

# As bases neuroanatômicas do comportamento: histórico e contribuições recentes

## Neuroanatomical basis of behavior: history and recent contributions

Guilherme Carvalho Ribas<sup>1</sup>

### Resumo

Tendo em vista as mais recentes contribuições, as áreas corticais límbicas - originalmente denominadas em conjunto de grande lobo límbico -, além dos giros do cíngulo e parahipocampal, são constituídas pelas regiões mais posteriores do córtex fronto-orbitário e pelo córtex insular. Em contraposição ao restante do córtex cerebral, que se projeta sobre os gânglios da base (particularmente sobre as porções mais dorsais e mais extensas do striatum, constituídas fundamentalmente pelo núcleo caudado e pelo putame), as áreas corticais límbicas se caracterizam por se projetarem principalmente sobre o hipotálamo e também sobre a porção mais ventral do striatum (principalmente sobre o núcleo accumbens). Uma vez que todo o striatum se projeta para o globo pálido - e este para o tálamo, que se projeta para o córtex cerebral, constituindo-se, assim, circuitos córtico-subcorticiais reentrantes -, tem-se que, enquanto as alças relacionadas com o striatum e o pallidum dorsais são responsáveis por atividades e rotinas motoras, as alças relacionadas com o striatum e o pallidum ventrais caracterizam circuitos córtico-subcorticiais reentrantes e segregados que se relacionam particularmente com funções comportamentais. A amígdala estendida (amígdala centromedial, componente dorsal ou estria terminal, componente ventral e núcleo da estria terminal), por sua vez, também recebe aferências de todas as áreas corticais límbicas, é particularmente modulada pelas áreas corticais pré-frontais e, ao invés de se projetar sobre o striatum, projeta-se diretamente sobre o hipotálamo e o tronco encefálico. Ao receber também conexões diretas do tálamo, a amígdala estendida pode ainda desencadear respostas principalmente autonômicas, de forma inespecífica, porém rápida, através da ativação de centros do tronco encefálico. Os sistemas macro-anatômicos fronto-basais, estriatal-palidal ventral e amígdala estendida, em conjunto com o núcleo basal de Meynert e com o sistema septo-banda diagonal, constituem as principais estruturas e sistemas que possuem conexões com as áreas corticais límbicas e que, em conjunto com estas, atuam sobre o hipotálamo e o tronco encefálico que, por sua vez, geram os componentes autonômicos, endócrinos e somatomotores das experiências emocionais e que regulam as atividades básicas de beber, comer e pertinentes ao comportamento sexual.

**Descritores:** Neuroanatomia; Comportamento; Sistema límbico; Gânglios da base; Córtex cerebral

### Abstract

Considering the most recent contributions, the limbic cortical areas, originally known as the greater limbic lobe, besides the cingulated and the parahippocampal gyri also includes the insula and the posterior orbital cortex. In contrast to the nonlimbic cortical areas that project to the basal ganglia (particularly over the dorsal aspects of the striatum, constituted by the caudate nucleus and by the putamen), the limbic cortical areas are characterized by projecting to the hypothalamus and also to the ventral striatum (particularly to the nucleus accumbens). Once all the striatum projects to the globus pallidus which projects to the thalamus and then to the cortex, generating cortical-subcortical reentrant circuits, while the dorsal striatum and pallidum related cortico-subcortical loops are involved with motor activities, the ventral cortical-striatal-pallidal system is particularly related with behavior functions. The extended amygdala (central medial amygdala, stria terminalis or dorsal component, ventral component, and bed nucleus of stria terminalis) receives inputs primarily from the limbic cortical areas, is particularly modulated by the prefrontal cortex, and receives also direct connections from the thalamus that enables the amygdala to generate nonspecific and quick responses through its projections to the hypothalamus and to the brainstem. The ventral striatal-pallidal and the extended amygdala are then two basal forebrain macro-anatomical systems, that together with the basal nucleus of Meynert and with the septal-diagonal band system, constitute the main structures that are particularly connected with the limbic cortical areas, and that altogether project to the hypothalamus and to the brainstem which give rise to the autonomic, endocrine and somatosensory components of the emotional experiences, and that regulate the basic activities of drinking, eating, and related to the sexual behavior.

**Descriptors:** Neuroanatomy; Behavior; Limbic system; Basal ganglia; Cerebral cortex

<sup>1</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Financiamento: Inexistente  
Conflito de interesses: Inexistente  
Submetido: 19 Maio 2006  
Aceito: 12 Setembro 2006

### Correspondência

Guilherme Carvalho Ribas  
Rua Prof. Eduardo Monteiro, 567  
05614-120 São Paulo, SP, Brasil  
Fax: (55 11) 3744-5063 / 3747-3508  
E-mail: guilherme@ribas.med.br

## Introdução

Dentro do recente desenvolvimento das neurociências em geral, a disponibilidade de exames de neuroimagem morfológica e funcional - entre os quais se destacam as imagens de ressonância magnética atualmente usuais na prática médica -, tornou-se possível a avaliação mais pormenorizada das estruturas encefálicas também de pacientes psiquiátricos, tanto em relação à pesquisa quanto ao nível assistencial.

A compreensão dos avanços nos diversos campos abrangidos pelas neurociências e a própria interpretação dos exames de ressonância magnética do encéfalo atualmente rotineiros passaram, evidentemente, a requerer um maior conhecimento neuroanatômico, que no caso da psiquiatria e das suas áreas afins diz respeito às estruturas neurais relacionadas com o comportamento.

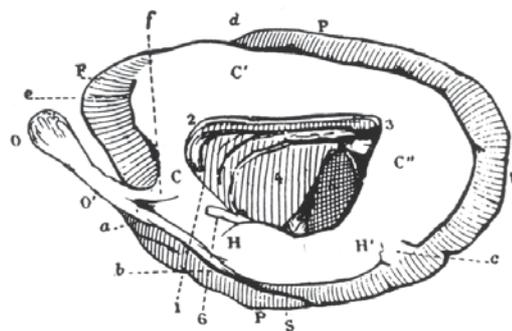
O presente artigo de revisão trata dos aspectos anatômicos dessas estruturas, destacando particularmente as suas relações topográficas e as suas principais conexões. O texto que segue tem, portanto, como objetivo fundamental, contribuir para a compreensão das organizações anatômicas e funcionais básicas das principais estruturas encefálicas relacionadas com o comportamento humano.

## O lobo límbico e o sistema límbico

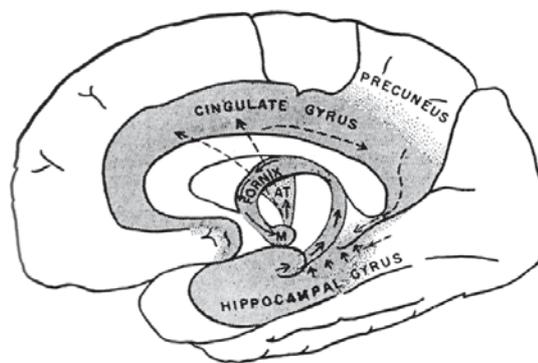
Ao estudar a anatomia comparada dos sulcos e giros dos cérebros de mamíferos, Paul Broca, em 1877,<sup>1</sup> descreveu o “grande lobo límbico” como sendo constituído pelos giros do cíngulo e parahipocampal, e a “fissura límbica” como sendo constituída pelos sulcos atualmente denominados sulco do cíngulo, sulco subparietal e sulco colateral,<sup>2</sup> tendo adotado o termo límbico em função do seu significado (do latim “*Limbus*”: orla, anel, em torno de),<sup>3-4</sup> uma vez que essas estruturas, presentes em todos os mamíferos, se situam em torno do topo do tronco encefálico (Figura 1A).

