

FISIOPATOLOGIA DO SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL
NOVOS CONCEITOS DECORRENTES DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS
E CIRÚRGICOS

HORÁCIO M. CANELAS *

Os resultados do tratamento cirúrgico das afecções do sistema extrapiramidal vieram abalar conceitos profundamente enraizados no espírito dos neurologistas.

Horsley^{37, 38} (1890) praticou a primeira intervenção cirúrgica destinada a abolir uma hipercinesia (excisão da área motora para tratamento da atetose). O fundamento dessa operação remontava a 1817, quando James Parkinson⁵⁸ registrou, em seu caso VI, a cessação do tremor estático pela instalação de hemiplegia de provável origem cerebrovascular. Só em 1931 Bucy e Buchanan¹⁰ retomaram essas idéias, realizando a excisão da área motora para tratamento de síndromes hipercinéticas. Bucy^{8, 9} inaugurou a fase moderna da cirurgia das afecções extrapiramidais e foi o precursor de uma série de investigadores (Putnam⁶², Klemme^{45, 46}, Browder⁷, Guiot e Pecker²⁹, Walker⁷⁸) que defendiam a existência de circuitos córtico-subcorticais supressores, cuja lesão ocasionava a libertação da atividade facilitadora das áreas motoras, responsável pelo aparecimento das hipercinesias. Não entraremos em pormenores sobre esse conceito, já ultrapassado pelos resultados experimentais e cirúrgicos das intervenções sobre os núcleos estriados. Registre-se, porém, que essa doutrina não foi construída a posteriori, com base apenas nos resultados cirúrgicos, mas se fundamentava em dados de ordem anatômica e fisiológica. As intervenções sobre o sistema "piramidal" têm como principais desvantagens: a) só atuam sobre a hipercinesia; b) seu efeito é praticamente vinculado ao déficit motor obti-

Trabalho apresentado no Departamento de Neurologia da Associação Paulista de Medicina em 5 abril 1952.

* Assistente-Docente de Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

do. Deve ainda ser considerado que as chamadas tractotomias piramidais interrompem também o sistema justa ou parapiramidal.

Meyers⁵², em 1940, foi o primeiro neurocirurgião a intervir nos gânglios da base, com a hipótese de que "o neopallium se contrapõe à hiperinesia em afecções dos gânglios da base". Extirpou os dois terços anteriores da cabeça do núcleo caudado, por êle considerado como "parte indispensável do circuito supra-segmentar mediador dos impulsos hipercinéticos". Ulteriormente, Meyers⁵³ ampliou essa intervenção, seja com a secção de fibras situadas na parte oral do braço anterior da cápsula interna, seja com a extirpação do terço anterior do núcleo lenticular. Chegou, por fim, à secção das fibras emergentes do contingente medial do globo pálido, obtendo bons resultados, não só em relação ao tremor parkinsoniano, como também à rigidez.

Wycis e Spiegel⁸⁵ (1952) foram os primeiros a praticar a lesão electrolítica da alça lenticular com aparelho estereotáxico, obtendo redução do tremor e da rigidez.

A cirurgia dos núcleos estriados desenvolveu-se com numerosas técnicas, estereotáxicas (Leksell⁴⁸, Talairach⁷⁶, Narabayashi e col.⁵⁵, Hassler e Riechert³³) ou não (Guiot e Brion^{27, 28}, Cooper^{13, 14, 16, 17}, Bertrand⁵ e Fénélon²⁴).

Os resultados da cirurgia dos núcleos da base novamente puseram em crise os conceitos sobre a fisiopatologia do sistema extrapiramidal. A explicação de Bucy caía por terra, pois a lesão deliberada dos elos de seus circuitos determinava o desaparecimento da hiperinesia e — o que é muito importante — atuava também sobre a rigidez, sem produzir déficits motores. Logo, tornava-se insustentável a concepção de que tais circuitos fossem supressores; deviam, pelo contrário, ser *facilitadores*.

A perplexidade dos neurologistas perdurou muitos anos e ainda não se dispõe de uma teoria totalmente satisfatória para interpretar os resultados cirúrgicos, particularmente no tocante à rigidez. Há, entretanto, alguns fatos bem estabelecidos, que permitem reformular conceitos, e outros dados suficientes para a construção de hipóteses relativas a alguns aspectos da fisiopatologia do sistema extrapiramidal.

A análise dos resultados cirúrgicos, confrontada com a de estudos neurofisiológicos, veio ressaltar o erro fundamental em que repousavam os conceitos clássicos: a topografia *páldal* da lesão responsável pela síndrome parkinsoniana e, como corolário, a errônea interpretação fisiopatológica, em muito decorrente do apêgo arraigado dos clínicos à doutrina de Jackson (Jung e Hassler⁴⁴).

Admitia-se, então, que o paleostriado, controlado pelo neostriado, iniciasse por sua vez estruturas de níveis mais inferiores, provavelmente do tronco encefálico. O tálamo praticamente não entrava na cogitação dos esquemas fisiopatológicos clássicos, embora há um século Oppolzer, Virchow e Leyden (cit. por Meyers⁵⁴) já discutissem se a sede da lesão responsável pelo parkinsonismo estava no pálido ou no tálamo.

Dentro do conceito jacksoniano, a sintomatologia palidal — vale dizer parkinsoniana — resultava dos sinais deficitários da lesão do paleostriado (acinesia: retardo no início dos movimentos, lentidão dos movimentos, bradilalia, perda dos movimentos associados, déficit das reações de defesa, amimia) e dos sinais de liberação de estruturas hierárquica e topograficamente inferiores (rigidez). O tremor não se enquadrava exatamente dentro dessa concepção, admitindo alguns que representasse um distúrbio alternante do tono.

O conceito de Jackson, embora genial sob muitos aspectos, comporta algumas restrições, decorrentes dos novos conhecimentos da neurofisiologia. Não ocorrem apenas fenômenos de inibição de umas estruturas sobre outras, mas também fenômenos de *facilitação* ou ainda *inibição de mecanismos inibidores* (Eccles²³). Por outro lado, as células desaferentizadas tornam-se hipersensíveis aos mediadores químicos: a hiperexcitabilidade dos motoneurônios espinais sucede-se à sua descentralização (hemissecação medular), desaferentização (rizotomia dorsal) ou à destruição asfíxica dos interneurônios (Stavraky⁷²). Fenômenos semelhantes se observam no encéfalo. Tais fatos podem explicar a hiperatividade de um núcleo após a lesão de um sistema que lhe trazia impulsos facilitadores. Além disso, a ação do pálido não se processa apenas sobre os níveis hierárquica e topograficamente inferiores, mas há muito se aceita que, via tálamo, êle iniba ou ative o córtex cerebral.

Caiu também o dogma da *sede palidal* da lesão responsável pela sintomatologia parkinsoniana. Embora alguns autores, como Denny-Brown^{21, 22} ainda ressaltem a importância da lesão palidal e mesmo estriada, Jung e Hassler⁴⁴ lideram uma escola que julga inaceitável esse fundamento patológico como explicação do parkinsonismo. Como os primeiros não conseguem interpretar satisfatoriamente os resultados cirúrgicos e experimentais, somos obrigados a filiar-nos à escola de Freiburg.

