

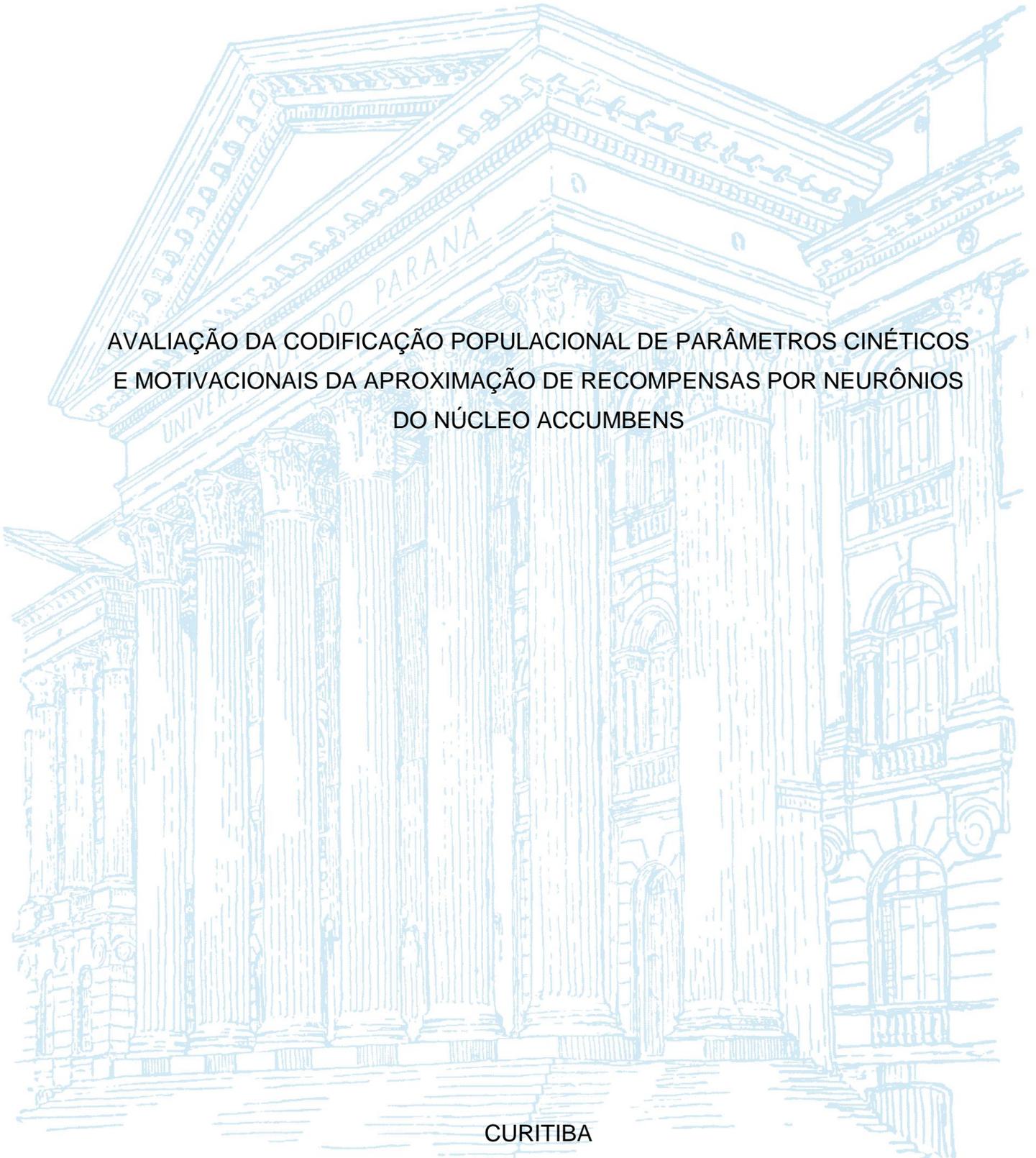
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL BALTAZAR

