

165 - GÜNTHER B (1975) Dimensional analysis and theory of biological similarity. **Physiol Rev** 55: 659-699

166 - HAINES D E (1978) Contralateral nucleocortical cells of the paraflocculus of tree shrew (*Tupaia glis*). **Neurosci Lett** 8: 183-190

167 - HALL B K (1984) Developmental processes underlying heterochrony as an evolutionary mechanism. **Can J Zool** 62: 1-7

168 - HALPERN M (1980) The telencephalon of snakes. Em: **Comparative Neurology of the Telencephalon.** Ed: S O E Ebbesson. Plenum Press, New York. 257-295

169 - HÁMORI J, SZENTÁGOTHAI J (1966) Identification under the electron microscope of climbing fibers and their synaptic contacts. **Exp Brain Res** 1: 65-81

170 - HÁMORI J, SZENTÁGOTHAI J (1966) Participation of Golgi neuron processes in the cerebellar glomeruli: An electron microscope study. **Exp Brain Res** 2: 35-48

171 - HARVEY R J, NAPPER R M A (1988) Quantitative study of granule and Purkinje cells in the cerebellar cortex of the rat. **J Comp Neurol** 274: 151-157

172 - HAUG H (1967) Probleme und Methoden der Strukturzählung im Schnittpräparat. Em: **Quantitative Methoden in der Morphologie.** Eds: E R Weibel, H Elias. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, citado por Weibel E R (508)

173 - HAUG H (1972) Stereological methods in the analysis of neuronal parameters in the central nervous system. **J Microsc** 95: 165-180

174 - HAUG H (1987) Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: A stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). **Am J Anat** 180: 126-142

175 - HEINSEN H, HEINSEN Y L (1983) Quantitative studies on regional differences in Purkinje cell dendritic spines and parallel fiber synaptic density. **Anat Embryol** 168: 361-370

176 - HEINSEN Y L, HEINSEN H (1983) Regionale Unterschiede der numerischen Purkinjezelldichte im Kleinhirn von Albinoratten zweier Stämme. **Acta Anat** 116: 276-284

177 - HENNIG W (1966) **Phylogenetic Systematics.** University of Illinois Press, Urbana, citado por Northcutt R G (353)

178 - HERRICK C J (1948) **The brain of the tiger salamander.** University of Chicago Press, Chicago

179 - HEUSNER A A (1982) Energy metabolism and body size. Part I. Is the 0,75 mass exponent of Kleiber' s equation a statistical artifact? **Resp Physiol** 48: 1-12

180 - HILLMAN D E (1969) Neuronal organization of the cerebellar cortex in amphibia and reptilia. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 279-325

181 - HILLMAN D E (1969) Light and electron microscopical study of the relationships between the cerebellum and the vestibular organ of the frog. **Exp Brain Res** 9: 1-15

182 - HILLMAN D E, CHEN S (1981) Vulnerability of cerebellar development in malnutrition. I. Quantitation of layer volume and neuron numbers. **Neuroscience** 6: 1249-1262

183 - HODOS W (1970) Evolutionary interpretations of neural and behavioral studies of living vertebrates. Em: **The Neurosciences. Second Study Program.** Ed: F O Schmitt. Rockefeller University Press, New York. 26-39

184 - HODOS W (1982) Some perspectives on the evolution of intelligence and the brain. Em: **Animal Mind — Human Mind.** Ed: D R Griffin. Springer--Verlag, Berlin. 33-56

185 - HODOS W (1986) Comparative neuroanatomy and the evolution of intelligence. Em: **Evolutionary Biology of Intelligence — NATO ASI.** Poppi, Italy

186 - HOFMAN M A (1982) Encephalization in mammals in relation to the size of the cereberal cortex. **Brain Behav Evol** 20: 84-96

187 - HOFMAN M A (1982) A two-component theory of encephalization in mammals. **J Theor Biol.** 99: 571-584

188 - HOFMAN M A (1983) Evolution of brain size in neonatal and adult placental mammals: A theoretical approach. **J Theor Biol** 105: 317-332

189 - HOFMAN M A (1983) Energy metabolism, brain size and longevity in mammals. **Q Rev Biol** 58: 495-512

190 - HOFMAN M A (1983) Encephalization in hominids: evidence for the model of punctuationalism. **Brain Behav Evol** 22: 102-118

191 - HOFMAN M A (1984) Energy metabolism and relative brain size in human neonates from single and multiple gestations. **Biol Neonate** 45: 157-164

192 - HOFMAN M A (1984) On the presumed coevolution of brain size and longevity in hominids. **J Hum Evol** 13: 371-376

193 - HOFMAN M A (1985) Neuronal correlates of corticalization in mammals: A theory. **J Theor Biol** 112: 77-95

194 - HÖKFELT T, FUXE K (1969) Cerebellar monoamine nerve terminals, a new type of afferent fibers to the cortex cerebelli. **Exp Brain Res** 9: 63-72

195 - HÖKFELT T, LJUNGDAHL A (1972) Autoradiographic identification of cerebral and cerebellar cortical neurons accumulating labeled gamma-aminobutyric acid (^{3}H-GABA). **Exp Brain Res** 14: 354-362

196 - HOLLOWAY JR R L (1968) The evolution of the primate brain: some aspects of quantitative relations. **Brain Res** 7: 121-172

197 - HOLLOWAY R L (1973) New endocranial values for the east African early hominids. **Nature** 243: 97-99

198 - HOLLOWAY R L, POST D G (1982) The relativity of relative brain measures and hominid mosaic evolution. Em: **Primate Brain Evolution.** Eds: E Armstrong, D Falk. Plenum Press, New York. 57-76

199 - HOLMES A H (1927) **Petrographic Methods and Calculations.** Murby, London, citado por Weibel E R (508)

200 - HOLT J P, RHODE E A, KINES H (1968) Ventricular volumes and body weight in mammals. **Am J Physiol** 215: 704-715

201 - HORN H S (Rapporteur), BONNER J T, DOHLE W, KATZ M J, KOEHL M A R, MEINHARDT H, RAFF R A, REIF W-E, STEARNS S C, STRATHMANN R (1982) Adaptive Aspects of Development. Group Report. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer--Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 215-235

202 - HÖLSI E, HÖSLI L (1976) Autoradiographic studies on the uptake of tritiated noradrenaline and tritiated gamma aminobutyric acid in cultured rat cerebellum. **Exp Brain Res** 26: 319-324

203 - HUBEL D H, WIESEL T N (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. **J Physiol** 160: 106-154

204 - HUBEL D H, WIESEL T N (1977) Functional architecture of macaque monkey visual cortex. Ferrier Lecture. **Proc Royal Soc London** 198: 1-59

205 - HUDSON D B, VALCANA T, BEAN G, TIMIRAS P S (1976) Glutamic acid: A strong candidate as the neurotransmitter of the cerebellar granule cell. **Neurochem Res** 1: 73-81

206 - IKEDA M, MATSUSHITA M (1973) Electron microscopic observations of the spinal projections to the cerebellar nuclei in the cat and rabbit. **Experientia** 29: 1280-1282

207 - IKEDA M, MATSUSHITA M (1974) Electron microscopic observations of the olivary projections to the cerebellar nuclei in the cat. **Experientia** 30: 536-538

208 - INAGAKI S, SHIOSAKA S, TAKATSUKI K, IIDA H, SAKANAKA M, SENBA E, HARA Y, MATSUZAKI T, KAWAI Y, TOHYAMA M (1982) Ontogeny of somatostatin-containing neuron system of the rat cerebellum including its fiber connections: An experimental and immunohistochemical analysis. **Dev Brain Res** 3: 509-527

209 - ISRAËL M, WHITTAKER V P (1965) The isolation of mossy fibre endings from the granular layer of the cerebellar cortex. **Experientia** 21: 325-326

210 - ITO M (1970) Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system. **Int J Neurol** 7: 162-176

211 - ITO M (1972) Neural design of the cerebellar motor control system. **Brain Res** 40: 81-84

212 - ITO M (1974) Control mechanisms of cerebellar motor system. Em: **The Neurosciences. Third Study Program.** Eds: F O Schmitt, F G Worden. MIT Press, Massachusetts. 293-303