A *substância negra*, entretanto, vem sendo apontada há muitos anos como uma das estruturas primárias regularmente lesadas na paralisia agitante (Brissaud, 1895; Trétiakoff, 1919; Foix, 1921; Spatz, 1927; Timmer, 1940; Heath, 1947 — citados por Carpenter¹¹). Baseado em estudos anátomo-clínicos, Davison²⁰ ressaltou a importância do locus niger no controle do tremor. Jung e Hassler⁴⁴ atribuem a acinesia e a rigidez à lesão dessa estrutura, especialmente em sua porção dorsal; em muitos desses casos (Hassler, 1938; Klaue, 1940) não há sinais de lesão significativa do pálido. Biemond e Sinnege⁶ descreveram uma forma hereditária de parkinsonismo caracterizada clinicamente por tremor e rigidez e, patologicamente, por intensa degeneração do núcleo de Soemmering, sem alterações dos gânglios da base. Martin⁵⁰ associa a rigidez à lesão nigral e admite, como Poirier⁶⁰, que, através das fibras nigropalidais, a substância negra iniba o pálido.

Infelizmente, os estudos neurofisiológicos baseados na excitação ou na destruição da substância negra ainda são escassos e por vezes contraditórios¹¹. Contudo, as pesquisas sobre a fisiologia palidotálâmica são nume-

rosas e tendem a demonstrar que a lesão palidal não constitui, certamente, o fulcro da fisiopatogenia do parkinsonismo.

Não há concordância entre o ritmo das descargas espontâneas do *pálido* e o ritmo do tremor, nos parkinsonianos (Spiegel e Wycis^{67, 68}). Por outro lado, nesses pacientes, o ritmo espontâneo do *pálido* não difere do obtido no tálamo e córtex cerebral, supostamente idênticos⁶⁷.

Em gatos, foi verificado que a excitação simultânea do *pálido* e de uma área reticular "tremorogênica" determinava aumento da amplitude do tremor, ou tornava eficazes os estímulos subliminares daquela zona pontomesencefálica (Alexander e col.³). No homem, pela excitação do *pálido* se verificam, além de fenômenos sensitivos e de efeitos sobre movimentos voluntários ou automáticos executados simultaneamente (Hassler^{32, 34}): a) alterações na atividade do sistema gama periférico, que, em vista de sua complexidade, serão consideradas no tópico relativo à fisiopatogenia da rigidez; b) em indivíduos normais, não há aparecimento de hiperquinasias (Spiegel e col.⁶⁹), porém, em pacientes com afecções extrapiramidais, elas surgem ou aumentam de amplitude (Walker⁷⁹, Hassler^{32, 34} e Albert e col.¹). A frequência do tremor não depende do ritmo dos estímulos, pois, na experiência de Alberts e col.¹, foi utilizado o parâmetro de 60 c/s, enquanto o ritmo do tremor parkinsoniano é da ordem de 4 a 8 c/s, em média 5,5 c/s (Hoefer e Putnam³⁵).

Carpenter, Whittier, Mettler, Brittin, Correll e Hinman (cit. por Carpenter¹¹) verificaram que a lesão experimental do núcleo subtalâmico só provoca hemibalismo se o *pálido* e seus sistemas de projeção forem poupados; essa hiperquinesia podia ser abolida pela lesão ulterior do *pálido* ou do campo H₂ de Forel (ou dos núcleos ventrolaterais do tálamo, como veremos).

A destruição (mecânica, química, por electrocoagulação, rádio-ítrio ou ultrassom) do *pálido* determina diminuição ou desaparecimento do tremor e da rigidez parkinsonianos, segundo o consenso praticamente unânime dos neurocirurgiões que se têm dedicado a essas intervenções.

Portanto, os neurocirurgiões ratificaram os resultados dos neurofisiologistas (Magoun⁴⁹, Mettler⁵¹ e Paper⁵⁷) de que o *pálido* é um órgão facilitador e não supressor (Alexander e col.³; Spiegel e Wycis⁶⁷; Adey e Buchwald, cit. por Alexander e col.³).

Os resultados das intervenções sobre o *pálido* levaram a investigar os núcleos ventrais laterais do *tálamo*, que Hassler³¹ subdivide em núcleo ventral oral anterior (com conexões principalmente palidais) e núcleo ventral oral posterior (que recebe fibras do *pálido* e principalmente do núcleo denteado do cerebelo). As razões primordiais desta orientação dos neurocirurgiões foram as seguintes: a) o sono, em cuja regulação o tálamo exerce papel tão importante, abole as hiperquinasias; b) as emoções, de cuja modulação o tálamo decisivamente participa, aumentam esses movimentos anormais; c) a esmagadora maioria das fibras oriundas do *pálido* medial converge sobre o tálamo (Jung e Hassler⁴⁴) e dêste partem importantes conexões

com o núcleo lenticular, particularmente o pálido (Spiegel e col.⁶⁶). Ademais, Carpenter e col.¹² já haviam acidentalmente demonstrado, em 1950, que a lesão do grupo lateral do tálamo abolia o hemibalismo experimental.

O ritmo espontâneo desses núcleos talâmicos é igual ao do pálido (Spiegel e Wycis⁶⁷). A excitação determina reações semelhantes às do pálido em relação ao tremor provocado pela excitação da área reticular pontomesencefálica de gatos, as quais são, aliás, de obtenção mais fácil (Spuler e col.⁷¹). No homem, a excitação dessa área talâmica provoca reações semelhantes às deflagradas no pálido (fig. 1), seja de movimentos, seja sobre o tremor (Jung e Hassler⁴⁴, Alberts e col.¹ e Hassler³²). A destruição dos núcleos ventrais laterais provoca redução ou desaparecimento do tremor e da rigidez parkinsonianas, podendo-se notar, por vêzes, uma hipotonia imediata.

Os efeitos da destruição palidal ou talâmica não podem ser imputados à lesão concomitante da via piramidal na cápsula interna. Prova-o, entre outros argumentos, o fato de que, utilizando o acesso posterior ao tálamo, Spiegel e col.⁷⁰ obtiveram o mesmo resultado que se registra pelas táticas habituais de talamectomia.

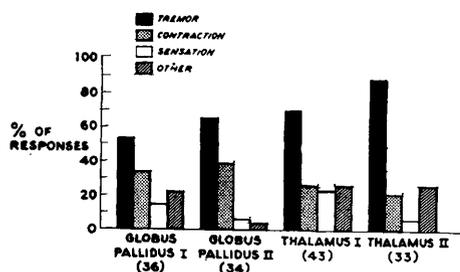


Fig. 1 — Percentagens de várias respostas à estimulação do pálido e do tálamo lateral. (Reprodução autorizada da fig. 4 de Alberts et al., *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 13:68-74, 1961).

Os efeitos clínicos da lesão do núcleo ventral oral posterior são melhores que os da destruição do anterior (Jung e Hassler⁴⁴). Na prática cirúrgica, porém, ambos costumam ser lesados, além do núcleo reticular, do núcleo ventral intermédio (relacionado ao aparelho vestibular) e da zona incerta (em conexão com o subtálamo)⁴⁴.