James Papez, em 1937,<sup>5-6</sup> propôs que o circuito constituído pelo giro do cíngulo-giro parahipocampal-hipocampo-fórnix-corpo mamilar-núcleos anteriores do tálamo-giro do cíngulo se constituísse no circuito básico das emoções, hipótese que veio a ser ampliada por Paul MacLean, em 1949,<sup>7</sup> ao propor o conceito de cérebro visceral. Com essa proposição, MacLean defendia a idéia de que o cérebro visceral, constituído pelo rinencéfalo\* (estruturas e áreas olfatórias e paraolfatórias, giro do cíngulo, giro parahipocampal e hipocampo),<sup>9</sup> fosse comum a todos os mamíferos e responsável pelas funções básicas de comer, beber e de se reproduzir (Figura 1B). Inicialmente, MacLean, assim como Papez, não reconheceu a contribuição prévia de Broca. Mas, em suas publicações subsequentes, adotou o termo proposto pelo autor francês e criou o conceito de sistema límbico.<sup>10-12</sup> (Figura 1C).

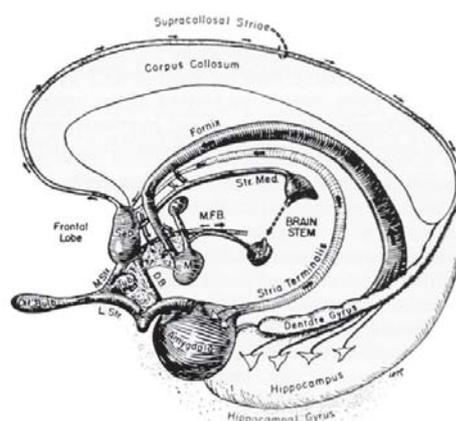
Apesar de haver consenso entre os diversos autores de que o sistema límbico tenha como estruturas principais os giros corticais, os núcleos de substância cinzenta e tratos de substância branca dispostos nas superfícies mediais de ambos os hemisférios e em torno de III ventrículo (Figura 2) - que, funcionalmente, se relacionam com os instintos, emoções e memória, e através do hipotálamo, com a manutenção da homeostase -, existem divergências quanto à sua própria conceituação e quanto à inclusão de certas estruturas na sua composição, como o lobo olfatório e o próprio hipotálamo.<sup>8,13-23</sup>



A



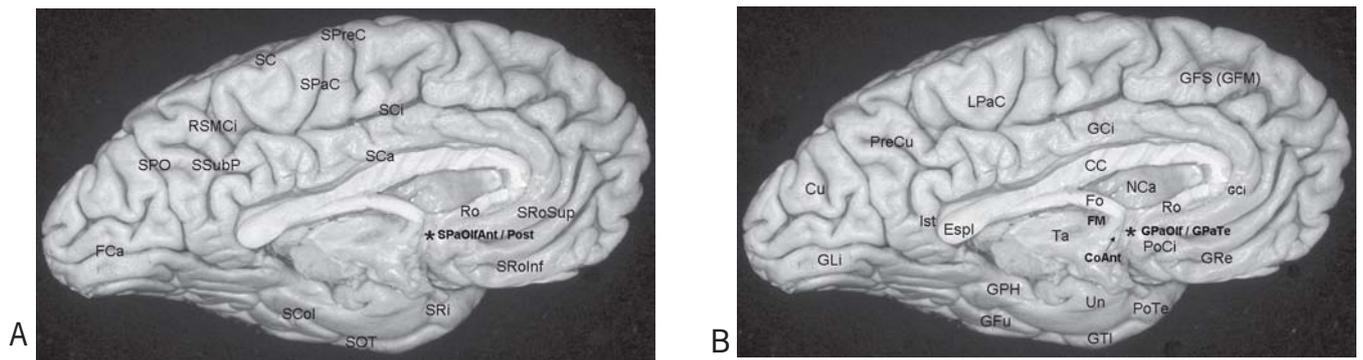
B



C

**Figura 1 – A evolução do conceito de sistema límbico. A)** “O grande lobo límbico” de Broca.<sup>1</sup> **B)** “O cérebro visceral” de MacLean.<sup>7</sup> **C)** As estruturas subcorticais rinencefálicas de MacLean, denominadas, em conjunto, de sistema límbico.<sup>7</sup>

\* O termo rinencéfalo dizia respeito ao conjunto de estruturas olfativas e límbicas, uma vez que se acreditava que estas últimas constituíam apenas centros de integração da função olfativa. Hoje não deve mais ser utilizado.<sup>8</sup>



**Figura 2 – Sulcos e giros da face medial e da porção têmporo-occipital da face inferior do cérebro.** Os sulcos das faces medial e inferior do cérebro **A)** delimitam os seus giros, **B)** compondo um anel giral mais interno, o giro do cíngulo (GCI) se continua com o giro parahipocampal (GPH), constituindo um verdadeiro giro límbico<sup>1</sup> disposto em torno do corpo caloso (CC) e do tálamo (Ta). O giro parahipocampal (GPH) se continua com o giro do cíngulo (GCI) através do istmo (Ist), que se dispõe posteriormente ao esplênio do corpo caloso (Espl), e possui também evidentes conexões ou continuidades com o giro do pré-cúneo (PreCu) e com o giro lingual (GLi). O sulco do cíngulo (SCi), o sulco subparietal (SSuBP) e o sulco colateral (SCol), em conjunto, constituem a fissura límbica,<sup>1</sup> que separa o anel giral interno de um anel giral externo composto pelo giro frontal superior (GFS) ou medial (GFM), lóbulo paracentral (LPAc), giro do pré-cúneo (PreCu), giro do cúneo (Cu), giro lingual (GLi), giro fusiforme (GFu) e pelo giro temporal inferior (GTI) que, por sua vez, se continuam com os giros da face súpero-lateral do cérebro, ao longo das suas margens superior e infero-lateral. O sulco do cíngulo (SCi) separa o giro do cíngulo (GCI) do giro frontal superior (GFS) ou medial (GFM), e os seus ramos - sulco paracentral (SPaC) e ramo marginal ascendente (RMSCi) - delimitam anterior e posteriormente o lóbulo paracentral (LPAc). O sulco parieto-occipital (SPO), que separa os giros do pré-cúneo e do cúneo, emerge do ponto aproximadamente médio da fissura calcarina (FCa); enquanto a metade distal da fissura calcarina (FCa) separa o cúneo (Cu) do giro lingual (GLi), a sua metade proximal separa o giro lingual (GLi) do pré-cúneo (PreCu) e do istmo do cíngulo (Ist). O sulco colateral (SCol) separa o giro parahipocampal (GPH) do giro fusiforme (GFu) e pode ser contínuo ou distinto do sulco occipito-temporal (SOT) que separa o giro parahipocampal (GPH) do giro temporal inferior (GTI) e do sulco rinal (SRi) - que separa o unco do giro parahipocampal (Un) do restante do pólo temporal (PoTe). Na região subcalosa, sob o rostro do corpo caloso (Ro), dispõem-se verticalmente, imediatamente à frente da comissura anterior (ComAnt), os giros paraolfatório (GPaOlf) e paraterminal (GPaTe), delimitados pelos sulcos paraolfatórios anterior (SPaOlfAnt) e posterior (SPaOlfPost). Anteriormente a estes, dispõe-se o pólo do cíngulo (PoCi), constituído por uma prega de conexão entre o giro do cíngulo (GCI) e o giro reto (GRe), que contorna a porção mais posterior do sulco rostral superior (SRoSup) que, por sua vez, separa esses dois giros. O giro reto (GRe) é constituído pela extensão basal do giro frontal superior (GFS) ou medial (GFM) e abriga no seu interior o sulco rostral inferior (SRoInf). CC: corpo caloso; ComAnt: comissura anterior; Cu: giro do cúneo; Espl: esplênio do corpo caloso; FCa: fissura calcarina; FM: forame interventricular de Monro; Fo: fórnix; GCI: giro do cíngulo; GFM: giro frontal medial; GFS: giro frontal superior; GFu: giro fusiforme; GLi: giro lingual; GPH: giro parahipocampal; GPaTe: giro paraterminal; GRe: giro reto; GTI: giro temporal inferior; GPaOlf: giro paraolfatório; Illv: terceiro ventrículo; Ist: istmo do cíngulo; LPAc: lóbulo paracentral; NCa: núcleo caudado; PoCi: pólo do cíngulo; PoTe: pólo temporal; PreCu: pré-cúneo; RMSCi: ramo marginal ascendente; Ro: rostro do caloso; SC: sulco central; SCa: sulco caloso; SCi: sulco do cíngulo; SCol: sulco colateral; SOT: sulco occipito-temporal; SPaC: sulco paracentral; SPaOlfAnt: sulco paraolfatório anterior; SPaOlfPost: sulco paraolfatório posterior; SPO: sulco parieto-occipital; SRi: sulco rinal; SRoInf: sulco rostral inferior; SRoSup: sulco rostral superior; SSuBP: sulco subparietal; Ta: tálamo; Un: unco do giro parahipocampal; VL: ventrículo lateral.