213 - ITO M (1979) Is the cerebellum really a computer? **Trends Neurosci** 2: 122--126

214 - ITO M (1982) Experimental verification of Marr-Albus' plasticity assumption for the cerebellum. **Acta Biol Acad Sci Hung** 33: 189-199

215 - ITO M (1982) Questions in modeling the cerebellum. **J Theor Biol** 99: 81-86

216 - ITO M (1984) **The Cerebellum and Neural Control.** Raven Press, New York

217 - ITO M, HIGHSTEIN S M, FUKUDA J (1970) Cerebellar inhibition of the vestibulo-ocular reflex in rabbit and cat and its blockage by picrotoxin. **Brain Res** 17: 524-526

218 - ITO M, ORLOV I, YAMAMOTO M (1982) Topographical representation of vestibuloocular reflexes in rabbbit cerebellar flocculus. **Neuroscience** 7: 1657-1664

219 - ITO M, SAKURAI M, TONGROACH P (1982) Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. **J Physiol** 324: 113-134

220 - ITO M, UDO M, MANO N, KAWAI N (1970) Synaptic action of the fastigiobulbar impulses upon neurones in the medullary reticular formation and vestibular nuclei. **Exp Brain Res** 11: 29-47

221 - ITO M, YOSHIDA M (1964) The cerebellar-evoked monosynaptic inhibition of Deiters' neurones. **Experientia** 20: 515-516

222 - ITO M, YOSHIDA M, OBATA K (1964) Monosynaptic inhibition of the intracerebellar nuclei induced from the cerebellar cortex. **Experientia** 20: 575-576

223 - ITO M, YOSHIDA M, OBATA K, KAWAI N, UDO M (1970) Inhibitory control of intracerebellar nuclei by the Purkinje cell axons. **Exp Brain Res** 10: 64-80

224 - JACOBSON M (1978) **Developmental Neurobiology.** Plenum Press, New York, London

225 - JANSEN J (1969) On cerebellar evolution and organization from the point of view of a morphologist. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 881-893

226 - JANSEN J, BRODAL A (1954) **Aspects of Cerebellar Anatomy.** Forlagt Johan Grundt Tanum, Oslo

227 - JERISON H J (1955) Brain to body ratios and the evolution of intelligence. **Science** 121: 447-449

228 - JERISON H J (1970) Gross brain indices and the analysis of fossil endocasts. Em: **The Primate Brain.** Eds: C R Noback, W Montagna. Appleton, New York. 225-244

229 - JERISON H J (1970) Brain evolution: new light on old principles. **Science** 170: 1224-1225

230 - JERISON H J (1973) **Evolution of the Brain and Intelligence.** Academic Press, New York

231 - JERISON H J (1977) The theory of encephalization. **Ann N Y Acad Sci** 299: 147-160

232 - JERISON H J (1985) Animal intelligence as encephalization. **Philos Trans Royal Soc (London)** 308: 21-35

233 - KAAS J H (1982) The segregation of function in the nervous system: Why do sensory systems have so many subdivisions? Em: **Contributions to Sensory Physiology. Vol 7.** Ed: W D Neff. Academic Press, New York. 201-240

234 - KAAS J H (1984) Duplication of brain parts in evolution. **Behav Brain Sci** 7: 342-343

235 - KAISERMAN-ABRAMOF I R, PALAY S L (1969) Fine structural studies of the cerebellar cortex in mormyrid fish. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 171-205

236 - KAN K-S K, CHAO L-P, ENG L F (1978) Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase in rabbit spinal cord and cerebellum. **Brain Res** 146: 221-229

237 - KAN K-S K, CHAO L-P, FORNO L S (1980) Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase in the human cerebellum. **Brain Res** 193: 165-171

238 - KANASEKI T, KADOTA K (1969) The vesicle in a basket. **J Cell Biol** 42: 202-220

239 - KAPPERS C U A, HUBER G C, CROSBY E C (1960) **The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, including Man.** Hafner, New York

240 - KARTEN H J (1965) Projections of the optic tectum of the pigeon *(Columba livia).* **Anat Rec** 151: 369

241 - KARTEN H J (1967) The organization of the avian ascending auditory pathway in the pigeon *(Columba livia).* I. Diencephalic projections of the inferior colliculus (nucleus mesencephali lateralis, pars dorsalis). **Brain Res** 6: 409-427

242 - KARTEN H J (1968) The ascending auditory pathway in the pigeon *(Columba livia).* 2. Telencephalic projections of the nucleus ovoidalis thalami. **Brain Res** 11: 134-153

243 - KARTEN H J (1969) The organization of the avian telencephalon and some speculations on the phylogeny of the amniote telencephalon. **Ann N Y Acad Sci** 167: 164-179

244 - KARTEN H J (1971) Efferent projections of the Wulst of the owl. **Anat Rec** 169: 353

245 - KARTEN H J, HODOS W (1970) Telencephalic projections of the nucleus rotundus in the pigeon *(Columba livia)*. **J Comp Neurol** 140: 35-52

246 - KARTEN H J, HODOS W, NAUTA W J H, REVZIN A M (1973) Neural connections of the "visual Wulst" of the avian telencephalon: Experimental studies in the pigeon and owl. **J Comp Neurol** 150: 253-278

247 - KARTEN H J, REVZIN A M (1966) The afferent connections of the nucleus rotundus in the pigeon. **Brain Res** 2: 368-377

248 - KAWAMURA H, PROVINI L (1970) Depression of cerebellar Purkinje cells by microiontophoretic application of GABA and related amino acids. **Brain Res** 24: 293-304

249 - KAWAMURA K, HASHIKAWA T (1981) Projections from the pontine nuclei proper and reticular tegmental nucleus onto the cerebellar cortex in the cat. An autoradiographic study. **J Comp Neurol** 201: 395-413

250 - KAYSER C, HEUSNER A (1964) Étude comparative du métabolisme énergétique dans la série animale. **J Physiol (Paris)** 56: 489-524

251 - KIMOTO Y, SATOH K, SAKUMOTO T, TOHYAMA M, SHIMIZU N (1978) Afferent fiber connections from the lower brain stem to the rat cerebellum by the horseradish peroxidase method combined with MAO staining, with special reference to noradrenergic neurons. **J Hirnforsch** 19: 85-100

252 - KIMOTO Y, TOHYAMA M, SATOH K, SAKUMOTO T, TAKAHASHI Y, SHIMIZU N (1981) Fine structure of rat cerebellar noradrenaline terminals as visualized by potassium permanganate "in situ perfusion" fixation method. **Neuroscience** 6: 47-58

253 - KIMURA M (1968) Evolutionary rate at the molecular level. **Nature** 217: 624-626

254 - KIMURA M (1985) Natural selection and neutral evolution. Em: **What Darwin began. Modern darwinian and non-darwinian perspectives on evolution.** Ed: L R Godfrey. Allyn and Bacon, Boston, London, Sidney, Toronto. 73-93

255 - KIMURA M (1985) The role of compensatory neutral mutations in molecular evolution. **J Genet** 64: 7-19

256 - KIMURA M (1986) DNA and the neutral theory. **Philos Trans Royal Soc (Lond)** 312: 343-354

257 - KING M C, WILSON A C (1975) Evolution at two levels in humans and chimpanzees. **Science** 188: 107-116

258 - KINGSBURY A E, WILKIN G P, PATEL A J, BALAZS R (1980) Distribution of GABA receptors in the cat carebellum. **J Neurochem** 35: 739-742

259 - KORTE G E, REINER A, KARTEN H J (1980) Substance P-like immunoreactivity in cerebellar mossy fibers and terminals in the red-eared turtle, *Chrysemys scripta elegans*. **Neuroscience** 5: 903-914

260 - KUHLENBECK H (1975) The Cerebellum. Em: **The Central Nervous System of Vertebrates, Vol 4.** Karger, Basel. 624-776

261 - KÜNZLE H (1975) Autoradiographic tracing of the cerebellar projections from the lateral reticular nucleus in the cat. **Exp Brain Res** 22: 255-266

262 - KÜNZLE H (1983) Supraspinal cell populations projecting to the cerebellar cortex in the turtle *(Pseudemis scripta elegans)*. **Exp Brain Res** 49: 1-12