Os neurocirurgiões são atualmente concordes em preferir a talamectomia, devido aos melhores efeitos produzidos sobre o tremor.

Registre-se finalmente que, pelo menos em relação às hipercinesias, a unidade palidotalâmica atua bilateralmente, pois, na destruição unilateral, são também observados efeitos ipsolaterais e, nas lesões bilaterais, experimentais ou cirúrgicas, os resultados não são proporcionais aos da lesão unilateral (Carpenter¹¹).

MECANISMO DO TREMOR PARKINSONIANO

Ward, McCulloch e Magoun⁸³ já haviam observado (1948) que a lesão da formação reticular pontomesencefálica ventral produzia, em macacos, o aparecimento de tremor alternante, de repouso e de postura, aumentado pe-

las emoções e abolido pela movimentação voluntária, com a freqüência de 7 a 10 c/s. Peterson e col.⁵⁹, no ano seguinte, situaram a área responsável pela hipercinesia dorsalmente à substância negra, próximo ao núcleo rubro.

Jenkner e Ward⁴³ verificaram depois (1953) que a excitação da formação reticular tegmental, especialmente do mesencéfalo e parte alta da ponte (fig. 2) produz tremor alternante, principalmente contralateral, em macacos. Alexander e col.² e Spuler e col.⁷¹ reproduziram a experiência em gatos, obtendo tremor especialmente ipsilateral. Ward⁸¹ frisa que, nas aves, o núcleo pontino reticular é muito desenvolvido, sendo admissível que comande o movimento das asas.

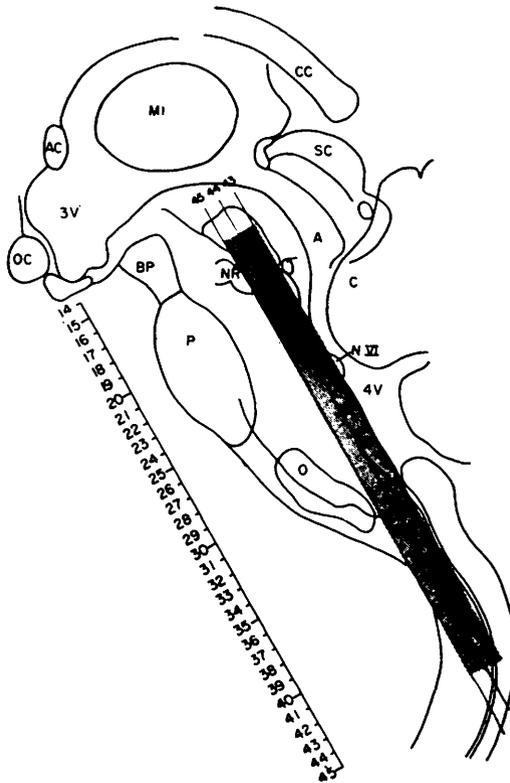


Fig. 2 — Corte sagital do tronco encefálico de macaco, mostrando o conjunto de pontos cujo estímulo produz tremor, que é mais intenso pela excitação da área densamente sombreada. (Reprodução autorizada da fig. 1 de Jenkner e Ward, *Arch. Neurol. Psychiat.* 70:489-502, 1953).

Folkerts e Spiegel²⁶ verificaram, em gatos, que a lesão prévia da substância negra e do núcleo rubro determina aumento da amplitude do tremor provocado pela excitação dessa área reticular.

A aparente contradição de que tanto a excitação do tegmento mesencefálico como a destruição de sua porção ventral provoquem tremor é explicada por Folkerts e Spiegel²⁶ com a hipótese de que as lesões destruam mínima parcela das células reticulares e atuem através da eliminação de impulsos inibitórios provenientes de outras áreas, especialmente do locus niger. Lembre-se, por outro lado, que a área "tremorogênica" se estende até meados da ponte, ao passo que as lesões atingem um ponto circunscrito do mesencefalo.

Spiegel e Wycis⁶⁷ admitem que os influxos supressores oriundos da substância negra e núcleo rubro inibam, ambos, a área "tremorogênica"; o pálido continuaria a ser um órgão facilitador da hipercinesia.

Poirier⁶⁰ aduziu dados experimentais e anatômicos para afirmar que a lesão deve atingir concomitantemente fibras nigropalidais e o sistema rubro-tegmentospinal, as primeiras supressoras do pálido e as segundas inibidoras da área "tremorogênica".

Aliás, Gordon Holmes³⁶ já relatara, em 1904, dois casos anátomo-clínicos de lesão do tegmento mesencefálico em que o tremor existente foi atribuído à lesão do núcleo rubro ou dos braços conjuntivos. Vale também ressaltar que, na síndrome inferior do núcleo rubro, tipo Benedikt, observa-se uma síndrome parkinsoniana unilateral, caracterizada por tremor e rigidez⁷⁷. Kremer e col.⁴⁷ relataram 3 casos clínicos de tremor postural, com a frequência de 2,5 a 4,0 c/s, atribuído a lesão traumática do mesencefalo. Cramer¹⁹ registrou um caso de siringopontobulbia com tremor alternante do braço esquerdo e sinais indicativos da extensão mesencefálica do processo; houve apenas confirmação cirúrgica da lesão. Hardy e Stevenson³⁰ descreveram, recentemente, um caso de siringomesencefalia, caracterizado por tremor e discreta rigidez unilaterais.

Jenkner e Ward⁴³ consideram ainda que as lesões determinantes do parkinsonismo tornam as células desaferentizadas da área "tremorogênica" mais sensíveis à acetilcolina, o que explicaria: a) o efeito favorável das drogas anticolinérgicas; b) o incremento do tremor pelas emoções, que determinam liberação local de acetilcolina.

Mettler⁵¹, Carpenter¹¹ e outros discordam, entretanto, do conceito que acabamos de expor e atribuem a hipercinesia à lesão de fibras oriundas do núcleo denteado. Alexander e col.² verificaram, porém, um efeito facilitador do núcleo denteado sobre o tremor tegmental mesencefálico e Wycis e col.⁸⁶ demonstraram que a degeneração das fibras cerebelífugas no braço conjuntivo não evita o aparecimento do tremor obtido pela excitação do tegmento mesencefálico.

Como a destruição do tálamo também faz desaparecer o tremor, era lógico inferir que a ação do pálido se fizesse através das áreas motoras corticais. Realmente, os impulsos facilitadores do tremor originados na unidade palidotálâmica deveriam seguir pelo trato corticospinal, através de fibras de origem cortical, pois não há demonstração da existência, nesse trato, de fibras de proveniência palidal, nigral, estriada, luisiana ou talâmica (Car-

penter¹¹). A lesão dos tratos vestibulospinais, reticulospinais ou rubrospinais não modifica o tremor simples ou atáxico nem o hemibalismo¹¹. Da mesma forma, a lesão dos fascículos grácil e cuneiforme, ou dos tratos espinotalâmicos e espinocerebelares não interfere no hemibalismo nem no tremor atáxico¹¹. Ward e col.⁸³, porém, já haviam verificado que a ablação das áreas 4, 4s e 6 somente abolia o tremor produzido pela lesão do tegmento mesencefálico durante a vigência da paralisia, e que a interrupção das conexões palidocorticais não fazia cessar a hipercinesia. Além disso, Alexander e col.³ demonstraram que a lobotomia frontal, com degeneração da cápsula interna, não evita a facilitação palidal (por estímulos elétricos) do tremor produzido pela excitação da área "tremorogênica" mesencefálica. Spiegel e col.^{69, 70} obtiveram idênticos resultados em relação à facilitação talâmica, permanecendo o efeito "tremorogênico" da excitação dos núcleos ventrolaterais não só após degeneração das fibras oriundas do córtex motor, como das vias palidófugas.