AVALIAÇÃO DA CODIFICAÇÃO POPULACIONAL DE PARÂMETROS CINÉTICOS
E MOTIVACIONAIS DA APROXIMAÇÃO DE RECOMPENSAS POR NEURÔNIOS
DO NÚCLEO ACCUMBENS

CURITIBA

2021



GABRIEL BALTAZAR

AVALIAÇÃO DA CODIFICAÇÃO POPULACIONAL DE PARÂMETROS CINÉTICOS
E MOTIVACIONAIS DA APROXIMAÇÃO DE RECOMPENSAS POR NEURÔNIOS
DO NÚCLEO ACCUMBENS

TCC II apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cunha

Coorientador: Dr. José Augusto Pochapski

CURITIBA

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

GABRIEL BALTAZAR

AVALIAÇÃO DA CODIFICAÇÃO POPULACIONAL DE PARÂMETROS CINÉTICOS E MOTIVACIONAIS DA APROXIMAÇÃO DE RECOMPENSAS POR NEURÔNIOS DO NÚCLEO ACCUMBENS

TCC apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.



Prof. Claudio da Cunha
UFPR - Departamento de Farmacologia
81.531-980 Curitiba - PR - Brasil

Digitally signed by Claudio Da Cunha
DN: cn=Claudio Da Cunha, o, ou,
email=dacunha@ufpr.br, c=BR
Date: 2021.08.20 17:00:33 -03'00'

Prof. Dr. Claudio da Cunha

Orientador – Departamento de Farmacologia, UFPR



Digitally signed by Bruno Jacson
Martynhak
DN: cn=Bruno Jacson Martynhak, o,
ou=UFPR,
email=brunomartynhak@ufpr.br, c=BR
Date: 2021.08.20 17:08:12 -03'00'

Prof. Dr. Bruno Jacson Martynhak

Departamento de Fisiologia, UFPR



Msc. William Sanchez Luna

Integrative Neurobiology Section, NIH-NIDA

Curitiba, 20 de agosto de 2021.

Dedico este trabalho aos meus pais,
Daniel Baltazar e Maristela Pereira Carreira,
em retribuição e gratidão a tudo aquilo que
nem as palavras podem expressar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, por todo apoio e carinho durante todos esses anos. Agradeço por sempre terem me aconselhado a continuar perseverando pela educação.

Agradeço aos amigos que auxiliaram de forma indireta para conclusão desse trabalho, em especial Jackeline Pilar da Luz Mujica, por ser sempre um ombro amigo para ouvir frustrações e compartilhar empolgações. Agradeço também a todos colegas de curso por transformar a biomedicina em uma formação humana.

Agradeço a todos professores que me proporcionaram uma formação crítica e me inspiraram a buscar a ciência. Em especial, agradeço ao professor Claudio da Cunha, por todos os conselhos científicos e pessoais dos últimos anos.

Agradeço aos meus sobrinhos Emanuel Felipe Vidal Baltazar, Luiz Felipe Baltazar da Silva, Rafaele Vitoria Baltazar e Victor Rafael Vidal Baltazar, que contribuíram para a conclusão desse trabalho me recuperando periodicamente do mundo obscuro das análises de dados. Agradeço também aos meus oponentes de xadrez Beatriz Marçal de Melo, Leonardo Alves Esbeck, Lucas Henrique Chagas, Victor Rafael Vidal Baltazar e Vinícius HPR pelo mesmo motivo.

Agradeço a David Levcik pelo desenho experimental e coleta dos dados desse trabalho.

Agradeço a todos companheiros de laboratório, em especial a Adam Hideo Sugi, José Augusto Pochapski e William Sanchez Luna por sempre terem me ajudado a ver a ciência de forma lúdica e apaixonante.

Agradeço a Alexandra Elbakyan, por democratizar a ciência através da plataforma sci-hub, facilitando o acesso a grande parte das referências que compõe o texto.

Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desse trabalho.