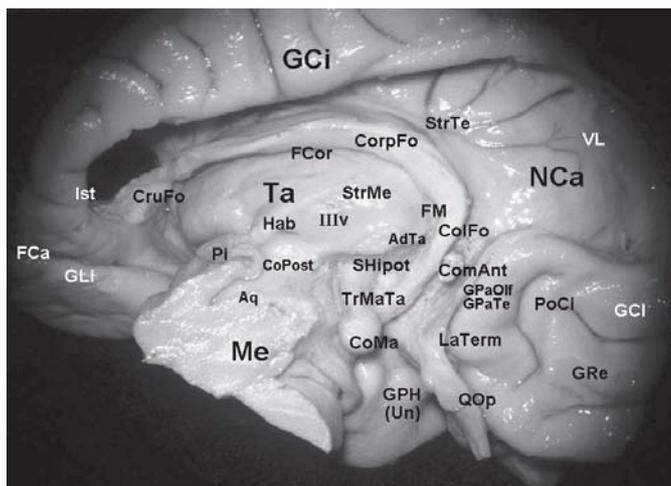
Os lobos olfatórios são constituídos pelos bulbos olfatórios, que recebem informações dos receptores olfativos pelas suas fibras eferentes e pelas áreas cerebrais diretamente atingidas por estas terminações. Os bulbos olfatórios são estruturas pares que filogenética e embriologicamente são extensões rostrais de ambas as massas telencefálicas, e já possuem uma estrutura laminar do tipo cortical. As projeções eferentes dos bulbos olfatórios formam os tratos olfatórios medial e lateral que se dirigem ao tubérculo olfatório que, nos seres humanos, corresponde à substância perfurada anterior. Apenas a sua porção anterior possui conexões olfativas, uma vez que a sua porção posterior já se relaciona com os núcleos hipotalâmicos. A área olfatória lateral que recebe estas terminações é denominada córtex piriforme e corresponde ao único centro cortical com função olfatória específica; posteriormente a ela se situa o chamado córtex entorinal, não relacionado com a olfação, porém muito desenvolvido no homem. Da área olfatória lateral emergem aferências que se dirigem a centros diencefálicos e para o complexo amigdalóide.<sup>8,13,16</sup>

Do ponto de vista morfológico, as estruturas que compõem o sistema límbico se caracterizam como uma série de curvas em forma de “C”, que têm como centro o tálamo e o hipotálamo

em cada hemisfério (Figura 3). Entre estas, para Nieuwenhuys et al., destacam-se cinco curvas em “C” que, de medial para lateral, são assim constituídas:<sup>21</sup>

- 1) Giro do cíngulo e giro parahipocampal;
- 2) Estria medular do tálamo-núcleos habenulares-trato habênulo-interpeduncular;
- 3) Amígdala centromedial, o seu componente dorsal ou supracapsular que caracteriza a estria terminal e o seu componente ventral sublentiforme, que se dirigem ao núcleo da estria terminal topograficamente disposto sob a cabeça do núcleo caudado e que, em conjunto, compõem a chamada amígdala estendida;<sup>24-25</sup>
- 4) Fímbria, crura, corpo e pilar do fórnix, que conectam o hipocampo ao corpo mamilar; e
- 5) Hipocampo e estrias longitudinais (*induseum griseum*) que, por meio da fasciola cinérea (giros fasciolares, giros subesplênicos, giro de Andrea Retzius), posteriormente, e do rudimento hipocampal, anteriormente, conectam o hipocampo com o giro paraterminal.

A publicação denominada Terminologia Anatômica Internacional, editada em 1998 e que substituiu a antiga *Nomina Anatomica*, introduziu o lobo límbico como um dos lobos ce-