Deve-se concluir que os influxos "tremorogênicos" palidotálâmicos não seguem obrigatoriamente a via talamocortical nem a via talamopalidal, mas trafegariam através de conexões descendentes com outros núcleos, talvez pelo trato tegmental central (fig. 3).

Admite-se que os influxos originados na área "tremorogênica" reticular seguem a rota α , pois a desaferentização pela rizotomia dorsal (Pollock e Davis⁶¹ e Nathan e Sears⁵⁶) e a paralisia das fibras γ pela novocainização dos pontos motores musculares (Walshe⁸⁰ e Rushworth⁶³) não diminuem o tremor, mas, pelo contrário, o tornam mais amplo e grosseiro. Cordeau¹⁸ considera a integridade do circuito γ essencial para a *regularidade* do tremor.

MECANISMO DA RIGIDEZ E DA ACINESIA

A excitação do pálido, durante a estimulação cortical, converte os movimentos fásicos em contrações tônicas. Por outro lado, as reações tônicas determinadas pela excitação palidal permanecem após degeneração das projeções corticais (Mettler⁵¹). Outro fato que permite estabelecer analogia entre os mecanismos do tremor e da rigidez é o de que lesões do "carrefour" pontomesencefálico (Poirier⁶⁰) aprofundadas mais dorsalmente que as "tremorogênicas", também determinam rigidez.

Partindo do pressuposto de que o mecanismo encefálico da rigidez se fundamenta nos mesmos princípios que o do tremor, voltaremos agora nossa atenção para os sistemas periféricos encarregados da regulação tônica.

Rushworth^{63, 64}, Denny-Brown²¹ e Shimazu e col.⁶⁵, mediante estudos electromiográficos, comprovaram a existência, nos parkinsonianos, de hiperatividade γ , que constitui a base do incremento dos reflexos miotáticos tônicos.

Asai e col.⁴ demonstraram também hiperatividade dos órgãos neurotendíneos de Golgi, cuja ação, como se sabe, é contrária à dos fusos musculares, pois inibem os neurônios α (fig. 4). Hufschmidt³⁹ demonstrou elec-

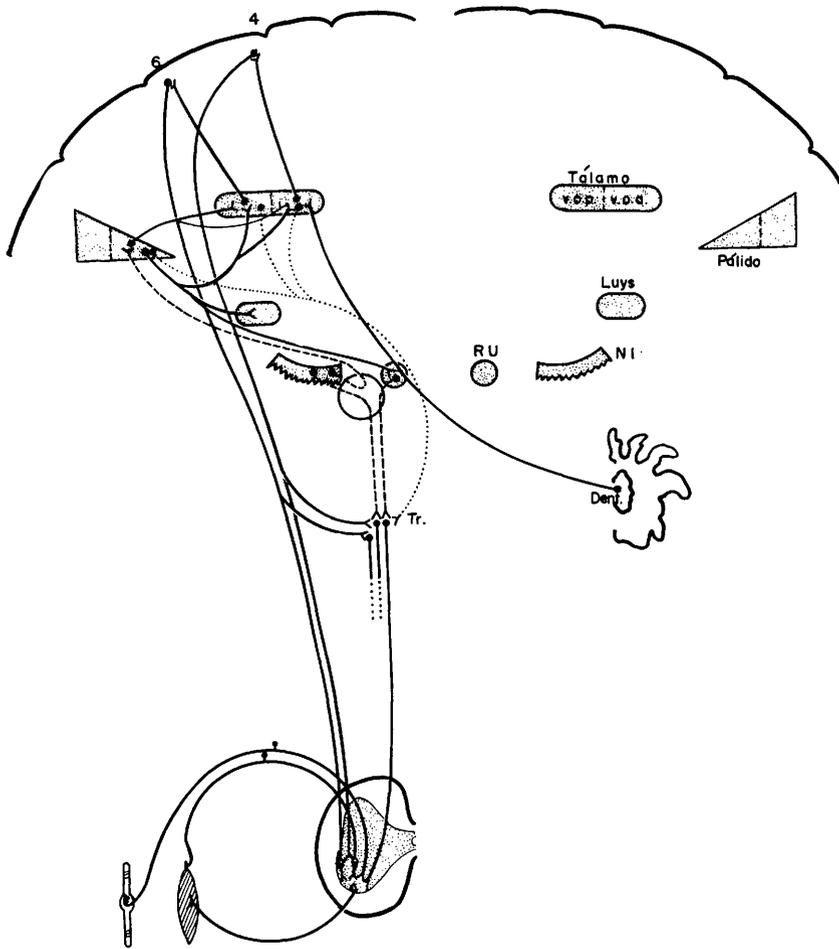


Fig. 3 — Esquema das vias centrais e periféricas relacionadas com a produção do tremor parkinsoniano. Em traços interrompidos, vias supressoras da área reticular “tremorogênica” (Tr), oriundas do locus niger (NI) e núcleo rubro (RU), e vias nigropalidais inibidoras. Em traços cheios, vias pálido-tálamo-corticais e corticospinais facilitadoras do tremor. Em pontilhado, vias pálido-tálamo-reticulares (trato tegmental central?) facilitadoras do tremor. Os estímulos “tremorogênicos” reticulospinais seguem a rota α ; o sistema γ não é essencial à produção do tremor.

trofisiologicamente que, nos parkinsonianos, a inibição autógena pelos reflexos de tensão, a cargo daqueles receptores, apresenta duração quase dupla do normal e que ela é responsável pelos intervalos silenciosos entre as rajadas de influxos do tremor. Por meio de estudos electromiográficos, Hufschmidt⁴⁰ comprovou também hipersensibilidade do que denominou sistema δ (interneurônios mediadores dos impulsos inibidores) em relação aos

estímulos captados pelos órgãos de Golgi. Esse sistema δ , atuando em vários grupos sinérgicos, inibe exageradamente a tensão voluntária dos músculos, o que constituiria uma base para o retardo da iniciação do movimento volitivo e, por generalização, para a própria acinesia parkinsoniana.