263 - KÜNZLE H, WIKLUND L (1982) Identification and distribution of neurons presumed to give rise to cerebellar climbing fibers in turtle. A retrograde axonal flow study using radioactive D-aspartate as a marker. **Brain Res** 252: 146-150

264 - LANGE W (1972) Regionale Unterschiede in der Cytoarchitektonik der Kleinhirnrinde bei Mensch, Rhesusaffe und Katze. **Z Anat Entwickl Gesch** 138: 329-346

265 - LANGE W (1974) Regional differences in the distribution of Golgi cells in the cerebellar cortex of man and some other mammals. **Cell Tissue Res** 153: 219-226

266 - LANGE W (1975) Cell number and cell density in the cerebellar cortex of man and some other mammals. **Cell Tissue Res** 157: 115-124

267 - LANGE W (1982) Regional differences in the cytoarchitecture of the cerebellar cortex. Em: **Exp Brain Res (Suppl 6) — The Cerebellum. New Vistas.** Eds: S L Palay, V Chan-Palay. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 93-107

268 - LARRAMENDI L M H, LEMKEY-JOHNSTON N (1970) The distribution of recurrent Purkinje collateral synapses in the mouse cerebellar cortex: An electron microscopic study. **J Comp Neurol** 138: 451-482

269 - LARRAMENDI L M H, VICTOR T (1967) Synapses on the Purkinje cell spines in the mouse. An electronmicroscopic study. **Brain Res** 5: 15-30

270 - LARSELL O (1952) The morphogenesis and adult patterns of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. **J Comp Neurol** 97: 281-356

271 - LARSELL O (1967) **The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum from Myxinoids through Birds. Vol 1.** Ed: J Jansen. University of Minnesota Press, Minneapolis

272 - LARSELL O (1970) **The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum from Monotremes through Apes. Vol 2.** Ed: J Jansen. University of Minnesota Press, Minneapolis

273 - LARSELL O, JANSEN J (1972) **The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum. The Human Cerebellum, Cerebellar Connections and Cerebellar Cortex. Vol 3.** Eds: O Larsell, J Jansen. University of Minnesota Press, Minneapolis

274 - LASHLEY K S (1949) Persistent problems in the evolution of mind. **Q Rev Biol** 24: 28-42, citado por Hofman M A (186)

275 - LEVITT P, RAKIC P (1980) Immunoperoxidase localization of glial fibrillary acidic protein in radial glial cells and astrocytes of the developing Rhesus monkey brain. **J Comp Neurol** 193: 815-840

276 - LEWONTIN R C (1974) **The genetic bases of evolutionary change.** Columbia University Press, New York

277 - LEWONTIN R C (1978) Adaptation. **Scient Amer** 239: 156-169

278 - LLINÁS R (1969) Functional aspects of interneuronal evolution in the cerebellar cortex. Em: **The Interneuron.** Ed: M A B Brazier. University of California Press, Berkeley, Los Angeles, 329-348

279 - LLINÁS R (1974) Eighteenth Bowditch Lecture: Motor aspects of cerebellar control. **Physiologist** 17: 19-46

280 - LLINÁS R (1975) The Cerebellar Cortex. Em: **The Nervous System. Vol I: The Basic Neurosciences.** Ed: D B Tower. Raven Press, New York. 235-244

281 - LLINÁS R (1981) Electrophysiology of the cerebellar networks. Em: **Handbook of Physiology, Vol II — The Nervous System, II.** Ed: V B Brooks. American Physiological Society, Bethesda. 831-876

282 - LLINÁS R (1982) General discussion: Radial connectivity in the cerebellar cortex: A novel view regarding the funcional organization of the molecular layer. Em: **Exp Brain Res (Suppl 6) — The Cerebellum. New Vistas.** Eds: S L Palay, V Chan-Palay. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 189-194

283 - LLINÁS R (1984) Rebound excitation as the physiological basis for tremor: A biophysical study of the oscillatory properties of mammalian central neurons in vitro. Em: **Movement Disorders: Tremor.** Eds: L J Findlay, R Capildeo. MacMillan, London. 165-182

284 - LLINÁS R, BLOEDEL J R, HILLMAN D E (1969) Functional characterization of neuronal circuitry of frog cerebellar cortex. **J Neurophysiol** 32: 847-870

285 - LLINÁS R, HILLMAN D E (1969) Physiological and morphological organization of the cerebellar circuits of various vertebrates. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medican Association, Chicago, 43-73

286 - LLINÁS R, NICHOLSON C (1971) Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells. **J Neurophysiol** 34: 532-551

287 - LLINÁS R, NICHOLSON C, PRECHT W (1969) Preferred centripetal conduction of dendritic spikes in alligator Purkinje cells. **Science** 163: 184-187

288 - LLINÁS R, PELLIONISZ A (1985) Cerebellar function and the adaptive feature of the Central Nervous System. Em: **Reviews of Oculomotor Research. I. Adaptive Machanisms in Gaze Control.** Eds: A Berthoz, G Melvill-Jones. Elsevier, Amesterdam. 223-232

289 - LLINÁS R, PRECHT W, KITAI S T (1967) Climbing fibre activation of Purkinje cell following primary vestibular afferent stimulation in the frog. **Brain Res** 6: 371-375

290 - LLINÁS R, YAROM Y, SUGIMORI M (1981) Isolated mammalian brain in vitro: New technique for analysis of electrical activity of neuronal circuit function. **Fed Proc** 40: 2240-2245

291 - LOVEJOY C W (1981) The origin of man. **Science** 211: 341-350

292 - LØVTRUP S (1984) Ontogeny and phylogeny. Em: **Beyond Neo -Darwinism. An introduction to the new evolutionary paradigm.** Eds: Mae-Wan Ho, P T Saunders. Academic Press, London. 159-190

293 - MACLEAN P D (1970) The triune brain, emotion, and scientific bias. Em: **The Neurosciences. Second Study Program.** Ed: F O Schmitt. Rockefeller University Press, New York. 336-349

294 - MACLEAN P D (1975) Sensory and perceptive factors in emotional functions of the triune brain. Em: **Emotions — Their Parameters and Measurement.** Ed: L Levi. Raven Press, New York. 71-92

295 - MACLEAN P D (1978) Why brain research on lizards? Em: **Behavior and Neurology of Lizards.** Eds: N Greenberg, P D MacLean. U S Dep Health, Education and Welfare (NIMH), Rockville, Maryland. 1-10

296 - MACLEAN P D (1982) On the origin and progressive evolution of the triune brain. Em: **Primate Brain Evolution.** Eds: E Armstrong, D Falk. Plenum Press, New York. 291-316

297 - MACLEAN P D (1982) A triangular brief on the evolution of brain and law. **J Social Biol Struct** 5: 369-379

298 - MACLEAN P D (1985) Brain evolution relating to family, play, and the separation call. **Arch Gen Psychiatry** 42: 405 -417

299 - MACPHAIL E M (1982) **Brain and Intelligence in Vertebrates.** Clarendon Press, Oxford

300 - MADERSON P F A (Rapporteur), ALBERCH P, GOODWIN B C, GOULD S J, HOFFMAN A, MURRAY J D, RAUP D M, RICQLÈS A, SEILACHER A, WAGNER G P, WAKE D B (1982) The role of development in macroevolutionary change. Group Report. Em: **Evolution and Development.** Ed: J T Bonner. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 279-312

301 - MANGOLD-WIRZ K (1966) Cerebralisation und Ontogenesemodus bei Eutherien. **Acta Anat** 63: 449-508

302 - MARR D (1969) A theory of cerebellar cortex. **J Physiol** 202: 437-470

303 - MARR D (1982) **Vision.** W H Freeman and Co, San Francisco

304 - MARTIN G F, HENKEL C K, KING J S (1976) Cerebello-olivary fibers: Their origin, course and distribution in the North American opossum. **Exp Brain Res** 24: 219-236

305 - MARTIN R D (1981) Relative brain size and basal metabolic rate in terrestrial vertebrates. **Nature** 293: 57-60

306 - MARTIN R D (1983) Human brain evolution in ecological context. **Fifty--second James Arthur Lecture on the Evolution of the Human Brain.** American Museum of Natural History, New York