**Figura 3 – Visão das estruturas límbicas mesiais com a remoção do corpo caloso.** As estruturas límbicas se dispõem circularmente em torno do tálamo, com as áreas corticais em topografia extra-ventricular e com as demais estruturas intimamente relacionadas com as paredes do ventrículo lateral (VL) e o III ventrículo (IIIv). O giro do cíngulo (GCI) se dispõe superiormente ao corpo caloso, que foi removido nesta preparação, e continua póstero-inferiormente com o giro parahipocampal (GPH) através do istmo do giro do cíngulo (Ist). A porção mais anterior da fissura calcarina (FCa), que separa o istmo do giro do cíngulo (GCI) do giro lingual (GLI), delimita a transição entre o istmo (Ist) e o giro parahipocampal (GPH). As proeminências do unco do giro parahipocampal (Un) são constituídas pelos giros semilunar e ambiens, separados pelo sulco semilunar. Na região subcalosa anterior, o giro paraolfatório (GPaOlf) e o giro paraterminal (GPaTe), situados anteriormente à comissura anterior (ComAnt), abrigam os núcleos septais e, anteriormente a estes, dispõe-se o pólo do cíngulo (PoCi) - que corresponde a uma prega de conexão sistematicamente existente entre o giro do cíngulo (GCI) e o giro reto (GRe). O núcleo caudado (NCa) se dispõe em forma de C em torno do tálamo (Ta), com a sua cauda terminando infero-anteriormente adjacentermente à amígdala. A estria terminal (StrTe) se dispõe circularmente entre o núcleo caudado (NCa) e o tálamo (Ta), e termina anteriormente no núcleo da estria terminal que se situa na base da cabeça do núcleo caudado (NCa). O fórnix - constituído pela sua fimbria (aquí não visualizada), crura (CruFo), corpo (CorpFo) e coluna (ColFo) - dispõe-se em torno do tálamo (Ta) mais internamente e se projeta no corpo mamilar (CoMa) ipsilateral. A fissura coriáidea (FCor) corresponde à fissura existente entre o fórnix e o tálamo (Ta), com o forame interventricular de Monro (FM) correspondendo a uma ampliação da fissura coriáidea (FCor) decorrente do destacamento da coluna do fórnix (ColFo), que então penetra no hipotálamo (aquí dissecada internamente ao hipotálamo) em direção ao corpo mamilar (CoMa). O sulco hipotalâmico (SHipot), que se dispõe entre o forame de Monro (FM) e o aqueduto cerebral (Aq), delimita a transição entre o tálamo (Ta) e o hipotálamo, e o trato mamiló-talâmico (aquí dissecado internamente ao hipotálamo) conecta o corpo mamilar (CoMa) com os núcleos talâmicos anteriores. A comissura posterior (CoPost) corresponde ao bordo superior da abertura do aqueduto (Aq) do mesencéfalo (Me) e a aderência inter-talâmica (AdTa) une os dois tálamos. A estria medular (StrMed), que se destaca na parede talâmica do III ventrículo (IIIv), conecta núcleos talâmicos e hipotalâmicos com a habênula (Hab). A glândula pineal (Pi), já posterior ao III ventrículo (IIIv), se prende à comissura que une as duas habênulas através de um braço superior, e à comissura posterior (CoPost)

através de um braço inferior; entre esses dois braços, dispõe-se o recesso pineal do III ventrículo (IIIv). Entre a comissura anterior (ComAnt) e o quiasma óptico (QOp) se dispõe a lâmina terminal (LaTerm), que constitui a parede anterior do III ventrículo (IIIv).

*AdTa: aderência inter-talâmica; Aq: aqueduto; ColFo: coluna do fórnix; CoMa: corpo mamilar; ComAnt: comissura anterior; CoPost: comissura posterior; CorpFo: corpo do fórnix; CruFo: crura do fórnix; FCa: fissura calcarina; FCor: fissura coriáidea; FM: forame de Monro; GCI: giro do cíngulo; GLI: giro lingual; GPaOlf: giro paraolfatório; GPaTe: giro paraterminal; GPH: giro parahipocampal; GRe: giro reto; Hab: habênula; IIIv: III ventrículo; Ist: istmo do giro do cíngulo; LaTerm: lâmina terminal; Me: mesencéfalo; NCa: núcleo caudado; Pi: glândula pineal; PoCi: pólo do cíngulo; QOp: quiasma óptico; SHipot: sulco hipotalâmico; StrMed: estria medular; StrTe: estria terminal; Ta: tálamo; Un: unco do giro parahipocampal; VL: ventrículo lateral.*

rebrais, descrevendo-o como sendo constituído pelos giros do cíngulo e parahipocampal, portanto considerando nessa concepção apenas as principais estruturas corticais que participam da composição do sistema límbico (Figura 2).<sup>28-27</sup>

Os núcleos septais e o sistema septo-banda diagonal

Imediatamente à frente da lâmina terminal, que constitui a parede anterior do III ventrículo, se dispõem os pequenos giros paraterminal e paraolfatórios anterior e posterior, separados pelos sulcos paraolfatórios posterior e anterior, e que abrigam os núcleos septais (Figuras 2, 3 e 5). Estes três pequenos giros constituem a chamada área paraolfatória de Broca,<sup>9</sup> que se situa sob o também pequeno giro subcaloso disposto sob o rostro do corpo caloso e que se continua anteriormente com o giro do cíngulo.<sup>9</sup> A área de convergência da porção mais basal do giro do cíngulo com o giro reto foi denominada por Yasargil de pólo do cíngulo.<sup>28</sup>

A área septal constituída pelos núcleos septais se situa imediatamente à frente da comissura anterior e é também denominada *septum verum* (ou verdadeiro) e septo pré-comissural,<sup>8,13,16</sup> em contraposição ao septo pelúcido que não abriga células neuronais e que se situa posteriormente à comissura anterior.

Os núcleos septais recebem aferências principalmente do hipocampo e do subículo do giro parahipocampal por meio do *indusium griseum*<sup>†</sup> e da porção pré-comissural do fórnix<sup>‡</sup>. As suas eferências se dirigem de volta ao hipocampo por meio do próprio fórnix, ao hipotálamo, ao mesencéfalo por meio do fascículo prosencefálico medial, e através da estria medular do tálamo à habênula que, por sua vez, projeta-se sobre o mesencéfalo.<sup>8,13,16,19</sup> Funcionalmente, os núcleos septais, portanto, conectam estruturas límbicas ao hipotálamo e ao tronco encefálico, principalmente por meio da formação hipocampal. Clinicamente, a chamada síndrome septal, decorrente da sua lesão, se caracteriza por reações exageradas a estímulos ambientais com conseqüentes alterações comportamentais, principalmente relacionadas com o comer, o beber, episódios de raiva e distúrbios da esfera sexual.

Os núcleos septais se continuam anteriormente com neurônios da banda diagonal, caracterizando o chamado sistema septo-banda diagonal e, lateralmente, são adjacentes ao

<sup>†</sup> Enquanto o fórnix, situado sob o corpo caloso, constitui a principal extensão do hipocampo, o indúcio cinzento, constituído pelas estrias longitudinais medial e lateral, corresponde a uma extensão do hipocampo disposta sobre o corpo caloso e que termina no giro paraterminal que abriga núcleos septais.<sup>8,13,16,19</sup>

<sup>‡</sup> Ao atingir a comissura anterior, o pilar ou coluna do fórnix se bifurca em um maior contingente de fibras pós-comissurais que se destinam ao corpo mamilar ipsilateral e em um menor contingente de fibras pré-comissurais que se destinam aos núcleos septais do giro paraterminal.<sup>8,13,16</sup>

núcleo basal de Meynert, já situado na região do *striatum* ventral, constituindo um verdadeiro *contium* de neurônios colinérgicos fronto-basais.<sup>15,19</sup> Morfologicamente, a banda diagonal de Broca conecta a região septal com a região do *striatum* ventral que, por sua vez, se continua lateralmente com o complexo amigdalóide.