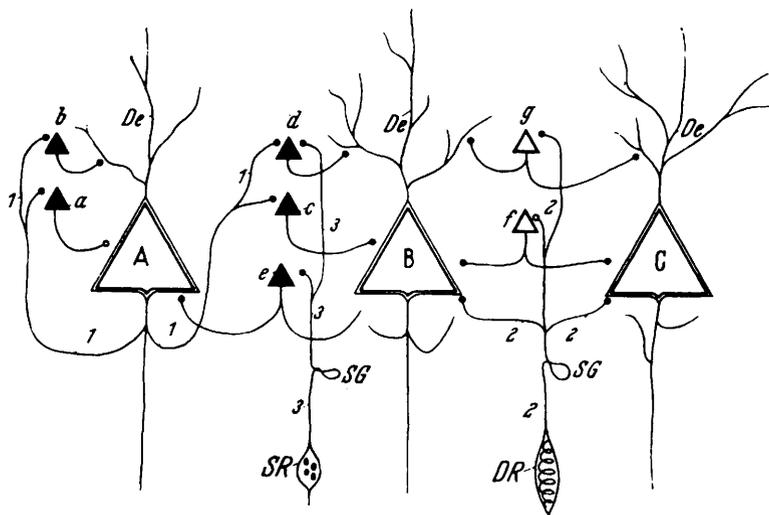


Fig. 4 — Conexões sinápticas de vias aferentes proprioceptivas e colaterais recorrentes (1) dos motoneurônios para células intermediárias e do corno anterior da medula. As fibras aferentes dos receptores de tensão ou órgãos neurotendíneos de Golgi (SR) transmitem seus impulsos inibidores apenas para os neurônios intercalares. Os influxos facilitadores dos receptores de tração ou fusos musculares (DR) dirigem-se (2) diretamente às células do corno anterior como colaterais para o reflexo monossináptico ou aos interneurônios para os reflexos polissinápticos. SG: gânglio raqueano. (Reprodução autorizada da fig. 12 de Hufschmidt, *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 178:583-613, 1959).

A rigidez plástica, e particularmente o sinal da roda denteada (Rushworth^{63,64} e Denny-Brown²¹) seriam devidos a salvas de reações de alongamento, condicionadas por hiperatividade dos fusos musculares e dos órgãos de Golgi. Rushworth⁶⁴ e Denny-Brown^{21, 22} admitem ainda que a contração paradoxal de Westphal⁸⁴ (estudada ulteriormente por Foix e Thévenard²⁵ sob o nome de reflexo de postura) seja devida à hiperatividade γ , condicionando secundariamente a excitação dos receptores fusais em buquê (não o receptor anulospiral), pois a resposta é obtida 60 a 70 msec após o reflexo fásico e consiste em uma reação de encurtamento ("shortening reaction") do antagonista (fig. 5). Como não há, comumente, exagero dos reflexos clônicos no parkinsonismo, é admissível que a própria rigidez plás-

tica esteja relacionada com os receptores em buquê, articulados com motoneurônios tônicos (Granit, Holmgren e Merton, cit. por Walker⁷⁹). Pode-se ainda explicar o tremor alternante como conseqüente a uma sucessão de contrações paradoxais (Denny-Brown²²).

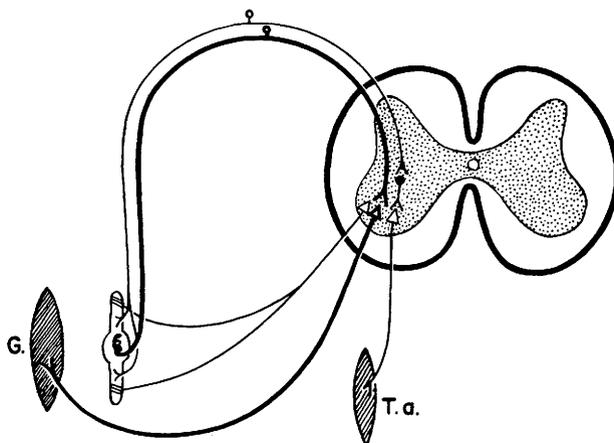


Fig. 5 — Esquema das vias da contração paradoxal (Westphal) ou reflexo de postura (Foix e Thévenard). A distensão do gastrocnêmio (G) determina excitação do receptor anulospiral do fuso muscular que, seguindo por fibras grossas de condução rápida, se articula diretamente com o motoneurônio fásico para a produção do reflexo profundo. A mesma distensão excita também as terminações em buquê do fuso muscular, cujos influxos transitam por fibras finas, de condução mais lenta, indo-se articular, através de interneurônios, com o motoneurônio tônico para a produção da contração do antagonista, m. tibial anterior (T.a.).

Contudo, há outros fatos experimentais que contradizem o exposto acima. Struppler e Fleishhauer⁷⁴ demonstraram electromiograficamente que a manobra de Jendrassik, a qual atua através do sistema γ , não funciona em relação ao reflexo mecânico, nos parkinsonianos. Jung e Hassler⁴⁴ admitem que, nestes pacientes, há uma paralisia do sistema γ , devido à lesão de uma via facilitadora rápida, que poderia ser nigrorreticulospinal. Isto explicaria a acinesia. Rushworth⁶³, adversário desta teoria, atribui aquele fato à hiperexcitação em que já se encontram os neurônios α , de modo que a manobra de Jendrassik nada iria acrescentar. Entretanto, pode-se objetar à opinião de Rushworth que a falha dessa manobra de refôrço não é corrigida pela cirurgia palidotálâmica (Ward⁸²).

A complexidade dos fenômenos é atestada pela observação de Schaltenbrand e Hufschmidt (cit. por Isch e Isch-Treussard⁴²), de refôrço da rigidez por intermédio da manobra de Jendrassik. Isch e Isch-Treussard⁴²

concluem que haveria, no parkinsonismo, déficit da inervação γ para os motoneurônios fásicos e integridade para os motoneurônios tônicos.

Stern e Ward⁷³ demonstraram que a excitação do pálido ou do tálamo determina inibição das áreas do córtex motor ativadoras do sistema γ , concluindo, como Jung e Hassler, pela existência de paralisia desse aparelho no parkinsonismo. Consideram a rigidez uma decorrência de hiperatividade α , que atuaria na periferia através de motoneurônios tônicos. Haveria, pois, um desequilíbrio α/γ . A cirurgia palidotálâmica reforçaria o tono γ , aliviando a rigidez. O fenômeno seria comparável ao verificado na lesão do lobo anterior do cerebelo; aliás, a clorpromazina abole a rigidez γ e não age sobre a hipertonia α , fato que teria sua contraparte na agravação ou na produção do parkinsonismo por essa droga.

No entanto, a rizotomia dorsal abole a rigidez parkinsoniana e não atua sobre a rigidez α de origem cerebelar. A desaferentização^{56, 61} e o bloqueio químico das fibras gama^{63, 80} não só determinam abolição da rigidez, como favorecem os movimentos voluntários e reduzem a acinesia. Stern e Ward⁷³ são forçados a admitir, portanto, que ainda passem pela raiz dorsal alguns influxos provenientes dos fusos musculares; a paralisia γ seria apenas parcial.

Há, pois, um conflito básico nas teorias que tentam explicar a fisiopatogenia da rigidez parkinsoniana. É preciso considerar, entretanto, que muitos resultados experimentais podem dever sua contradição apenas a uma diversidade de parâmetros e de espécies animais utilizados, o que, evidentemente, é particularmente observado nos estudos de excitação (Hassler^{32, 34}).

EXPLICAÇÃO DOS RESULTADOS CIRÚRGICOS

Resta explicar por que a lesão cirúrgica numa porção relativamente normal do sistema nervoso alivia os sinais extrapiramidais.