307 - MASSION J (1979) Role of motor cortex in postural adjustments associated with movement. Em: **Integration in the Nervous System.** Eds: H Asanuma, V J Wilson. Igaku-Shoin, Tokyo, New York. 239-259

308 - MASSION J, SASAKI K (1979) Cerebro-cerebellar interactions: solved and unsolved problems. Em: **Cerebro-Cerebellar Interactions.** Eds: J Massion, K Sasaki. Elsevier, Amsterdam. 261-268

309 - MATANO S, STEPHAN H, BARON G (1985) Volume comparisons in the cerebellar complex of primates. I. Ventral pons. **Folia Primatol** 44: 171-181

310 - MATANO S, BARON G, STEPHAN H, FRAHM H D (1985) Volume comparisons in the cerebellar complex of primates. II. Cerebellar nuclei. **Folia Primatol** 44: 182-203

311 - MATSUSHITA M, HOSOYA Y (1978) The location of spinal projection neurons in the cerebellar nuclei (cerebellospinal tract neurons) of the cat. A study with the horseradish peroxidase technique. **Brain Res** 142: 237-248

312 - MATSUSHITA M, IKEDA M (1970) Olivary projections to the cerebellar nuclei in the cat. **Exp Brain Res** 10: 488-500

313 - MATSUSHITA M, IKEDA M (1970) Spinal projections to the cerebellar nuclei in the cat. **Exp Brain Res** 10:501-511

314 - MATSUSHITA M, UEYAMA T (1973) Projections from the spinal cord to the cerebellar nuclei in the rabbit and rat. **Exp Neurol** 38: 438-448

315 - MAYHEW T M (1978) Quantitative methods for the ultrastructural characterization of "synapses". **J Anat** 127: 221

316 - MAYR E (1969) **Principles of Systematic Zoology.** McGraw Hill, New York

317 - MAYR E (1978) (Review of) Modes of Speciation. **Syst Zool** 27: 478-482

318 - MAYR E (1980) **The Evolutionary Synthesis.** Eds: E Mayr, W B Provine. Harvard University Press, Massachusetts

319 - MAYR E (1982) Processes of Speciation in Animals. Em: **Mechanisms of Speciation.** Alan R Liss, New York. 1-19

320 - MCBRIDE W J, APRISON M H, KUSANO K (1976) Contents of several amino acids in the cerebellum, brain stem and cerebrum of the "staggerer", "weaver" and "nervous" neurologically mutant mice. **J Neurochem** 26: 867-870

321 - MCBRIDE W J, NADI N S, ALTMAN J, APRISON M H (1976) Effects of selective doses of X-irradiation on the level of several amino acids in the cerebellum of the rat. **Neurochem Res** 1: 141-152

322 - MCILWAIN H (1971) **Biochemistry and the Central Nervous System.** Little Brown, Boston

323 - MCLAUGHLIN B J, WOOD J G, SAITO K, BARBER R, VAUGHN J E, ROBERTS E, WU J (1974) The fine structural localization of glutamate decarboxylase in synaptic terminals of rodent cerebellum. **Brain Res** 76: 377-391

324 - MINK J W, BLUMENSCHINE R J, ADAMS D B (1981) Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis. **Am J Physiol** 241: 203-212

325 - MLONYENI M (1973) The number of Purkinje cells and inferior olivary neurones in the cat. **J Comp Neurol** 147: 1-10

326 - MOATAMED F (1966) Cell frequencies in the human inferior olivary nuclear complex. **J Comp Neurol** 128: 109-116

327 - MONTAROLO P G, RASCHI F, STRATA P (1980) On the origin of the climbing fibers of the cerebellar cortex. **Pflugers Arch Ges Physiol** 383: 137-142

328 - MORITA Y, FINGER T (1985) Topographic and laminar organization of the vagal gustatory system in the goldfish, *Carassius auratus*. **J Comp Neurol** 238: 187-201

329 - MOUNTCASTLE V B (1978) An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. Em: **The Mindful Brain.** Eds: G M Edelman, V B Mountcastle. MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 7-50

330 - MUGNAINI E (1969) Ultrastructural studies on the cerebellar histogenesis. II. Maturation of nerve cell populations and establishment of synaptic connections in the cerebellar cortex of the chick. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 749-782

331 - MUGNAINI E (1972) The histology and cytology of the cerebellar cortex. Em: **The Comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum. The Human Cerebellum, Cerebellar Connections, and Cerebellar Cortex. Vol 3.** Eds: O Larsell, J Jansen. University of Minnesota Press, Minneapolis. 201-264

332 - MUGNAINI E (1976) Organization of cerebellar cortex. Em: **Exp Brain Res (Suppl 1) — Afferent and Intrinsic Organization of Laminated Structures in the Brain.** Ed: O Creutzfeldt. Springer - Verlag, Berlin. 8-19

333 - MUGNAINI E (1983) The length of cerebellar parallel fibers in chicken and rhesus monkey. **J Comp Neurol** 220: 7-15

334 - MUGNAINI E, FORSTRØNEN P F (1967) Ultrastructural studies on the cerebellar histogenesis. I. Differentiation of granule cells and development of glomeruli in the chick embryo. **Z Zellforsch Mikrosk Anat** 77: 115-143

335 - MÜLLER U, HEINSEN H (1984) Regional differences in the ultrastructure of Purkinje cells of the rat. **Cell Tiss Res** 235: 91-98

336 - MURPHY M G, O' LEARY J L, CORNBLATH D (1973) Axoplasmic flow in cerebellar mossy and climbing fibres. **Arch Neurol** 28: 118-123

337 - NADI N S. KANTER D, MCBRIDE W J, APRISON M H (1977) Effects of 3-acetylpyridine on several putative neurotransmitter amino-acids in the cerebellum and medulla of the rat. **J Neurochem** 28: 661-662

338 - NADI N S, MCBRIDE W J, APRISON M H (1977) Distribution of several amino acids in regions of the cerebellum of the rat. **J Neurochem** 28: 453-455

339 - NAGAO S, ITO M, KARACHOT L (1984) Site in rabbit flocculus specifically related to eye blinking and neck muscle contraction. **Neurosci Res** 1: 149-152

340 - NAPIER J (1970) **The Roots of Mankind.** Smithsonian Institutional Press, Washington

341 - NAPPER R M A, HARVEY R J (1988) Quantitative study of the Purkinje cell dendritic spines in the rat cerebellum. **J Comp Neurol** 274: 158-167

342 - NAPPER R M A, HARVEY R J (1988) Number of parallel fiber synapses on an individual Purkinje cell in the cerebellum of the rat. **J Comp Neurol** 274: 168-177

343 - NAUTA W J H, KARTEN H J (1970) A general profile of the vertebrate brain, with sidelights on the ancestry of cerebral cortex. Em: **The Neurosciences. Second Study Program.** Ed: F O Schmitt. Rockefeller University Press, New York. 7-26

344 - NICHOLSON C, LLINÁS R (1971) Field potentials in the alligator cerebellum and theory of their relationship to Purkinje cell dendritic spikes. **J Neurophysiol** 34: 509-531

345 - NICHOLSON C, LLINÁS R, PRECHT W (1969) Neural elements of the cerebellum in elasmobranch fishes: structural and functional characteristics. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 215-243

346 - NIEUWENHUYS R (1967) Comparative anatomy of the cerebellum. Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 1-93

347 - NIEUWENHUYS R, NICHOLSON C (1969) A survey of the general morphology, the fiber connections, and the possible functional significance of the gigantocerebellum of mormyrid fishes. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 107-134

348 - NIEUWENHUYS R, NICHOLSON C (1969) Aspects of the histology of the cerebellum of mormyrid fishes. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 135-169

349 - NILAVER G, DEFENDINI R, ZIMMERMAN E A, BEINFELD M C, O'DONOHUE T L (1982) Motilin in the Purkinje cell of the cerebellum. **Nature** 259: 597-598

350 - NOBACK C R, SHRIVER J E (1969) Encephalization and the lemniscal systems during phylogeny. **Ann N Y Acad Sci** 167: 118-128