#### O sistema estriato-palidal ventral

Do ponto de vista funcional, um dos princípios básicos da conceituação do sistema límbico é dado pelo fato de que as suas estruturas se projetam no hipotálamo e não nos gânglios da base como o restante do córtex cerebral.<sup>15-16</sup> No entanto, a demonstração de que a porção mais anterior e basal do *striatum* (núcleo *accumbens* e áreas estriatais do tubérculo olfatório) recebe projeções do córtex olfatório e do hipocampo (alocórtex), e também dos córtices entorinal, insular, do giro do cíngulo, órbito-medial e do pólo temporal (mesocórtex), e dada a projeção do núcleo *accumbens* para as porções mais anteriores do globo pálido, permitiram com que Heimer e van Hoesen acrescentassem as regiões posteriores do córtex orbitário e a ínsula ao conceito de “grande lobo límbico”<sup>17,29</sup> e que vários autores viessem a conceituar o *striatum* ventral e o *pallidum* ventral como regiões dos gânglios da base que abrigam o sistema córtico-estriato-palidal ventral, distinto do clássico sistema córtico-estriato-palidal dorsal relacionado com atividades motoras, e com particulares implicações neuropsiquiátricas.<sup>15,17,30</sup> Funcionalmente, enquanto o sistema caudal ou dorsal é composto pelas conexões superfície cortical neocortical-*striatum* dorsal-*pallidum* dorsal-núcleos talâmicos ventro-laterais-córtex motor, o sistema ventral é composto pelas conexões córtices alo e mesocorticais do grande lobo límbico-*striatum* ventral-*pallidum* ventral-núcleos talâmicos dorso-mediais-córtices pré-frontal e da porção anterior do giro do cíngulo (Figura 4A).<sup>15</sup>

É interessante ressaltar que, enquanto o *striatum* recebe projeções de toda a extensão cortical, o globo pálido se projeta predominantemente para as áreas corticais anteriores,<sup>13,15,19</sup> podendo, no entanto, também influenciar outros processos perceptivos através da sua interação com áreas corticais mais posteriores. A recente descrição de conexões anatômicas da substância negra com o córtex ínfero-temporal sugere que os gânglios da base também participam de funções visuais de reconhecimento e de discriminação de objetos por meio das vias pálido-nigrais, dadas estas conhecidas propriedades dessa área cortical.<sup>31</sup>

Topograficamente, apesar de não haver uma delimitação clara entre as suas porções ventrais e dorsais, o *striatum* e o *pallidum* ventrais se situam na base frontal fundamentalmente entre a substância perfurada anterior e a comissura anterior (Figura 4B). O *striatum* ventral se caracteriza como sendo a área que abriga o núcleo *accumbens* e as porções mais mediais e ventrais do putame e da cabeça do núcleo caudado,<sup>29-30,32</sup> sendo que o núcleo *accumbens* topograficamente se superpõe à porção do *striatum* em que o putame e a cabeça do caudado se encontram unidas sob o braço anterior da cápsula interna.<sup>19</sup> O *pallidum* ventral corresponde ao território anteriormente incluído na *substantia innominata* de Reichert e se situa adjacientemente ao núcleo basal de Meynert e ao fascículo prosencefálico medial.<sup>9,15</sup>

Superiormente, o *striatum* e o *pallidum* ventrais são, portanto, como que cobertos pelo braço anterior da cápsula interna, que abriga justamente as fibras que carregam as suas projeções para os córtices pré-frontal e cíngulo anterior.<sup>29,32</sup> Medialmente ao *striatum* e *pallidum* ventrais se dispõe a por-

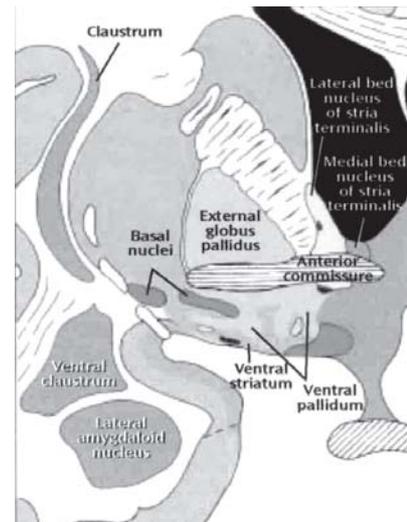


Figura 4A - Esquema artístico do sistema estriato-palidal ventral

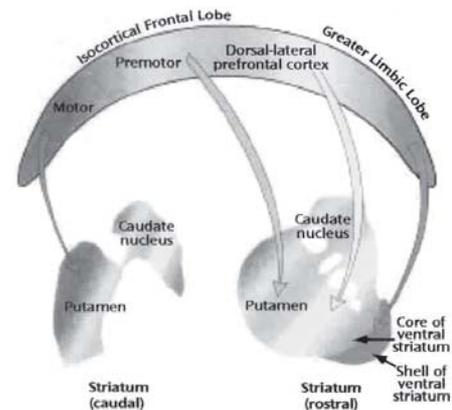


Figura 4B - Projeções córtico-estriatais segundo Heimer, 2003<sup>15</sup> (reproduzido com a permissão do autor)

ção do hipotálamo que forma a parte inferior da parede ipsolateral do III ventrículo (Figura 5).

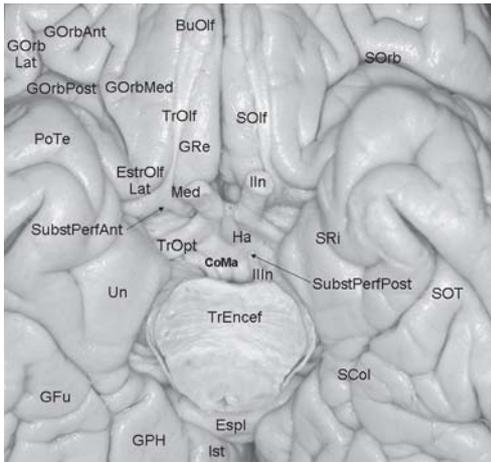
#### O núcleo basal de Meynert

O núcleo basal de Meynert é constituído por agregados neuronais colinérgicos que se dispõem desde a região septal-banda diagonal da porção fronto-basal mais rostral até a porção mais caudal do globo pálido.<sup>8,15-16</sup> Dada a sua topografia, na literatura o termo “núcleo basal de Meynert” por vezes é utilizado como sinônimo de substância inominada e também é denominado de núcleo da substância inominada.<sup>15</sup>

O núcleo basal de Meynert recebe as suas aferências principalmente também das áreas corticais que compõem o grande lobo límbico e se projeta difusamente sobre o córtex cerebral. Funcionalmente, se relaciona com mecanismos de vigília e de atenção.<sup>15-16</sup>

#### A amígdala estendida

O corpo amigdalóide, ou amígdala, se localiza no interior da metade anterior do unco do giro parahipocampal, imediatamente anterior à cabeça do hipocampo que ocupa a sua metade posterior e, portanto, constitui a parede anterior do