Agradeço a CAPES e CNPQ pelo financiamento desse estudo.

"A sabedoria é algo que quando nos bate à porta já não nos serve para nada".

(Gabriel Garcia Márquez)

RESUMO

O núcleo accumbens (NAc) compõe o corpo estriado e é considerado como uma interface límbico-motora, com a função principal de promover a busca de recompensas. A compreensão da participação dos neurônios do NAc na promoção da busca de recompensas é fundamental em uma grande variedade de transtornos motores e comportamentais, como o abuso de drogas. Embora uma literatura crescente demonstre a codificação de parâmetros cinéticos da aproximação de recompensas por neurônios do estriado dorsal, pouco se sabe sobre a participação do NAc nesses contextos. Além disso, mesmo os estudos realizados no estriado dorsal levaram em conta majoritariamente dados de neurônios únicos registrados nesta estrutura. Em um trabalho recente do nosso grupo de pesquisas, nós avaliamos a participação de neurônios únicos registrados no NAc *shell* em uma tarefa de aproximação de recompensas, em um labirinto radial. O presente trabalho, por sua vez, apresenta dados que reforçam a teoria de que o NAc funcione como uma interface límbico-motora, promovendo a busca de recompensas e também aponta um possível erro de predição de recompensas sendo computado nas bandas de *Local Field Potential* (LFP) e não apenas em neurônios únicos do NAc. Entretanto, ambos resultados precisam de estudos mais robustos e que testem especificamente as hipóteses apresentadas, para que conclusões mais expressivas sejam obtidas.

Palavras-chave: Núcleo accumbens (NAc); *Local Field Potential* (LFP); busca de recompensas.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – OS NÚCLEOS DA BASE E AS VIAS DIRETA E INDIRETA	8
FIGURA 2 – VIAS DOPAMINÉRGICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	9
FIGURA 3 – EXEMPLO DE ELETRODO (TETRODO) COMUMENTE UTILIZADO PARA REGISTROS ELETROFISIOLÓGICOS	13
FIGURA 4 – REGISTRO ELETROFISIOLÓGICO EXTRACELULAR	14
FIGURA 5 – A TAREFA COMPORTAMENTAL.....	23
FIGURA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE ESPECTROS NA CONDIÇÃO MOTIVACIONAL.....	28
FIGURA 7 – COMPARAÇÃO ENTRE ESPECTROS NA CONDIÇÃO CINÉTICA....	29
FIGURA 8 – DIFERENÇAS NO PROCESSAMENTO MOTIVACIONAL.....	30
FIGURA 9 – DIFERENÇAS NO PROCESSAMENTO CINÉTICO.....	31
FIGURA 10 – DIFERENÇAS DE PROCESSAMENTO DE ACORDO COM PROFUNDIDADE DO ELETRODO DE REGISTRO.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ATV	- Área tegmental ventral
CE	- Corpo estriado
DA	- Dopamina
GPe	- Globo pálido externo
H	- Braço de alta recompensa
L	- Braço de baixa recompensa
LFP	- <i>Local Field Potential</i>
M	- Braço de recompensa média
MSNs	- <i>Medium spiny neurons</i>
NAc	- Núcleo accumbens
NB	- Núcleos da base
NC	- Núcleo caudado
NP	- Núcleo putâmen
SNc	- Substância negra compacta
SNr	- Substância negra reticulata