Davison²⁰ salientara que as lesões maciças do pálido ou da substância negra não ocasionam tremor ou rigidez: só as lesões parciais o fazem. No parkinsonismo essas estruturas continuariam com algumas de suas células preservadas, o que seria essencial para o desenvolvimento da síndrome.

Cooper¹⁵ admite que as células do pálido e do tálamo, submetidas a lento processo degenerativo, dêem origem a descargas anormais. O fenômeno seria comparável às fasciculações musculares que ocorrem na amiotrofia espinal progressiva e na esclerose lateral amiotrófica, e que resultam de descargas anormais de neurônios em degeneração. Em abono dessa teoria, Cooper cita os casos de parkinsonismo pós-encefalítico com amiotrofias, descritos por Greenfield e Matthews em 1954. Cooper frisa ainda, à maneira de Jenkner e Ward⁴³, que a lesão parcial do pálido, tálamo, locus niger e formação reticular pode hipersensibilizar essas estruturas aos estímulos aferentes e aos excitantes humorais. Todavia, Walker (cit. por Alexander e col.³) objeta que, a ser válida essa teoria, a palidectomia ou a talamectomia deveriam agravar a sintomatologia, dado o incremento de desaferentização que proporcionam.

Alberts e col.¹ julgam que a sintomatologia do parkinsonismo (particularmente o tremor) resulte do desequilíbrio entre o conjunto palidotalâmico relativamente poupado e as outras estruturas extrapiramidais mais lesadas. A excitação elétrica aumentaria o desequilíbrio, deflagrando ou agravando o tremor; a destruição diminui ou abole a hipercinesia, sendo indiferente a sede palidal ou talâmica. De acôrdo com esta hipótese, haveria uma relação inversa entre os limiares de excitabilidade "tremorogênica" palidotalâmica e os resultados cirúrgicos, isto é, tanto menor o limiar, tanto maior o desequilíbrio com as áreas mais lesadas e tanto melhores os efeitos proporcionados pela intervenção.

Para encerrar, citemos as palavras de Ward no Simpósio sôbre Sistema Extrapiramidal e Neurolépticos, realizado em novembro 1960 em Montréal⁸²: "É óbvio que nossos conhecimentos dos mecanismos centrais que governam os movimentos normais ainda são muito imperfeitos e que grande número de dados adicionais é necessário antes que se adquira uma visão precisa das alterações fisiológicas que condicionam os distúrbios motores verificados no parkinsonismo. Por isso, as hipóteses atuais são necessariamente especulativas e podem ser previstas modificações radicais em conceitos básicos."

RESUMO

O autor revê o histórico do tratamento cirúrgico das afecções extrapiramidais, desde Horsley (1890) até Bucy e Buchanan (1931) e outros adeptos das intervenções sôbre o sistema "piramidal", e depois, a partir de Meyers (1940), as agressões sôbre os núcleos da base. Os efeitos favoráveis da palidectomia e da talamectomia sôbre o tremor e a rigidez parkinsonianos forçaram a reformulação dos conceitos sôbre a fisiopatologia do sistema extrapiramidal.

O autor discute a localização da lesão responsável pela sintomatologia parkinsoniana, aceitando a opinião dos que consideram a destruição da substância negra como a base dos distúrbios hipercinéticos e tônicos, da mesma forma que a lesão do núcleo subtalâmico origina o hemibalismo. É feita a crítica do conceito clássico da sede preponderantemente palidal da lesão e da errônea interpretação jacksoniana dos fenômenos.

É destacada a contribuição experimental e cirúrgica para o conhecimento da patofisiologia do páldo medial e dos núcleos ventrolaterais do tálamo.

O tremor parkinsoniano pode ser considerado como resultante da hiperatividade da formação reticular pontomesencefálica (Jenkner e Ward), condicionada pela perda da ação inibidora do locus niger, associada à persistência da facilitação palidotalâmica. Na periferia, os estímulos reticulospinais "tremorogênicos" seguem a rota α .

A rigidez parkinsoniana decorreria dos mesmos processos patológicos encefálicos, porém sua fisiopatogenia periférica é controvertida. Para alguns, resulta de hiperatividade γ , associada à hipersensibilidade das vias inibidoras dos motoneurônios (sistema δ de Hufschmidt). Outros pesquisadores, entretanto, aduziram dados experimentais em favor de uma paralisia parcial do sistema γ , com hiperatividade α .

Finalmente, são referidas algumas teorias que tentam explicar o mecanismo básico do processo fisiopatológico nas afecções extrapiramidais, particularmente no parkinsonismo: descargas anormais de neurônios em degeneração (Cooper), hipersensibilidade de núcleos desaferentizados (Jenkner e Ward), desequilíbrio entre as estruturas lesadas e as indenes (Alberts e colaboradores).

SUMMARY

The pathological physiology of the extrapyramidal system. New concepts based on experimental and post-operative results.

The author gives the historical background of the surgical therapy of the extrapyramidal diseases, from Horsley (1890) to Bucy and Buchanan (1931) and other neurosurgeons who adopted the attack on the "pyramidal" tract, and, afterwards, beginning with Meyers (1940), the operations at the level of the basal ganglia. The good results of pallidectomy and thalamectomy on the parkinsonian tremor and rigidity imposed a reformulation of concepts on the physiopathology of the extrapyramidal system.

The author discusses the site of the lesion responsible for the parkinsonian symptomatology, accepting the view that the dyskinesia and the rigidity are caused by a lesion of the substantia nigra, in the same way as lesions of the subthalamic nucleus are responsible for the hemiballism. The author criticizes the classical concept of the prevailing pallidal site of the lesion and the erroneous jacksonian interpretation of the phenomena.

The experimental and surgical contributions to the study of the pathological physiology of the medial pallidum and the ventrolateral nuclei of the thalamus are emphasized.

The parkinsonian tremor can be regarded as the result of hyperactivity of the pontomesencephalic reticular formation (Jenkner and Ward), owing to the loss of the inhibitory drive of the locus niger, associated to the sparing of the pallidothalamic facilitation. In the periphery the tremogenic reticulospinal impulses follow the α route.

The parkinsonian rigidity would depend on the same encephalic pathologic processes, but its peripheral physiopathogenesis is controversial. Some authors believe that it results from γ hyperactivity, associated to oversensibility of the inhibitory pathways of the motoneurons (Hufschmidt's δ system). Other investigators, however, have brought to light experimental data pointing to the partial paralysis of the γ system, associated to hyperactivity of the α drive.

Finally, the author refers to some theories which try to explain the basic mechanism of the physiopathologic process in the extrapyramidal diseases, especially in parkinsonism: abnormal discharges of degenerating neurons (Cooper), oversensibility of the deafferented nuclei (Jenkner and Ward), imbalance between damaged and preserved neural structures (Alberts et al.).