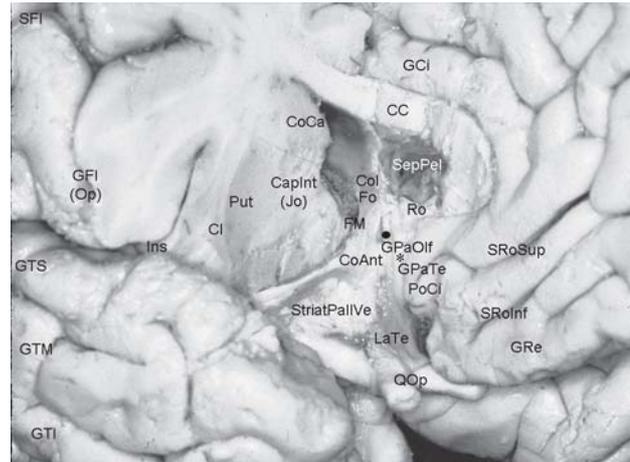


**Figura 5A** - Sulcos e giros da porção frontotemporal da face inferior do cérebro e substâncias perfuradas anterior e posterior: na superfície fronto-orbitária, os giros orbitários anterior (GOrbAnt), posterior (GOrbPost), lateral (GOrbLat) e medial (GOrbMed) são separados pelo sulco orbitário (SOrb), que apresenta a forma de um H. Enquanto o giro orbitário lateral (GOrbLat) é lateralmente contínuo com a parte orbitária do giro frontal inferior (não visualizado nesta dissecação), a união dos giros orbitários posterior (GOrbPost) e medial (GOrbMed) caracteriza o lóbulo orbitário pósteromedial (LOrbPostMed), disposto anteriormente à estria olfatória lateral (StrOlfLat). O bulbo (BuOlf) e trato (TrOlf) olfatórios se dispõem sobre o sulco olfatório (SOlf), que separa o giro orbitário medial (GOrbMed) do giro reto (GRe). No aspecto mais anterior da superfície temporo-basal, o sulco rinal (SRI) separa o unco (Un) do pólo temporal (PoTe), o sulco colateral (SCol) separa o giro parahipocampal (GPH) do giro fusiforme (GFu) e o sulco occipitotemporal (SOT) separa este último do giro temporal inferior. A área cortical fronto-basal, denominada substância perfurada anterior (SubstPerfAnt) tem como limites anteriores as estrias olfatórias lateral (StrOlfLat) e medial (StrOlfMed), como limite lateral o limen da ínsula (não visualizado nesta dissecação), como limite medial a fissura inter-hemisférica (FIH) e como limite posterior o trato óptico (TrOpt). Posteriormente a este último, dispõe-se a substância perfurada posterior (SubstPerfPost), que adentra a fossa interpeduncular.

*BuOlf*: bulbo olfatório; *CoMa*: corpo mamilar; *Espl*: esplênio do caloso; *FIH*: fissura inter-hemisférica; *GFu*: giro fusiforme; *GOrbAnt*: giro orbitário anterior; *GOrbLat*: giro orbitário lateral; *GOrbMed*: giro orbitário medial; *GOrbPost*: giro orbitário posterior; *GPH*: giro parahipocampal; *GRe*: giro reto; *Ha*: haste hipofisária; *IIn*: nervo óptico; *IIn*: nervo oculomotor; *Ist*: istmo do giro do cíngulo; *LOrbPostMed*: lóbulo orbitário pósteromedial; *PoTe*: pólo temporal; *SCol*: sulco colateral; *SOlf*: sulco olfatório; *SOrb*: sulco orbitário; *SOT*: sulco occipitotemporal; *SRI*: sulco rinal; *StrOlfLat*: estria olfatória lateral; *StrOlfMed*: estria olfatória medial; *SubstPerfAnt*: substância perfurada anterior; *SubstPerfPost*: substância perfurada posterior; *TrEnc*: tronco encefálico (ponte); *TrOlf*: trato olfatório; *TrOpt*: trato óptico; *Un*: unco.

corno temporal.<sup>33</sup> Superiormente, a amígdala se continua com a base do globo pálido, de forma que em um corte coronal o núcleo lenticular e a amígdala compõem a conformação de um "8" ou de uma ampulheta.<sup>33-35</sup>

O corpo amigdalóide é composto pelas suas diferentes partes basolateral, olfatória e centromedial. A parte basolateral é muito semelhante ao córtex, recebe as suas aferências do córtex cerebral e de núcleos talâmicos polimodais e, como o córtex, se projeta para o *striatum* ventral e para o tálamo. A pequena parte olfatória, adjacente ao córtex olfatório temporal, daí recebe as suas

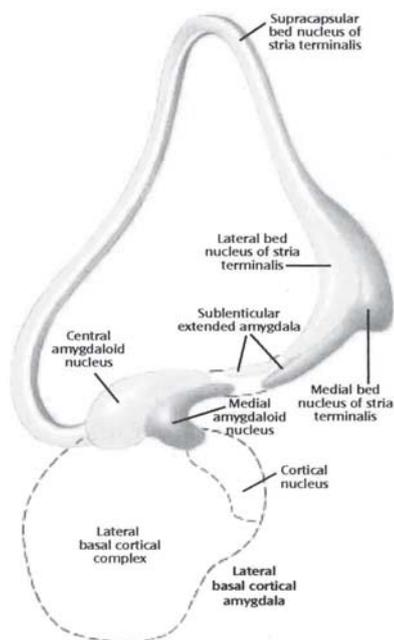


**Figura 5B** - A região estriatal-palidal ventral e a região septal. A região estriatal-palidal ventral (*StriatPallVe*), apesar de ser topograficamente mal delimitada dadas as suas continuidades com as estruturas adjacentes, corresponde basicamente à região fronto-basal, que tem como parede anterior a substância perfurada anterior (removida nesta dissecação) e como parede posterior a comissura anterior (*ComAnt*), e que se situa ântero-lateralmente ao hipotálamo e sob a cabeça do núcleo caudado e as fibras do ramo ou braço anterior da cápsula interna (estruturas removidas nesta dissecação), e lateralmente à região septal ou subcalosa anterior (ilustrada apenas no hemisfério esquerdo desta dissecação). A região septal se caracteriza pelos giros paraolfatório (*GPaOlf*) e paraterminal (*GPaTe*), que abrigam os núcleos septais; situa-se posteriormente ao pólo do cíngulo (*PoCi*), que corresponde à prega de conexão existente entre a porção mais anterior e basal do giro do cíngulo e a porção pósterosuperior do giro reto (*GRe*), que se dispõem em torno do segmento mais posterior do sulco rostral superior (*SROSup*).

*CapInt(Jo)*: joelho da cápsula interna; *CC*: corpo caloso; *Cl*: clausuro; *CoCa*: corpo do núcleo caudado; *ColFo*: coluna do fórnix; *ComAnt*: comissura anterior; *FM*: forame interventricular de Monro; *GCI*: giro do cíngulo; *GFI(Op)*: parte opercular do giro frontal inferior; *GPaOlf*: giro paraolfatório; *GPaTe*: giro paraterminal; *GRe*: giro reto; *GTI*: giro temporal inferior; *GTM*: giro temporal médio; *GTS*: giro temporal superior; *LaTe*: lâmina terminal; *PoCi*: pólo do cíngulo; *Put*: putame; *QOp*: quiasma óptico; *Ro*: rostro do corpo caloso; *SROInf*: sulco rostral inferior; *SROSup*: sulco rostral superior; *StriatPallVe*: região estriatal-palidal ventral.

aferências e se projeta principalmente para a parte centromedial da própria amígdala e para o hipotálamo. A parte centromedial, por sua vez, recebe aferências da formação hipocampal, da ínsula, do córtex orbitofrontal e de núcleos talâmicos da linha média (mais particularmente relacionados com informações interoceptivas), e se projeta sobre o hipotálamo e tronco encefálico.<sup>16</sup>