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1.1	ANATOMIA E FISILOGIA DOS NÚCLEOS DA BASE	11
1.2	CODIFICAÇÃO DE PARÂMETROS DA MOVIMENTAÇÃO NO NÚCLEO ACCUMBENS	14
1.3	LOCAL FIELD POTENTIALS	16
1.4	JUSTIFICATIVA.....	19
1.5	OBJETIVOS	20
1.5.1	OBJETIVO GERAL.....	20
1.5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
2	MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.1	ANIMAIS.....	22
2.2	LINHA DO TEMPO EXPERIMENTAL	22
2.3	HABITUAÇÃO E PRÉ-TREINAMENTO	22
2.4	COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO ACHOCOLATADO	22
2.5	TAREFA COMPORTAMENTAL	23
2.6	CONFECÇÃO DOS ELETRODOS	24
2.7	CIRURGIA ESTEREOTÁXICA.....	24
2.8	REGISTRO ELETROFISIOLÓGICO	25
2.9	PROCESSAMENTO DOS DADOS	25
2.10	ESTIMATIVA E ANÁLISE ESPECTRAL.....	26
2.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	27
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
3.1	ESTIMATIVA E COMPARAÇÃO DOS ESPECTROS DE PODER.....	28
3.2	QUANTIFICAÇÃO E ANÁLISE DAS DIFERENÇAS SIGNIFICATIVAS ENTRE AS COMPARAÇÕES DE PARES DE ESPECTROS	29
3.3	ANÁLISE DE ESTACIONARIEDADE	32
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS NÚCLEOS DA BASE

Os núcleos da base (NB) são estruturas formadas por grupos subcorticais de neurônios envolvidos em uma grande diversidade de funções, como aprendizado motor, controle comportamental e emoções (FLORIO et al., 2018). Eles são organizados em: NB – estruturas profundamente imersas nos hemisférios do cérebro (corpo estriado [CE] e globo pálido) – e núcleos relacionados – estruturas localizadas no diencéfalo (núcleo subtalâmico), mesencéfalo (substância negra compacta [SNc] e substância negra reticulata [SNr]) e ponte (núcleo pedunculopontino). Os NB podem ser classificados em (1) núcleos de entrada: estruturas que recebem projeções de diferentes regiões do cérebro, constituídos pelo núcleo caudado (NC), putâmen (NP) e núcleo accumbens (NAc) – constituem conjuntamente o CE; (2) núcleos de saída: estruturas que compõem as projeções dos núcleos da base ao tálamo, como o globo pálido interno e a SNr; e (3) núcleos intrínsecos: aquelas estruturas que processam as informações entre os núcleos de entrada e saída, como o globo pálido externo (GPe), o núcleo subtalâmico e a SNr (LANCIEGO; LUQUIN; OBESO, 2012; Figura 1). As estruturas corticais apresentam algumas das principais vias aferentes aos NB. O córtex envia suas projeções topograficamente para o CE e assim, diferentes regiões do CE se relacionam com diferentes funções, como o estriado ventral (NAc) e sua relação com o processamento de informações referentes a recompensas, e o estriado dorsal e suas relações com cognição (principalmente referente às projeções ao NC) ou suas relações com controle motor (principalmente referente às projeções ao NP) (HABER, 2016). Os núcleos de saída do CE, enviam projeções topograficamente ao tálamo que sucessivamente projeta ao córtex, formando os conhecidos loops corticoestriatais (HABER, 2016; KELLY; STRICK, 2004; Figura 1). A partir das conexões anatômicas entre os NB e características da fisiologia dos neurônios que compõe as estruturas envolvidas, diversos modelos do funcionamento geral desse sistema foram propostos (BERGMAN et al., 1998; COHEN; FRANK, 2009; DA CUNHA; GOMEZ-A; BLAHA, 2012; JOG et al., 1999; SCHULTZ; TREMBLAY; HOLLERMAN, 1998), salientando a participação dos NB e núcleos relacionados no aprendizado motor, em memórias de procedimentos, de trabalho e de hábitos, em

comportamentos direcionados a objetivos, na motivação e na atenção às dicas preditivas de recompensas.