REFERENCIAS

1. ALBERTS, W. W.; WRIGHT, E. W.; LEVIN, G.; FEINSTEIN, B.; MUELLER, M. — Threshold stimulation of the lateral thalamus and globus pallidus in the waking human. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 13:68-74 (fevereiro) 1961. 2. ALEXANDER, G. L.; SZEKELY, E. G.; SPIEGEL, E. A. — Influence of cerebellar stimulation upon tremor of tegmental origin. *Conf. neurol.* 19:454-461, 1959. 3. ALEXANDER, G. L.; SZEKELY, E. G.; SPIEGEL, E. A. — Effect of stimulation of the pallidum on tegmental tremor in the cat. *J. Neuropath.* 19:116-124 (janeiro) 1960. 4. ASAI, K.; HUFSCHEMIDT, H.-J.; SCHALTENBRAND, G. — The passive relaxation in parkinsonism. *J. nerv. ment. Dis.* 130:449-455 (junho) 1960. 5. BERTRAND, C. M. — A pneumotaxic technique for producing localized cerebral lesions and its use in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 15:251-264 (maio) 1958. 6. BIEMOND, A.; SINNEGE, J. L. — Tabes of Friedreich with degeneration of the substantia nigra, a special type of hereditary parkinsonism. *Conf. neurol.* 15:129-142, 1955. Cit. por Carpenter¹¹. 7. BROWDER, J. — Section of the fibers of the anterior limb of the internal capsule in parkinsonism. *Amer. J. Surg.* 75:264-268 (janeiro) 1948. 8. BUCY, P. C. — Cortical extirpation in the treatment of involuntary movements. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 21:551-595, 1942. 9. BUCY, P. C. — Parkinsonism and its treatment. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 239-247. 10. BUCY, P. C.; BUCHANAN, D. N. — Athetosis. *Brain* 55:479-492, 1932. 11. CARPENTER, M. B. — Brain stem and infratentorial neuraxis in experimental dyskinesia. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 11-40. 12. CARPENTER, M. B.; WHITTIER, J. R.; METTLER, F. A. — Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey. Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J. comp. Neurol.* 92:293-322 (junho) 1950. 13. COOPER, I. S. — Intracerebral injection of procaine into the globus pallidus in hyperkinetic disorders. *Science* 119:417-418 (26 março) 1954. 14. COOPER, I. S. — Chemopallidectomy and chemothalamectomy for parkinsonism and dystonia. *Proc. roy. Soc. Med., sect. Neurol.*, 52:47-60 (janeiro) 1959. 15. COOPER, I. S. — Parkinsonism: its Medical and Surgical Therapy. Thomas, Springfield, 1961. 16. COOPER, I. S.; BRAVO, G. — Chemopallidectomy and chemothalamectomy. *J. Neurosurg.* 15:244-250 (maio) 1958. 17. COOPER, I. S.; BRAVO, G. — Implications of a five-year study of 700 basal ganglia operations. *Neurology* 8:701-707 (setembro) 1958. 18. CORDEAU, J.-P. — Microelectrode studies in monkeys with a postural tremor. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 51-62. 19. CRAMER, F. J. — Surgical treatment of syringobulbia and syringopontia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 56:442-453 (outubro) 1956. 20. DAVISON, Ch. — The rôle of the globus pallidus and substantia nigra in the production of rigidity and tremor. A clinico-pathologic study of paralysis agitans. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 21:267-333, 1942. 21. DENNY-BROWN, D. — Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movement. Part I. *Lancet* ii:1099-1105 (19 novembro) 1960. Idem, Part II. *Lancet* ii:1155-1162 (26 novembro) 1960. 22. DENNY-BROWN, D. — The pallidal lesion of parkinsonism. *Int. J. Neurol.* 2:25-33, 1961. 23. ECCLES, J. C. — *The Physiology of the Nerve Cells*. Londres, 1957. Cit. por Symonds¹⁵. 24. FÉNELON, F. — Essais de traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immédiatement sous-striopallidales (anse lenticulaire). *Rev. neurol.* 83:437-440 (novembro) 1950. 25. FOIX, Ch.; THÉVENARD, A. — Les réflexes de posture. *Rev. neurol.* 39:449-468 (maio) 1923. 26. FOLKERTS, J. F.; SPIEGEL, E. A. — Tremor on stimulation of the midbrain tegmentum. *Conf. neurol.* 13:193-202, 1953. 27. GUIOT, G.; BRION, S. — Traitement neurochirurgical des syndromes choréo-athetotique et parkinsonien. *Sem. Hôp. Paris* 28:2095-2099 (2 julho) 1952. 28. GUIOT, G.; BRION, S. — Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale: technique et résultats. *Rev.*

neuroi. 89:578-580 (dezembro) 1953. 29. GUIOT, G.; PECKER, J. — Tractotomie mésoencéphalique antérieure pour tremblement parkinsonien. *Rev. neurol.* 81:387-388 (maio) 1949. 30. HARDY, R. C.; STEVENSON, L. D. — Syringomesencephalia. Report of a case with signs of Parkinson's disease having a syrinx in the substantia nigra. *J. Neuropath.* 16:365-369 (julho) 1957. 31. HASSLER, R. — Die extrapyramidalen Rindensysteme und die zentrale Regelung der Motorik. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 175:233-258, 1956. 32. HASSLER, R. — Motorische und sensible Effekte umschriebener Reizungen und Ausschaltungen im menschlichen Zwischenhirn. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 183:148-171, 1961. 33. HASSLER, R.; RIECHERT, T. — Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* 25:441-447 (20 novembro) 1954. 34. HASSLER, R.; RIECHERT, T.; MUNDINGER, F.; UMBACH, W.; GANGLBERGER, J. A. — Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 83:337-350, 1960. 35. HOEFER, P. F. A.; PUTNAM, T. J. — Action potentials of muscles in rigidity and tremor. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 43:704-725 (abril) 1940. 36. HOLMES, G. — On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain* 27:327-375, 1904. Cit. por Kremer e col.⁴⁷. 37. HORSLEY, V. — Surgery of the central nervous system. *Brit. med. J.* ii:1286-1292, 1890. Cit. por Bucy⁸. 38. HORSLEY, V. — The Lincac lecture on the function of the so-called motor area of the brain. *Brit. med. J.* ii:125-132, 1909. Cit. por Cooper¹⁵. 39. HUFSCHEMIDT, H.-J. — Zur funktionellen Organisation der motorischen Einheiten eines Muskels. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 178:583-613, 1959. 40. HUFSCHEMIDT, H.-J. — Reflektorische Grundlage des Parkinsontremors. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 179:298-308, 1959. 41. HUFSCHEMIDT, H.-J. — Über die Willkürkontraktion des Parkinsonisten. *Neurophysiologische Experimente.* *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 181:37-45, 1960. 42. ISCH, F.; ISCH-TREUSSARD, C. — L'apport de l'électromyographie dans l'analyse des troubles moteurs extra-pyramidaux. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques.* Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 73-90. 43. JENKNER, F. S.; WARD jr., A. A. — Bulbar reticular formation and tremor. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 70:489-502 (outubro) 1953. 44. JUNG, R.; HASSLER, R. — The extrapyramidal motor system. In Field, J.; Magoun, H. W.; Hall, V. E.; *Handbook of Physiology*, section I: Neurophysiology. American Physiological Society, Washington, 2:863-928, 1960. 45. KLEMME, R. M. — Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans and athetosis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 44:926 (outubro) 1940. 46. KLEMME, R. M. — Surgical treatment of dystonia with report of one hundred cases. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 21:596-601, 1942. 47. KREMER, M.; RUSSELL, W. R.; SMYTH, G. E. — A mid-brain syndrome following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 10:49-60, 1947. 48. LEKSELL, L. — A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta chir. scand.* 99:229-233, 1949. 49. MAGOUN, H. W. — Anatomy. In Doshay, J. L.: *Parkinsonism and its Treatment.* Lippincott, Filadélfia, 1954. Cit. por Cooper¹⁵. 50. MARTIN, J. P. — Remarks on the functions of the basal ganglia. *Lancet* i:999-1005 (16 abril) 1959. 51. METTLER, F. A. — The experimental anatomo-physiologic approach to the study of diseases of the basal ganglia. *J. Neuropath.* 14:115-141 (abril) 1955. 52. MEYERS, R. — Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of premotor fibers. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 44:455-457 (agosto) 1940. 53. MEYERS, R. — The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 21:602-665, 1942. 54. MEYERS, R. — The extrapyramidal system: an inquiry into the validity of the concept. *Neurology* 3:627-655, 1953. 55. NARABAYASHI, H.; OKUMA, T.; SHIKIBA, S. — Procaine oil blocking of the globus pallidus. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 75:36-48 (janeiro) 1956. 56. NATHAN, P. W.; SEARS, T. A. — Effects of posterior root section on the activity of some muscles in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23:10-22 (fevereiro) 1960. 57. PAPEZ, J. W. — A summary of fibers connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 21:21-68, 1942. 58. PARKINSON, J. — An Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely, and Jones, Londres, 1817. Reimpresso in Ostheimer, A. J.: An essay on the