Johnston, em 1923,<sup>36</sup> demonstrou que a porção centromedial da amígdala se estende posteriormente por meio de colunas de células neuronais dispostas ao longo da estria terminal até o núcleo da estria terminal (*bed nucleus of stria terminalis*), que se localiza na porção posterior do *striatum* e *pallidum* ventrais,<sup>16</sup> em topografia imediatamente inferior à cabeça do núcleo caudado. Em complementação a essa extensão dorsal, de Olmos, em 1972,<sup>24-25</sup> demonstrou existir também uma extensão ou componente ventral da porção centromedial da amígdala, disposta sob o núcleo lentiforme e posteriormente ao sistema estriado-palidal ventral, e que também termina no núcleo da estria terminal. Dada a disposição semicircular da estria terminal, disposta entre o núcleo



**Figura 6 – O conceito de amígdala estendida segundo Olmos, 2003,<sup>24</sup> e Olmos e Heimer, 1999<sup>25</sup> (reproduzido com a permissão do autor)**

caudado e o tálamo, e a disposição ântero-basal do componente ventral, a amígdala centromedial passou a ser definida como um verdadeiro *continuum* em forma de um anel disposto em torno da cápsula interna e do tálamo, e denominada de amígdala estendida.<sup>15-16,25</sup>

A amígdala estendida é, portanto, formada pela amígdala centromedial, pelo núcleo da estria terminal, e pelos corredores celulares dorsal (componente supracapsular, estria terminal) e ventral (componente sublentiforme) que nele terminam (Figura 6). Assim como o *striatum* ventral, a amígdala estendida recebe aferências principalmente das áreas não-isocorticais do grande lobo límbico, incluindo a amígdala basolateral, e se projeta basicamente sobre o hipotálamo.<sup>15</sup>

Quanto ao papel relevante da amígdala em relação às emoções e ao comportamento, é importante ressaltar que a sua parte centromedial não se projeta para o *striatum*, e sim, para o hipotálamo e o tronco encefálico. Através dessas eferências, toda a amígdala estendida exerce as suas influências sobre as áreas neurais que geram os componentes autonômicos, endócrinos e somatomotores das experiências emocionais, que regulam as atividades básicas de beber, comer e pertinentes ao comportamento sexual.

A íntima relação topográfica e funcional do corpo amigdalóide com o hipocampo<sup>8,16,21,37</sup> vincula o processo de armazenamento de memórias com os seus respectivos coloridos emocionais, e as suas relações com o córtex cerebral permitem a atuação em particular do córtex pré-frontal sobre o complexo amigdalóide. Ao coordenar as diferentes informações sensitivas e sensoriais projetadas pelos tálamos sobre as diferentes áreas neocorticais, o córtex pré-frontal constitui o principal centro de organização e de planejamento de ações, inclusive emocionais. As áreas corticais pré-frontais, portanto, orquestram as reações emocionais, exercendo uma intensa atividade modulatória sobre a amígdala.<sup>15-17,38-39</sup>

Paralelamente às conhecidas projeções das eferências sen-

sitivas e sensoriais do tálamo sobre o córtex - que então viabilizam a identificação do estímulo em questão e que orquestram uma reação elaborada, “pensada”, como resposta -, LeDoux et al.<sup>38-40</sup> descreveram que o tálamo também projeta as aferências sensoriais sobre a amígdala que, então, atua diretamente sobre o tronco encefálico. Esta via mais direta acarreta, portanto, respostas inespecíficas, mais rápidas e com intensos componentes autonômicos, prévias às respostas processadas pelo córtex cerebral, o que explica, por exemplo, reações abruptas de medo frente a determinadas situações.<sup>38</sup> Em relação a esses embricamentos funcionais, é ainda interessante a observação de LeDoux et al. de que, dado o fato da amígdala apresentar um amadurecimento funcional prévio em relação ao hipocampo e ao resto do córtex cerebral, o armazenamento das primeiras lembranças com carga emocional pode ocorrer de maneira ainda pouco elaborada e se tornar um elemento de memória não apropriadamente codificado e que, eventualmente, pode vir a ser posteriormente mobilizado de forma também inapropriada.<sup>38-39</sup>

### O cerebelo

Descrições recentes de conexões cerebelares com diferentes áreas corticais vieram demonstrar a participação do cerebelo também em atividades comportamentais. Assim como os gânglios da base, enquanto as alças que conectam o cerebelo ao córtex motor se relacionam com atividades motoras, as alças que o conectam com o córtex pré-frontal se relacionam com funções cognitivas e comportamentais.<sup>31</sup>

O desenvolvimento de técnica de estudo de circuitos neurais por meio do transporte transneuronal retrógrado, com vírus tipo herpes simplex tipo I, viabilizou a demonstração de que o neocerebelo (núcleos denteados) também atua sobre o córtex pré-frontal, em semelhança às projeções pálido-tálamo-corticais que também atingem essa área cortical. As conexões originadas no cerebelo e que se dirigem para a região pré-frontal são distintas das que influenciam o córtex motor e se dirigem para múltiplas áreas pré-frontais, caracterizando alças de circuitos fechados possivelmente relacionadas com diferentes funções cognitivas e comportamentais.<sup>31</sup>

### Comentários finais

Considerando a evolução filogenética do sistema nervoso, apesar do gradual desenvolvimento das suas diversas estruturas, o fato das estruturas límbicas se projetarem direta e maciçamente sobre o hipotálamo e o tronco encefálico, gerando manifestações emocionais autonômicas e endócrinas sem um efetivo controle cortical, acabou acarretando no ser humano uma integração incompleta dos três encéfalos filogenéticos, conforme apontado pelo próprio Paul MacLean, que os conceituou,<sup>11-12</sup> e apropriadamente descrito por Arthur Koestler ao comparar o neocórtex a um cavaleiro que não controla completamente o seu cavalo - metaforicamente representado pelo sistema límbico.<sup>41</sup> Para Koestler, o conhecimento da morte, proporcionado pelo intelecto, em contraposição à sua coexistente instintiva rejeição, veiculada pelas estruturas mais primitivas, veio caracterizar o principal paradigma da dissociação da mente humana.<sup>42</sup>

Funcionalmente, o sistema estriato-palidal ventral, a amígdala estendida, o núcleo basal de Meynert e a região septal constituem as vias eferentes das atividades cerebrais originadas no grande lobo límbico, daí as suas importâncias no contexto neuropsiquiátrico.<sup>15,43</sup>

Do ponto de vista anatômico, é interessante observar que as

áreas corticais frontais médiobasais (giro paraterminal e área subcalosa) e as áreas corticais olfatórias (área da substância perfurada anterior, componentes do lobo piriforme), consideradas límbicas, a região estriato-palidal ventral e os seus núcleos subjacentes, constituem um *continuum* córtico-subcortical que se dispõe na superfície ventral do cérebro, da porção medial do pólo temporal à porção médiobasal posterior do lobo frontal, e que tem como limite basal e posterior a comissura anterior.