351 - NORTHCUTT R G (1978) Brain organization in the cartilaginous fishes. Em: **Sensory Biology of Sharks, Skates, and Rays.** Eds: E S Hodgson, R F Mathewson. Office of Naval Research, Arlington, Virginia. 117-193

352 - NORTHCUTT R G (1981) Evolution of the telencephalon in nonmammals. **Ann Review Neurosci** 4: 301-350

353 - NORTHCUTT R G (1984) Evolution of the vertebrate central nervous system: Patterns and Processes. **Amer Zool** 24: 701-716

354 - NORTHCUTT R G (1984) Parcellation: The resurrection of Hartsoeker and Haeckel. **Behav Brain Sci** 7: 345

355 - NORTHCUTT R G, BRADFORD JR M R, BRADFORD JR MR (1980) New observations on the organization and evolution of the telencephalon of actinopterygian fishes. Em: **Comparative Neurology of the Telencephalon.** Ed: S O E Ebbesson. Plenum Press, New York. 41-98

356 - NORTHCUTT R G, KICLITER E (1980) Organization of the amphibian telencephalon. Em: **Comparative Neurology of the Telencephalon.** Ed: S O E Ebbesson. Plenum Press, New York. 203-255

357 - OBATA K, ITO M, OCHI R, SATO N (1967) Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of γ-aminobutyric acid on Deiters neurones. **Exp Brain Res** 4: 43-57

358 - OBATA K, TAKEDA K (1969) Release of gamma-aminobutyric acid into the fourth ventricle induced by stimulation of the cat's cerebellum. **J Neurochem** 16: 1043-1047

359 - OBATA K, TAKEDA K, SHINOZAKI H (1970) Further study on pharmacological properties of the cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. **Exp Brain Res** 11: 327-342

360 - OERTEL W H, MUGNAINI E, SCHMECHEL D E, TAPPAZ M L, KOPIN I J (1982) The immunocytochemical demonstration of GABA-ergic neurons — methods and application. Em: **Cytochemical Methods in Neuroanatomy.** Eds: V Chan-Palay, S L Palay. Alan R Liss, New York. 297-329

361 - OERTEL W H, SCHMECHEL D E, MUGNAINI E, TAPPAZ M L, KOPIN I J (1981) Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in rat cerebellum with a new antiserum. **Neuroscience** 6: 2715-2735

362 - ONHO S (1970) **Evolution by gene duplication.** Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

363 - ONHO S (1972) An argument for the genetic simplicity of man and other mammals. **J Hum Evol** 1: 651-662

364 - OKAMOTO K, KIMURA H, SAKAI Y (1983) Effects of taurine and GABA on Ca spikes and Na spikes in cerebellar Purkinje cells in vitro: Intrasomatic study. **Brain Res** 260: 249-259

365 - OKAMOTO K, KIMURA H, SAKAI Y (1983) Evidence for taurine as an inhibitory neurotransmitter in cerebellar stellate interneurons: Selective antagonism by TAG (6-aminomethyl-3-methyl-4H, 1,2,4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide). **Brain Res** 265: 163-168

366 - OKAMOTO K, QUASTEL D M J, QUASTEL J H (1976) Action of amino acids and convulsants on cerebellar spontaneous action potentials in vitro: Effects of deprivation of Cl^-, K^+ or Na^+. **Brain Res** 113: 147-158

367 - OKAMOTO K, QUASTEL J H (1976) Effects of amino acids and convulsants on spontaneous action potentials in cerebellar cortex slices. **Br J Pharmacol** 57: 3-15

368 - OKAMOTO K, SAKAI Y (1981) Inhibitory actions of taurocyamine, hypotaurine, homotaurine, taurine and GABA on spike discharges of Purkinje cells, and localization of sensitive site, in guinea pig cerebellar slices. **Brain Res** 206: 371-386

369 - OLSON R, FUXE K (1971) On the projection from the locus coeruleus noradrenaline neurons: The cerebellar innervation. **Brain Res** 28: 165-171

370 - OLSON R, MIKOSHIBA K (1978) Localization of gamma-aminobutyric acid receptor binding in the mammalian cerebellum: High levels in granule layer and depletion in agranular cerebella of mutant mice. **J Neurophysiol** 30: 1633-1636

371 - OPDAM P, KEMALI M, NIEUWENHUYS R (1976) Topological analysis of the brain stem of the frogs *Rana esculenta* and *Rana catesbiana*. **J Comp Neurol** 165: 307-332

372 - OSCARSSON O (1969) The sagittal organization of the cerebellar a anterior lobe as revealed by the projection patterns of the climbing fiber system. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 525-537

373 - OSCARSSON O (1973) Functional organization of spinocerebellar paths. Em: **Handbook of Sensory Physiology, Vol 2: Somatosensory System.** Ed: A Iggo. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 339-380

374 - OSCARSSON O (1976) Spatial distribution of climbing and mossy fibre inputs into the cerebellar cortex. Em: **Exp Brain Res (Suppl 1) — Afferent and Intrinsic Organization of Laminated Structures in the Brain.** Ed: O Creutzfeldt. Springer - Verlag, Berlin, 36-42

375 - OSCARSSON O (1979) Functional units of the cerebellum — sagittal zones and microzones. **Trends Neurosci** 2: 143-145

376 - OSCARSSON O (1980) Functional organization of olivary projection to the cerebellar anterior lobe. Em: **The Inferior Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology.** Eds: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre. Raven Press, New York. 279-289

377 - OSCARSSON O, SJÖLUND B (1977) The ventral spino-olivocerebellar system in the cat. I. Identification of five paths and their termination in the cerebellar anterior lobe. **Exp Brain Res** 28: 469-486

378 - OSTRIKER G, LLINÁS R, PELLIONISZ A (1985) Tensorial computer model of gaze. Oculomotor activity is expressed with natural non-orthogonal coordinates. **Nuroscience** 14: 483-500

379 - PALAY S L (1982) Current status of neuroanatomical research in the cerebellum. Em: **Exp Brain Res (Suppl 6) — The Cerebellum. New Vistas.** Eds: S L Palay, V Chan-Palay. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1-7

380 - PALAY S L, CHAN-PALAY V (1974) **Cerebellar Cortex.** Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin

381 - PALKOVITS M, MAGYAR P, SZENTÁGOTHAI J (1971) Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. I. Number and arrangement in spaces of the Purkinje cells. **Brain Res** 32: 1-13

382 - PALKOVITS M, MAGYAR P, SZENTÁGOTHAI J (1971) Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. II. Cell numbers and densities in the granular layer. **Brain Res** 32: 15-30

383 - PALKOVITS M, MAGYAR P, SZENTÁGOTHAI J (1971) Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. III. Structural organization of the molecular layer. **Brain Res** 34: 1-18

384 - PALKOVITS M, MAGYAR P, SZENTÁGOTHAI J (1972) Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. IV. Mossy fiber-Purkinje cell numerical transfer. **Brain Res** 45: 15-29

385 - PARMA A (1969) Sur la taille des corps cellulaires des cellules de Purkinje dans le paleocerebellum et le neocerebellum de quelques mammifères y compris l' homme. **Acta Anat, Suppl** 56: 337-346

386 - PARMA A, BALDINI P (1969) Sulla grandeza dei pirenofori delle cellule del Purkinje in zone della corteccia cerebellare di diversa origine filogenetica. **Arch Ital Anat Embriol** 74: 177-187

387 - PASQUIER D A, GOLD M A, JACOBOWITZ D M (1980) Noradrenergic periphery (A5 - A7, subceruleus) projecticns to the rat cerebellum. **Brain Res** 196: 270-275

388 - PASSINGHAM R E (1975) The brain and intelligence. **Brain Behav Evol** 11: 1-15

389 - PATTERSON C (1982) Morphological characters and homology. Em: **Problems of phylogenetic reconstruction (Systematics Association Special Volume 21).** Eds: K A Joysey, A E Friday. Academic Press, New York. 21-74

390 - PAULA-BARBOSA M M (1977) **Terminais Musgosos do Cerebelo (Estudo Ultrastrutural).** Tese de Doutoramento. Faculdade de Medicina do Porto.