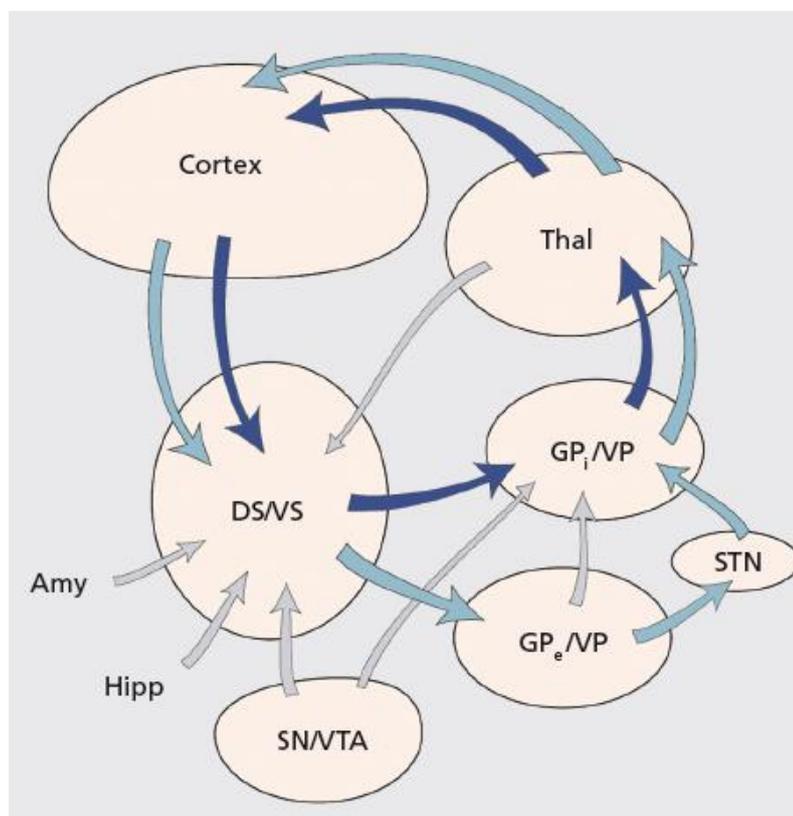


Figura 1 – Os núcleos da base e as vias direta e indireta. Esquema ilustrando as principais estruturas e vias dos núcleos da base. Setas em azul escuro representam a via direta e setas em azul claro representam a via indireta. Amy, amígdala; DS, estriado dorsal; GPi, globo pálido interno; GPe, globo pálido externo; Hipp, Hipocampo; SN, substância negra; STN, núcleo subtalâmico; Thal, tálamo; VP, pálido ventral; VS, estriado ventral; VTA, área tegmental ventral. Fonte: (HABER, 2016).

Além das entradas corticais já descritas para os NB, projeções dopaminérgicas que partem do mesencéfalo, de estruturas chamadas área tegmental ventral (ATV) e SNc, fornecem importantes entradas modulatórias aos NB (Figura 2). A dopamina (DA) é uma catecolamina que pode atuar sobre duas famílias de receptores: receptores do tipo D1 (D1 e D5), que se ligam à proteína $G_{\alpha s,olf}$ e receptores do tipo D2 (D2, D3 e D4), que se ligam à proteína $G_{\alpha i,o}$ (BAIK, 2013). Alterações patológicas dos níveis de DA liberada nos NB estão relacionadas a diversos transtornos dos movimentos e do comportamento, como a doença de Parkinson (MASATO et al., 2019), a esquizofrenia e a depressão (GRACE, 2016), o transtorno bipolar (ASHOK et al., 2017), o transtorno de déficit de atenção e

hiperatividade (TRIPP; WICKENS, 2009), e o abuso de drogas (VOLKOW et al., 2009).