Em paralelo a estas observações e dadas as suas disposições particularmente superficiais, Mesulam propõe que as porções mais mediais do complexo amigdalóide, a substância inominada (contida na região estriato-palidal ventral) e os núcleos septais (contidos nos giros paraterminal e paraolfatório), que em conjunto constituem o cérebro basal anterior (do inglês: *basal forebrain*), sejam consideradas como partes do manto cortical.<sup>20</sup>

Considerando que estas estruturas se continuam na superfície anterior e medial do hemisfério com o giro cíngulo e na superfície basal com o giro parahipocampal, e que, por sua vez, estes dois giros são contínuos posteriormente, o lobo límbico morfologicamente acaba se caracterizando como um círculo levemente inclinado, com a sua porção superior mais medial e a inferior mais lateral em relação ao plano médio-sagital que envolve as estruturas diencefálicas. A região estriado-palidal ventral, que abrange a chamada substância inominada, por sua vez, se situa anteriormente sob a base do lobo límbico, topograficamente posteriormente à substância perfurada anterior, anteriormente à comissura anterior e inferiormente às fibras do braço anterior da cápsula interna. Lateralmente, o *striatum* ventral é contíguo ao pedúnculo anterior do lobo temporal e ao complexo amigdalóide e, medialmente, é contíguo à região septal.

Do ponto de vista clínico, entre as atuais evidências que disfunções das alças que os gânglios da base e o cerebelo constituem com áreas corticais não-motoras se relacionam com quadros esquizofrênicos e com outras alterações neuropsiquiátricas,<sup>13,15,21,30-31,44</sup> destacam-se as observações de que lesões palidais se relacionam particularmente com sintomas neuropsiquiátricos com déficits cognitivos, comportamentos obsessivo-compulsivos e “acinesia psíquica”, que podem, portanto, serem devidos a disfunções de projeções palidais para os córtices pré-frontal, orbitofrontal e do cíngulo,<sup>15-16,30-31,45</sup> que transitam pelo ramo anterior da cápsula interna.

#### Referências

1. Broca P. Sur la circonvolution limbique et la scissure limbique. *Bull Soc d'Anth.* 1877;12:646-57 apud Finger S. *Origins of neuroscience.* New York: Oxford University Press; 1994.
2. Ono M, Kubik S, Abernathy CD. *Atlas of cerebral sulci.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1990.
3. Ferreira AG. *Dicionário de latim-português.* Porto: Porto Editora; 1966. 1240 p.
4. Sarnat HB, Netsky MG. *Evolution of the nervous system.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1981.
5. Papez J. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry.* 1937;38:725-43.
6. Papez JW. Visceral brain, its component parts and their connections. *J Nerv Ment Dis.* 1958;126(1):40-55. Apud Finger S. *Origins of neuroscience.* New York: Oxford University Press; 1994.
7. MacLean PD. Challenges of the Papez heritage. In: Livingston KE, Hornykiewicz O, editors. *Limbic mechanisms: the continuing evolution of the limbic system concept.* New York: Plenum Press; 1978. p. 1-15. Apud Finger S. *Origins of neuroscience.* New York: Oxford University Press; 1994.
8. MacLean PD. The triune brain in evolution. New York: Plenum; 1990. Apud Pinker S. *How the mind works.* New York: WW Norton; 1997.
9. Lockard I. *Desk reference for neuroanatomy: a guide to essential terms.* New York: Springer-Verlag; 1977.
10. MacLean PD. Man and his animal brains. *Modern Med.* 1964;32:95-106. Apud Itzkoff SW. *The form of man.* Ashfield: Paideia Publishers; 1983. 336 p.
11. MacLean PD. Psychosomatic disease and the visceral brain: recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med.* 1949;11(6):338-53. Apud Finger S. *Origins of neuroscience.* New York: Oxford University Press; 1994.
12. Brodal A. *Neurological anatomy in relation to clinical medicine.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1981.
13. Finger S. *Origins of neuroscience.* New York: Oxford University Press; 1994. 462 p.
14. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1726-39. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2003;160(12):2258.
15. Heimer L. *The human brain and spinal cord: functional neuroanatomy and dissection guide.* 2nd ed. New York: Springer Verlag; 1995.
16. Heimer L, Van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(2):126-47.
17. Marino R Jr. *Fisiologia das emoções.* São Paulo: Sarvier; 1975.
18. Martin JH. *Neuroanatomy, text and atlas.* 2nd ed. Stamford, CT: Appleton and Lange Co; 1996.
19. Mesulam MM. *Principles of behavioral neurosurgery. Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemisphere specialization.* Philadelphia: FA. Davis; 1987. p. 1-70.
20. Nieuwenhuys R, Voogt J, van Huijzen C. *The human central nervous system: a synopsis and atlas.* 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
21. Williams PL, Warwick R, eds. *Gray's anatomy.* 36th ed. Philadelphia: Saunders; 1980.
22. Zahm DS. The evolving theory of basal forebrain functional-anatomical 'macrosystems'. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(2):148-72.
23. Edelman GM, Tonini G. *A universe of consciousness: how matter becomes imagination.* New York: Basic Books; 2000.
24. de Olmos JS. The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric silver method. In: Heimer L. *A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse.* *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1726-39.
25. de Olmos JS, Heimer L. The concept of ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;877:1-32.
26. Federative Committee on Anatomical Terminology. *International anatomical terminology.* Stuttgart: Thieme; 1998.
27. Sociedade Brasileira de Anatomia. *Terminologia anatômica.* São Paulo: Manole; 2001.
28. Yasargil MG. *Microneurosurgery.* Stuttgart: Georg Thieme; 1994. v.IV:136.
29. Heimer L, Switzer RC, van Hoesen GV. Ventral striatum and ventral pallidum. *Trends Neurosci.* 1982;5:83-7. In: Heimer L. *A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse.* *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1726-39.
30. Mello E, Villares J. Neuroanatomy of the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20(4):691-704.
31. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev.* 2000;31(2-3):236-50.
32. Mc Ginty JF, ed. Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;877: 835 p.
33. Wen HT, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, Cardoso AC, Tedeschi H, Baccanelli M, Marino R Jr. *Microsurgical anatomy of the tempo-*

- ral lobe: Part I: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships and applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery*. 1999;45(3):549-91.
34. Ture U, Yasargil DC, Al-Mefty O, Yasargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg*. 1999;90(4):730-3.
  35. Ture U, Yasargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O. Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery*. 2000;47(2):417-26.
  36. Johnston JB. Further contribution to the study of the evolution of the forebrain. *J Comp Neurol*. 1923;35:337-481. In: de Olmos JS, Heimer L. *The concept of ventral striatopallidal system and extended amygdala*. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:1-32.
  37. Duvernoy MH. The human hippocampus: functional anatomy, vascularization, and serial section with MRI. 2nd ed. Berlin: Springer; 1998.
  38. LeDoux J. Emotion, memory and the brain: the neural routes underlying the formation of memories about primitive emotional experiences, such as fear, have been traced. *Sci Am*. 1994;270(6):50-57.
  39. LeDoux J. The self: clues from the brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1001:295-304.
  40. Barinaga M. How scary things get that way. *Science*. 1992;258(5084):887-8.
  41. Koestler A. *The ghost in the machine*. New York: MacMillan; 1967. Apud. Itzkoff SW. *The form of man*. Ashfield: Paideia Publishers; 1983. 336 p.
  42. Itzkoff SW. *The form of man*. Ashfield: Paideia Publishers; 1983. 336p.
  43. Teixeira AL, Malheiros JA, de Oliveira JT, Nicolato R, Correa H. Limbic encephalitis manifesting as a psychotic disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):163-4.
  44. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psych*. 1994;164(4):459-68.
  45. Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tran Dinh S, Sette G, Danze F, Baron JC. Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions: a neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain*. 1989;112(Pt 3):699-725.