391 - PAULA-BARBOSA M M, SOBRINHO-SIMÕES M A (1976) An ultrastructural morphometric study of mossy fiber endings in pigeon, rat and man. **J Comp Neurol** 170: 365-380

392 - PAULA-BARBOSA M M, SOBRINHO-SIMÕES M A, RUELA C (1980) Comparative morphometric study of cerebellar neurons. I. Granule cells. **Acta Anat** 106: 262-269

393 - PELLIONISZ A (1983) Sensorimotor transformations of natural coordinates via neuronal networks: conceptual and formal unification of cerebellar and tectal models. **II. Workshop on Visuomotor Coordination in Frog and Toad. Models and Experiments.** Orgs: R Lara, M Arbib, Mexico City. COINS Techn report 83-19. Univ of Massachusetts Amherst MA. 1-20

394 - PELLIONISZ A (1983) Brain theory: connecting neurobiology to robotics. Tensor analysis: utilizing intrinsic coordinates to describe, understand and engineer functional geometries of intelligent organisms. **J Theoret Neurobiol** 2: 185-211

395 - PELLIONISZ A (1984) Coordination: A vector-matrix description of transformations of overcomplete CNS coordinates and a tensorial solution using the Moore-Penrose generalized inverse. **J Theor Biol** 110: 353-375

396 - PELLIONISZ A (1985) Tensorial brain theory in cerebellar modeling. Em: **Cerebellar Functions.** Eds: J Bloedel, J Dichgans, W Precht. Springer-Verlag, Heidelberg. 201-229

397 - PELLIONISZ A (1985) Tensorial aspects of the multidimensional approach to the vestibulo-oculomotor reflex and gaze. Em: **Reviews of Oculomotor Research. I. Adaptive Mechanisms in Gaze Control.** Eds: A Berthoz, G Melvill-Jones. Elsevier, Amsterdam. 281-296

398 - PELLIONISZ A (1987) Tensor geometry as the mathematical language of neuronal networks: Brain theory — foundation for neurorobotics and neurocomputers. **Neuroscience (Suppl Vol 22):** 301 S

399 - PELLIONISZ A, GRAF W (1986) Tensor network model of the "three-neuron vestibulo-ocular reflex-arc" in cat. **J Theoret Neurobiol** 5: 127-152

400 - PELLIONISZ A, LLINÁS R (1979) Brain modeling by tensor network theory and computer simulation. The cerebellum: Distributed processor for predictive coordination. **Neuroscience** 4: 323-348

401 - PELLIONISZ A, LLINÁS R (1980) Tensorial approach to the geometry of brain function: Cerebellar coordination via a metric tensor. **Neuroscience** 5: 1125-1136

402 - PELLIONISZ A, LLINÁS R (1982) Space-time representation in the brain. The cerebellum as a predictive space-time metric tensor. **Neuroscience** 7: 2949-2970

403 - PELLIONISZ A, LLINÁS R (1982) Tensor theory of brain function. The cerebellum as a space-time metric. Em: **Competition and Cooperation in Neural Nets.** Eds: S Amari, M A Arbib. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 394-417

404 - PELLIONISZ A, LLINÁS R (1985) Tensor network theory of the metaorganization of functional geometries in the central nervous system. **Neuroscience** 16: 245-274

405 - PERRY T L, CURRIER R D, HANSEN S, MCLEAN J (1977) Aspartate-taurine imbalance in dominantly inherited olivocerebellar atrophy. **Neurology** 27: 257-261

406 - PHILLIS J W (1968) Acetylcholinesterase in the feline cerebellum. **J Neurochem** 15: 691-698

407 - PICKEL V M, SEGAL M, BLOOM F E (1974) A radioautographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus. **J Comp Neurol** 155: 15-42

408 - PRECHT W, LLINÁS R (1969) Comparative aspects of the vestibular input to the cerebellum. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 677-702

409 - RAFF R A, KAUFMAN T C (1983) **Embryos, Genes, and Evolution.** Macmillan Publishing Co, New York

410 - RAKIC, P (1971) Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex. A Golgi and electronmicroscopic study in *Macacus rhesus*. **J Comp Neurol** 141: 283-312

411 - RAKIC P (1972) Extrinsic cytological determinants of basket and stellate cell dendritic pattern in the cerebellar molecular layer. **J Comp Neurol** 146: 335-354

412 - RAKIC P (1973) Kinetics of proliferation and latency between final division and onset of differentiation of the cerebellar stellate and basket neurons. **J Comp Neurol** 147: 523-546

413 - RAKIC P (1975) Local circuit neurons. **Neurosci Res Progr Bull** 13: 289-446

414 - RAKIC P (1975) Role of cell interaction in development of dendritic patterns. Em: **Advances in Neurology, Vol 12 — Physiology and Pathology of Dendrites.** Ed: G Kreutzberg. Raven Press, New York. 117-134

415 - RAKIC P (1982) The role of neuronal-glial cell interaction during brain development. Em: **Life Sciences Research Report, Vol 20 — Neuronal-glial cell interrelationships.** Ed: T A Sears. Springer-Verlag, Berlin. 25-38

416 - RAKIC P, SIDMAN R L (1973) Weaver mutant mouse cerebellum: Defective neuronal migration secondary to abnormality of Bergmann glia. **Proc Natl Acad Sci USA** 70: 240-244

417 - RAKIC P, SIDMAN R L (1973) Sequence of developmental abnormalities leading to granule cell deficit in cerebellar cortex of weaver mutant mice. **J Comp Neurol** 152: 103-132

418 - RALL W (1970) Cable properties of dendrites and effects of synaptic location. Em: **Excitatory Synaptic Mechanisms.** Eds: P Andersen, J K S Jansen. Universitetsforlag, Oslo. 175-187, citado por Shepherd G M (450)

419 - RAMON-MOLINER E (1962) An attempt at classifying nerve cells on the basis of their dendritic patterns. **J Comp Neurol.** 119: 221-227

420 - RAMON-MOLINER E (1984) Exploratory neural connectivity. **Behav Brain Sci** 7: 345-346

421 - RAMON-MOLINER E, NAUTA W J H (1966) The isodendritic core of the brainstem. **J Comp Neurol** 12: 311-336

422 - REA M A, MCBRIDE W J, ROHDE R H (1980) Regional and synaptosomal lavels of amino acid neurotransmitters in the 3-acetylpyridine deafferented rat cerebellum. **J Neurochem** 34: 1106-1108

423 - REMANE A (1956) **Die Grundlagen des naturlichen Systems der vergleichenden Anatomie und Phylogenetik.** Geest und Portig K G, Leipzig, citado por Northcutt R G (353)

424 - RIVERA-DOMINGUEZ M, METTLER F A, NOBACK C R (1974) Origin of cerebellar climbing fibers in the rhesus monkey. **J Comp Neurol** 155: 331-342

425 - ROCKEL A J, HIORNS R W, POWELL T P S (1974) Number of neurons through full depth of neocortex. **J Anat** 118: 371

426 - ROCKEL A J, HIORNS R W, POWELL T P S (1980) The basic uniformity in structure of the neocortex. **Brain** 103: 221-244

427 - ROFFLER-TARLOV S, BEART P M, O' GORMAN S, SIDMAN R L (1979) Neurochemical and morphological consequences of axon terminal degeneration in cerebellar deep nuclei of mice with inherited Purkinje cell degeneration. **Brain Res** 168: 75-95

428 - ROFFLER-TARLOV S, SIDMAN R (1978) Concentrations of glutamic acid in cerebellar cortex and deep nuclei of normal mice and weaver, staggerer and nervous mutants. **Brain Res** 142: 269-283

429 - ROFFLER-TARLOV S, TUREY M (1982) The content of amino acids in the developing cerebellar cortex and deep cerebelar nuclei of granule cell deficient mutant mice. **Brain Res** 247: 65-73

430 - ROHDE B H, REA M A, SIMON J R, MCBRIDE W J (1979) Effects of X-irradiation induced loss of cerebellar granule cells on the synaptosomal levels and the high affinity uptake of amino acids. **J Neurochem** 32: 1431-1435

431 - ROMER A S (1970) **The Vertebrate Body.** University of Chicago Press, Chicago