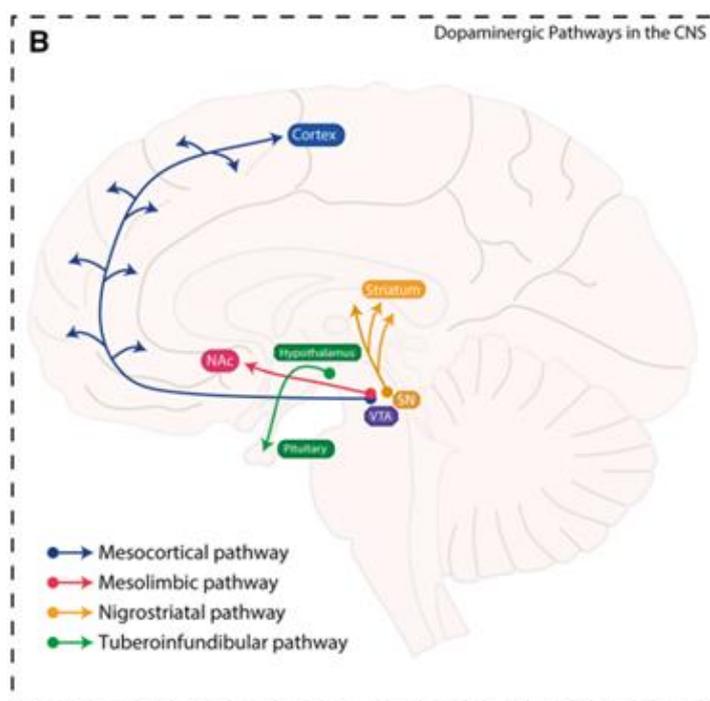


Figura 2 – Vias dopaminérgicas do sistema nervoso central. Distribuição das quatro principais vias dopaminérgicas do sistema nervoso central. ATV é a origem do sistema mesolímbico: neurônios dopaminérgicos projetam ao córtex pela via mesocortical (azul) e para o NAc pela via mesolímbica (vermelho). Neurônios dopaminérgicos na substância negra projetam ao estriado pela via nigrostriatal (amarelo). A via tuberoinfundibular (verde), é formada por neurônios dopaminérgicos que projetam do núcleo hipotalâmico à pituitária. Fonte: adaptado de (KLEIN et al., 2019).

Em roedores, o padrão de conexões entre os neurônios do CE é mais bem estudado do que em outros organismos. Esses modelos animais não possuem uma separação clara entre os NC e NP, como ocorre nos primatas, e assim convencionou-se chamar essa região de estriado dorsal. A parte ventral do estriado, em contrapartida, reúne o NAc e uma região conhecida como tubérculo olfatório. O CE de roedores, em geral, é formado em média por 95% de *medium spiny neurons* (MSNs) e 5% de interneurônios (KREITZER, 2009; TEPPER et al., 2010). Os MSNs são neurônios gabaérgicos que formam duas vias principais: a via direta ou via *striatonigral*, quando projetam diretamente à SNr; e a via indireta ou via *striatopallidal*, quando projetam diretamente ao GPe, porém indiretamente à SNr (Figura 1). Cada MSN recebe cerca de 5-10000 entradas excitatórias (glutamatérgicas), embora poucas entradas partam do mesmo neurônio cortical, o que implica a necessidade da excitação simultânea de diversas entradas para a

ativação de um MSN. Assim, há hipóteses de que os MSNs integram muitas entradas excitatórias, enquanto se mantêm altamente sensitivos às possíveis inibições da pequena população de interneurônios do CE (GIRAULT, 2012). Mais de 90% dos MSNs da via direta expressam o receptor D1 e mais de 90% dos MSNs da via indireta expressam o receptor D2 (KRAVITZ et al., 2010). Além dessa aparente separação molecular da expressão de receptores da DA, a ativação das vias direta e indireta elicitam respostas motoras opostas, em que a ativação da via direta promove a iniciação e aumenta o vigor de respostas motoras e a ativação da via indireta inibe a iniciação e diminui o vigor de respostas motoras, embora ambas sejam recrutadas simultaneamente em situações fisiológicas (KRAVITZ et al., 2010; YTTTRI; DUDMAN, 2016). Apesar disso, em registros eletrofisiológicos não há uma diferença clara em como os neurônios das vias direta e indireta codificam aspectos cinéticos da movimentação dos animais (FOBBS et al., 2020). Consistente com os registros eletrofisiológicos, a densa arborização e colateralização dos axônios dos neurônios do estriado dorsal (PARENT et al., 2000), assim como a modulação dessa colateralização pelos receptores D2 (CAZORLA et al., 2014), e o padrão não seletivo de projeções do NAc ao pálido ventral – os neurônios envolvidos expressam ambos receptores, D1 e D2 – (KUPCHIK et al., 2015), desafiam o modelo clássico do funcionamento dual do CE pelas vias direta e indireta.