shaking palsy, by James Parkinson, M. D., Member of the Royal College of Surgeons, with a bibliographic note thereon. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 7:681-710 (junho) 1922. 59. PETERSON, E. W.; MAGOUN, H. W.; McCULLOCH, W. S.; LINDSLEY, D. B. — Production of postural tremor. *J. Neurophysiol.* 12:371-384 (novembro) 1949. 60. POIRIER, L. J. — Production expérimentale du tremblement postural. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 41-46. 61. POLLOCK, L. J.; DAVIS, L. — Muscle tone in parkinsonian states. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 23:303-319 (fevereiro) 1930. 62. PUTNAM, T. J. — Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 40:1049-1050 (novembro) 1938. 63. RUSHWORTH, G. — Spasticity and rigidity: an experimental study and review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23:99-118 (maio) 1960. 64. RUSHWORTH, G. — The gamma system in parkinsonism. *Int. J. Neurol.* 2:34-50, 1961. 65. SHIMAZU, H.; HONGO, T.; KUBOTA, K.; NARABAYASHI, H. — Rigidity and spasticity in man. *Arch. Neurol. (Chic.)* 6:10-17 (janeiro) 1962. 66. SPIEGEL, E. A.; SZEKELY, G.; BAKER, W. W. — Electrographic study of thalamic impulses to the striatum and pallidum. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 9:291-299 (maio) 1957. 67. SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T. — Anotomy in paralysis agitans. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 71:598-614 (maio) 1954. 68. SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T.; BAIRD III, H. W.; SZEKELY, E. G. — Functional state of basal ganglia in extrapyramidal and convulsive disorders. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 75:167-174 (fevereiro) 1956. 69. SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T.; BAIRD III, H. W.; SZEKELY, E. G. — Physiopathologic observations on the basal ganglia. *Proc. First Int. Congr. Neurol. Sci.* Pergamon Press, Londres, 5:118-121, 1959. 70. SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T.; SZEKELY, E. G.; SPULER, H. — Some recent studies of the strio-pallidum and the thalamus in relation to extrapyramidal disorders. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 255-261. 71. SPULER, H.; SZEKELY, E. G.; SPIEGEL, E. A. — Stimulation of the ventrolateral region of the thalamus. *Arch. Neurol. (Chic.)* 6:208-219 (março) 1962. 72. STAVRAKY, G. W. — Effects of partial denervation on spinal neurones and their possible relation to parkinsonism. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, págs. 63-70. 73. STERN, J.; WARD jr., A. A. — Inhibition of the muscle spindle discharge by ventrolateral thalamus stimulation: its relation to parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chic.)* 3:193-204 (agosto) 1960. 74. STRUPPLER, A.; FLEISHHAUER, K. — Zur Pathophysiologie des Rigors. *Naturwissenschaften* 42:492-493, 1955. Cit. por Isch e Isch-Treussard⁴². 75. SYMONDS, Ch. — Excitation and inhibition in epilepsy. *Brain* 82:133-146 (junho) 1959. 76. TALAIRACH, J.; TOURNOUX, P.; SZIKLA, G.; BONIS, A.; BANCAUD, J. — Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson. Remarques méthodologiques et technique chirurgicale. *Int. J. Neurol.* 2:76-91, 1961. 77. TOLOSA, A.; CANELAS, H. M. — Síndromes do núcleo rubro: a propósito de três casos com etiologia sifilítica, um dos quais associado a mioclonias velofaringolaringeas. *Arq. Neuro-psiquiat. (S. Paulo)* 8:211-226 (setembro) 1950. 78. WALKER, A. E. — Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II: Parkinsonian tremor. *J. nerv. ment. Dis.* 116:766-775 (dezembro) 1952. 79. WALKER, A. E. — Physiological principles and results of neurosurgical interventions in extrapyramidal diseases. I Congr. Int. Sci. Neurol., Première Journée Commune. *Édit. Acta Medica Belgica, Bruxelas*, 1957, p. 118-137. 80. WALSHE, F. M. R. — Observations on the nature of the muscular rigidity of paralysis agitans and on its relationship to tremor. *Brain* 47:159-177 (maio) 1924. 81. WARD jr., A. A. — Efferent functions of the reticular formation. In Jasper, H. H.; Proctor, L. D.; Knighton, R. S.; Noshay, W. C.; Costello, R. T.: *Reticular Formation of the Brain*. Little-Brown, Boston-Toronto, 1958, p. 263-273. 82. WARD jr., A. A. — Physiological mechanisms in parkinsonism. In Bordeleau, J.-M.: *Système Extra-pyramidal et Neuroleptiques*. Éditions Psychiatriques, Montréal, 1961, p. 249-254.

83. WARD jr., A. A.; McCULLOCH, W. S.; MAGOUN, H. W. — Production of an alternating tremor at rest in monkeys. *J. Neurophysiol.* 11:317-330 (julho) 1948.
84. WESTPHAL, C. — Uber eine Art paradoxer Muskelcontraction. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 10:243, 1879-80. Cit. por Denny-Brown².
85. WYCIS, H. T.; SPIEGEL, E. A. — Anotomy for paralysis agitans. *Conf. neurol.* 12:245-246, 1952. Cit. por Spiegel e Wycis⁶.
86. WYCIS, H. T.; SZEKELY, E. G.; SPIEGEL, E. A. — Tremor on stimulation of the midbrain tegmentum after degeneration of the brachium conjunctivum. *J. Neuropath.* 16:79-84 (janeiro) 1957.

Clinica Neurológica — Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo — Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.