432 - RUELA C, MATOS-LIMA L (1979) Estudo morfométrico ultrastrutural dos constituintes do circuito cerebeloso do Homem, do Gato e do Rato. **1º Prémio Pfizer para Jovens Investigadores. J Soc Cienc Med Lisboa** CXLIV (1980): 343-369

433 - RUELA C, MATOS-LIMA L, SOBRINHO-SIMÕES M A, PAULA-BARBOSA M M (1980) Comparative morphometric study of cerebellar neurons. II. Purkinje cells. **Acta Anat** 106: 270-275

434 - RUSHMER D S, WOODWARD D J (1971) Inhibition of Purkinje cells in the frog cerebellum. I. Evidence for a stellate cell inhibitory pathway. **Brain Res** 33: 83-90

435 - SACHER G A (1978) Longevity, aging, and death: an evolutionary perspective. **Gerontologist** 18: 112-119

436 - SACHER G A, STAFFELDT E F (1974) Relation of gestation time to brain weight for placental mammals: Implications for the theory of vertebrate growth. **Am Naturalist** 108: 593-615

437 - SAITO K, BARBER R, WU J Y, MATSUDA T, ROBERTS E, VAUGHN J E (1974) Immunohistochemical localization of glutamate decarboxylase in rat cerebellum. **Proc Natl Acad Sci USA** 71: 269-273

438 - SANDOVAL M E, COTMAN C W (1978) Evaluation of glutamate as a neurotransmitter of cerebellar parallel fibers. **Neuroscience** 3: 199-206

439 - SARNAT H B, NETSKY M G (1981) **Evolution of the Nervous System.** Oxford University Press, New York, Oxford

440 - SASAKI K (1979) Cerebro-cerebellar interconnections in cats and monkeys. Em: **Cerebro-Cerebellar Interactions.** Eds: J Massion, K Sasaki. Elsevier, Amsterdam. 105-124

441 - SASAKI K, KAWAGUCHI S, SHIMONO F, YONEDA Y (1969) Responses evoked in the cerebellar cortex by the pontine stimulation. **Jpn J Physiol** 19: 95-109

442 - SATO Y, KAWASAKI T (1983) Zonal organization of the cerebellar flocculus in cats: Afferent projections and functional localization. **Neurosci Lett (Suppl 13):** S 26

443 - SATO Y, KAWASAKI T, IKARASHI K (1983) Afferent projections from the brainstem to the floccular three zones in cats. II. Mossy fiber projections. **Brain Res** 272: 37-48

444 - SCALIA F, HALPERN M, KNAPP H, RISS W (1968) The efferent connections of the olfactory bulb in the frog: A study of degenerating unmyelinated fibers. **J Anat** 103: 245-262

445 - SCHILD R (1980) Length of the parallel fibres in rat cerebellar cortex. **J Physiol** 303: 25 P

446 - SCHMIDT-NIELSON, K (1984) **Scaling: Why is animal size so important?** Cambridge University Press, New York

447 - SCHNEIDER G E (1984) Axon development and plasticity: Clues from species differences and suggestions for mechanisms of evolutionary change. **Behav Brain Sci** 7: 346-347

448 - SCHNITZLEIN H N, FAUCETTE J R (1969) General morphology of the fish cerebellum. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 77-106

449 - SCHON F, IVERSEN L L (1972) Selective accumulation of (^{3}H) GABA by stellate cells in rat cerebellar cortex in vivo. **Brain Res** 42: 503-507

450 - SHEPHERD G M (1979) **The Synaptic Organization of the Brain.** Oxford University Press, New York, Oxford

451 - SHIGA T, ICHIKAWA M, HIRATA Y (1983) A Golgi study of Bergmann glial cells in developing rat cerebellum. **Anat Embriyol** 167: 191-201

452 - SHIGA T, ICHIKAWA M, HIRATA Y (1983) Spatial and temporal pattern of postnatal proliferation of Bergmann glial cells in rat cerebellum: An autoradiographic study. **Anat Embryol** 167: 203-211

453 - SHINNAR S, MACIEWICZ R J, SHOFER R J (1973) A raphe projection to cat cerebellar cortex. **Brain Res** 97: 139-143

454 - SIDMAN R L, RAKIC P (1973) Neuronal migration, with special reference to developing human brain: A review. **Brain Res** 62: 1-35

455 - SIEVERS J, BERRY M, BAUMGARTEN H (1981) The role of noradrenergic fibres in the control of post-natal cerebellar development. **Brain Res** 207: 200-208

456 - SILVER J, LORENZ S E, WAHLSTEN D, COUGHLIN J (1982) Axonal guidance during development of the great cerebral commissures: descriptive and experimental studies in vivo on the role of preformed glial pathways. **J Comp Neurol** 210: 10-29

457 - SILVER J, SIDMAN R L (1980) A mechanism for the guidance of topographic patterning of retinal ganglion cell axons. **J Comp Neurol** 189: 101-111

458 - SIMON H, MOAL M L, CALAS A (1979) Efferents and afferents of the ventral tegmental-A 10 region studied after local injection of (^{3}H) leucine and horseradish peroxidase. **Brain Res** 175: 1-23

459 - SIMPSON G G (1961) **Principles of animal taxonomy.** Columbia University Press, New York

460 - SLOPER J J (1973) An electron microscopic study of the neurons of the primate motor and somatic sensory cortices. **J Neurocytol** 2: 351-359

461 - SLOPER J J , HIORNS R W, POWELL T P S (1979) A qualitative and quantitative electron microscopic study of the neurons in the primate motor and somatic sensory cortices. **Philos Trans Royal Soc (Lond)** 285: 141-171

462 - SMOLJANINOV V V (1971) Some special features of organization of the cerebellar cortex. Em: **Models of the Structural-Functional Organization of Certain Biological Systems.** Eds: I M Gelfand, V S Gurfinkel, S V Fomin, M L Tsetlin. MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 250-423

463 - SOKOLOFF L (1972) Circulation and energy metabolism of the brain. Em: **Basic Neurochemistry.** Eds: G J Siegel, R W Albers, R Katzman, B M Agranoff. Little Brown, London. 299-325

464 - SOKOLOFF L (1977) Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. **J Neurochem** 29: 13-26

465 - SOMMER I, LAGENAUR C, SCHACHNER M (1981) Recognition of Bergmann glial and ependymal cells in the mouse nervous system by monoclonal antibody. **J Cell Biol** 90: 448-458

466 - SOTELO C (1969) Ultrastructural aspects of the cerebellar cortex of the frog. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 327-371

467 - SOTELO C (1970) Stellate cells and their synapses on Purkinje cells in the cerebellum of the frog. **Brain Res** 17: 510-514

468 - SOTELO C (1976) Morphology of the cerebellar cortex: Em: **Frog Neurobiology. A handbook.** Eds: R Llinás, W Precht. Elsevier, Amsterdam. 864-891

469 - SOTELO C, PRIVAT A, DRIAN M (1972) Localization of (^{3}H) GABA in tissue culture of rat cerebellum using electron microscopy radioautography. **Brain Res** 45: 302-308

470 - STAHL W R (1965) Organ weights in primates and other mammals. **Science** 150: 1039-1042

471 - STAHL W R (1967) Scaling of respiratory variables in mammals. **J Appl Physiol** 22: 453-460

472 - STANLEY S M (1979) **Macroevolution: Pattern and Process.** W H Freeman and Co, San Francisco

473 - STEBBINS G L, AYALA F J (1981) Is a new evolutionary synthesis necessary? **Science** 213: 967-971

474 - STEPHAN H (1972) Evolution of primate brains: A comparative anatomical investigation. Em: **The Functional and Evolutionary Biology of Primates.** Ed: R Tuttle. Aldine/Atherton Inc, Chicago. 155-174

475 - STEPHAN H, ANDY O J (1969) Quantitative comparative neuroanatomy of primates: an attempt at a phylogenetic interpretation. **Ann N Y Acad Sci** 167: 370-387

476 - STREIT P, AKERT K, SANDRI C, LIVINGSTONE R B, MOOR H (1972) Dynamic ultrastructure of presynaptic membranes at nerve terminals in the spinal cord of rats. Anesthetized and unanesthetized preparations compared. **Brain Res** 48: 11-26