1.2 CODIFICAÇÃO DE PARÂMETROS CINÉTICOS DA MOVIMENTAÇÃO NO NUCLEO ACCUMBENS

O NAc é uma estrutura do estriado ventral que cumpre um papel central na via de recompensas do cérebro (IKEMOTO, 2010). Mais de 90% dos neurônios do NAc são MSNs (apesar da porcentagem no resto do CE ser mais elevada, em média) que recebem entradas glutamatérgicas do córtex pré-frontal medial, núcleo basolateral da amígdala, tálamo e hipocampo, e entradas dopaminérgicas da ATV (BAMFORD; WIGHTMAN; SULZER, 2018). Por esse motivo, classicamente o NAc é considerado como uma interface límbico-motora (MOGENSON; JONES; YIM, 1980), com a função principal de promover a busca de recompensas (NICOLA, 2016). Salamone et al., 1994, demonstram a importância da neurotransmissão dopaminérgica no NAc em dois experimentos manipulando os níveis de DA, via administração de haloperidol (antagonista de receptores D2) ou via depleção

dopaminérgica por administração de *6-hydroxydopamine* (composto que lesiona seletivamente terminais catecolaminérgicos). Em ambos os experimentos, os animais com alterações nos níveis de DA demonstram uma menor preferência por recompensas de maior magnitude apenas quando lhes é requisitado um esforço maior para alcançar essa recompensa – escalar uma barra de 44 cm. Assim, os autores do trabalho argumentam que a função da DA no NAc está relacionada ao vigor empreendido na busca de recompensas. Além disso, manipulações dopaminérgicas como as citadas elicitam probabilidades reduzidas de resposta a estímulos preditivos de recompensas, com acentuação desse efeito em tarefas com intervalos mais longos entre cada tentativa (NICOLA, 2007). Consistente com essa hipótese, grande parte dos neurônios do NAc são excitados por estímulos preditivos de recompensas (GMAZ; CARMICHAEL; VAN DER MEER, 2018), e essas excitações se relacionam com o vigor da resposta de aproximação da recompensa – quanto maior é a atividade dos neurônios do NAc, menor é a latência para o início do comportamento de aproximação da recompensa e maior é a velocidade do animal realizando o comportamento (MCGINTY et al., 2013; MORRISON et al., 2017).

Uma crescente literatura relaciona a atividade dos neurônios do estriado dorsal com codificação de parâmetros cinéticos, entre eles velocidade (BARBERA et al., 2016; BARTHOLOMEW et al., 2016; COSTA; COHEN; NICOLELIS, 2004; FOBBS et al., 2020; KIM et al., 2014; KLAUS et al., 2017; MARKOWITZ et al., 2018; PANIGRAHI et al., 2015; RUEDA-OROZCO; ROBBE, 2015; SALES-CARBONELL et al., 2018; SHI et al., 2004; YTTTRI; DUDMAN, 2016), embora apenas um trabalho tenha investigado essa mesma correlação no NAc até o momento (SJULSON et al., 2018). Apesar de alguns apontamentos de neurônios do CE que disparam no início e fim de sequências de ações (BARNES et al., 2005; CUI et al., 2013; JIN; COSTA, 2010) – como sinais de início e fim de determinado comportamento – análises posteriores demonstram que diferentes neurônios do CE atingem seu pico de ativação em momentos que abrangem o decorrer de todo o evento de locomoção. Essas análises apoiam a hipótese de que a atividade dos neurônios do CE está relacionada a parâmetros cinéticos contínuos da movimentação, como velocidade, aceleração ou progresso na trajetória de movimentação (FOBBS et al., 2020; RUEDA-OROZCO; ROBBE, 2015; SALES-CARBONELL et al., 2018). Esses dados, entretanto, não excluem as interessantes observações de que grande parte dos