477 - SZARSKI H (1980) A functional and evolutionary interpretation of brain size in vertebrates. Em: **Evolutionary Biology, Vol 13.** Eds: M K Hecht, W C Steere, B Wallace. Plenum Press, New York. 149-174

478 - SZENTÁGOTHAI J (1975) The "module-concept" in cerebral cortex architecture. **Brain Res** 95: 475-496

479 - SZENTÁGOTHAI J (1984) Cytodiversification and parcellation. **Behav Brain Sci** 7: 347-348

480 - SZENTÁGOTHAI J, Arbib M A (1974) Conceptual models of neural organization. **Neurosci Res Progr Bull** 12: 307-510

481 - SZENTÁGOTHAI J, RAJKOVITS K (1959) Über den Ursprung der Kleitterfasern des Kleinhirns. **Z Anat Entwickl Gesch** 121: 130-141

482 - TAKEUCHI Y, KIMURA H, SANO Y (1982) Immunohistochemical demonstration of serotonin-containing nerve fibers in the cerebellum. **Cell Tissue Res** 226: 1-12

483 - TEN BRUGGENCATE G, ENGBERG I (1971) Iontophoretic studies in Deiters' nucleus of the inhibitory actions of GABA and related amino acids and the interactions of strychnine and picrotoxin. **Brain Res** 25: 431-448

484 - THACH W T (1967) Somatosensory receptive fields of single units in cat cerebellar cortex. **J Neurophysiol** 30: 675-696

485 - THACH W T (1968) Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. **J Neurophysiol** 31: 785-797

486 - THACH W T (1970) Discharge of cerebellar neurons related to two maintained postures and two prompt movements. II. Purkinje cell output and input. **J Neurophysiol** 33: 537-547

487 - THACH W T (1972) Cerebellar output: properties, synthesis and uses. **Brain Res** 40: 89-97

488 - TOLBERT D L, BANTLI H, BLOEDEL J R (1976) Anatomical and physiological evidence for a cerebellar nucleo-cortical projection in the cat. **Neuroscience** 1: 205-217

489 - TOLBERT D L, BANTLI H, BLOEDEL J R (1978) Organizational features of the cat and monkey cerebellar nucleocortical projection. **J Comp Neurol** 182: 39-56

490 - TOLBERT D L, MASSOPUST L C, MURPHY M G, YOUNG P A (1976) The anatomical organization of the cerebello-olivary projection of the cat.**J Comp Neurol** 170: 525-544

491 - TOWER D (1954) Structural and functional organization of mammalian cerebral cortex: The correlation of neurone density with brain size. **J Comp Neurol** 101: 19-51

492 - UCHIZONO K (1967) Synaptic organization of the Purkinje cells in the cerebellum of the cat. **Exp Brain Res** 4: 97-113

493 - UCHIZONO K (1969) Synaptic organization of the mammalian cerebellum. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 549-583

494 - VALCANA T, HUDSON D, TIMIRAS P S (1972) Effects of X-irradiation on the content of amino acids in the developing rat cerebellum. **J Neurochem** 19: 2229-2232

495 - VAN DER WANT J J L, CORNELISSE J T W A, VRENSEN G F J M (1985) The size and curvature of synapses in the cerebellar cortex of the cat. **Anat Embryol** 171: 83-89

496 - VAN DER WANT J J L, NUNES CARDOZO J J , VRENSEN G (1984) Variations in presynaptic grid size in the granular and molecular layer of the cerebellar cortex of the cat: a quantitative ultrastructural study on semithin E-PTA sections. **Brain Res** 307: 247-254

497 - VAN VALEN L M (1974) Two modes of evolution. **Nature** 252: 298-301

498 - VARON S S, SOMJEN G S (1979) Neuron-glia interactions. **Neurosci Res Progr Bull** 17: 1-239

499 - VOOGD J (1967) Comparative aspects of the structure and fibre connexions of the mammalian cerebellum. Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 94-134

500 - VOOGD J (1969) The importance of fiber connections in the comparative anatomy of the mammalian cerebellum. Em: **Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development.** Ed: R Llinás. American Medical Association, Chicago. 493-514

501 - VOOGD J, BIGARÉ F (1980) Topographical distribution of olivary and cortico nuclear fibers in the cerebellum: A review. Em: **The Inferior Olivary Nucleus.** Eds: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre. Raven Press, New York. 207-234

502 - VOORHOEVE P E (1967) Intracerebellar inhibitory systems. Em: **Progress in Brain Research, Vol 25 — The Cerebellum.** Eds: C A Fox, R S Snider. Elsevier, Amsterdam. 251-267

503 - VRBA E S (1980) Evolution, species and fossils: how does life evolve? **S Afr J Sci** 76: 61-84

504 - VRBA E S (1985) Introductory comments on species and speciation. Em: **Species and Speciation.** Ed: E S Vrba. Transvaal Museum, Pretoria. IX-XVIII

505 - VRBA E S (1985) Environment and evolution: alternative causes of the temporal distribution of evolutionary events. **S AfrJ Sci** 81: 229-236

506 - VRENSEN G, De GROOT D (1973) Quantitative stereology of synapses: a critical investigation. **Brain Res** 58: 25-35

507 - VRENSEN G, DE GROOT D (1974) Osmium-zinc iodide staining and the quantitative study of central synapses. **Brain Res** 74: 131-142

508 - WEIBEL E R (1973) Stereological techniques for electron microscopic morphometry. Em: **Principles and Techniques of Electron Microscopy, Vol III.** Ed: M A Hayat. Van Nostrand Reinhold Company, New York. 237-296

509 - WEIBEL E R, GOMEZ D M (1962) A principle for counting tissue structures on random sections. **J Appl Physiol** 17: 343, citados por Weibel E R (508)

510 - WEISKRANTZ L (1961) Encephalisation and the scotoma. Em: **Current Problems in Animal Behaviour.** Eds: W H Thorpe, O L Zangwill. Cambridge University Press, Cambridge, citado por Hodos W (185)

511 - WHITE M J D (1978) **Modes of Speciation.** Freeman, San Francisco, California

512 - WIKLUND L, TOGGENBURGER G, CUÉNOD M (1982) Aspartate: Possible neurotransmitter in cerebellar climbing fibers. **Science** 216: 78-79

513 - WILCZYNSKI W (1984) The parcellation theory: What does the evidence tell us? **Behav Brain Sci** 7: 348-349

514 - WILEY E O (1981) **Phylogenetics.** Wiley, New York

515 - WILKIN G, WILSON J E, BALAZS R, SCHON R, KELLY J S (1974) How selective is high affinity uptake of GABA into inhibitory nerve terminals? **Nature** 252: 397-399

516 - WILSON A C, CARLSON S S, WHITE T J (1977) Biochemical evolution. **Ann Rev Biochem** 46: 573-639

517 - WILSON A C, SARICH V, MAXSON L R (1974) The importance of gene rearrangement in evolution: evidence from studies on rates of chromosomal protein, and anatomical evolution. **Proc Natl Acad Sci USA** 71: 3028-3030

518 - WIRZ K (1950) Studien über die Cerebralisation: Zur quantitativen Bestimmung der Rangordnung bei Säugetieren. **Acta Anat** 9: 134-196

519 - YAMAMOTO T, ISHIKAWA M, TANAKA C (1977) Catecholaminergic terminals in the developing and adult rat cerebellum. **Brain Res** 132: 355-361

520 - YARBROUGH G G, SINGH D K, TAYLOR D A (1981) Neuropharmacological characterization of a taurine antagonist. **J Pharmacol Exp Ther** 219: 604-613

521 - YOUNG A B, OSTER-GRANITE M L, HERNDON R M, SNYDER S H (1974) Glutamic acid: Selective depletion by viral induced granule cell loss in hamster cerebellum. **Brain Res** 73: 1-13

522 - YOUNG J Z (1984) Yes, but what is the basis of homology? An invertebrate parallel. **Behav Brain Sci** 7: 350

523 - ZORNETZER S F, GOLD M S (1976) The locus coeruleus: Its possible role in memory consolidation. **Physiol Behav** 16: 331-336

A impressão desta tese foi parcialmente subsidiada pelo Instituto Nacional de Investigação Científica

Composto e Impresso na LITOMÉDICA