neurônios do NAc apresentam picos de ativação que precedem o início do movimento em tarefas de aproximação de recompensas sinalizadas por dicas (MCGINTY et al., 2013; MORRISON et al., 2017), e fomentam a questão sobre o envolvimento dos neurônios do NAc com a codificação de parâmetros cinéticos durante a locomoção.

1.3 LOCAL FIELD POTENTIALS

Uma característica central para o sistema nervoso é a capacidade de cada neurônio gerar e transmitir sinais eletrofisiológicos. A natureza elétrica da neurofisiologia foi descrita pela primeira vez por Luigi Galvani (GALVANI, 1791), há mais de dois séculos, e diferentes gerações de neurofisiologistas como von Helmholtz (MÜLLER, 1838), Erlanger e Gasser (SOLANDT, 1937), e Hodgkin e Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1939) contribuíram independentemente para a compreensão do sistema nervoso utilizando diferentes métodos. Buzsáki (2004), descreve os métodos de investigação da atividade neural disponíveis atualmente, comparando a tarefa de registro da atividade neural à análise do funcionamento de uma orquestra. Nesse sentido, o autor argumenta que provavelmente o primeiro método empregado seria um registro do ruído total gerado pela orquestra, sem a habilidade de distinguir entre instrumentos, um método semelhante ao registro de encefalografia ou magnetoencefalografia. Um segundo método poderia consistir na captura de diversas fotos da orquestra em infravermelho, em que um observador poderia investigar os momentos de atividade dominante em cada parte da orquestra, um paralelo aos métodos de imageamento por ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons. Infelizmente, esses métodos falham em capturar um componente central nas orquestras e nas interações entre neurônios no cérebro: as dinâmicas temporais. Assim, um terceiro método poderia envolver o registro da pressão sonora gerada por cada instrumento, em que um sinal poderia ser enviado a um observador sempre que a pressão registrada ultrapasse um limiar, análogo aos registros de potenciais de ação emitidos por neurônios únicos no cérebro. Entretanto, até mesmo esse método iria falhar se a atividade de um grupo de jazz fosse analisada, em que a harmonia é determinada pelas interações entre os músicos e que pode variar entre uma apresentação e outra. O mesmo ocorre nos

circuitos do cérebro, em que grupos de neurônios funcionam em diversas escalas temporais e espaciais.

Os potenciais de ação produzem amplos potenciais transmembrana nas proximidades dos corpos dos neurônios, que podem ser medidos como diferenças de voltagem quando um condutor – a ponta descoberta de um fio metálico isolado ou eletrodo – é posicionado próximo a um neurônio (HUBEL, 1957; Figura 3). Na realidade, o potencial medido reflete as contribuições elétricas de todos os processos celulares ocorrendo próximo ao eletrodo no meio extracelular, e quando esse potencial é comparado a um outro potencial de referência, um campo elétrico (um vetor em que a amplitude é medida como Volts por distância) é medido (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). O sinal captado pelo eletrodo extracelular é composto de uma banda de variações mais altas (>250 Hz), que acontecem na ordem de milissegundos e refletem os potenciais de ação de um neurônio próximo ao eletrodo, e de uma banda de variações mais baixas (<100 HZ), que refletem o sinal que convencionou-se chamar *Local Field Potential* (LFP) (HONG; LIEBER, 2019; Figura 4). O LFP é o sinal que pode fornecer informações populacionais e sobre as interações de grupos de neurônios e, de acordo com a analogia de Buzsáki (2004), seria o paralelo de análise ideal para compreender as interações dinâmicas dos músicos em um grupo de jazz.

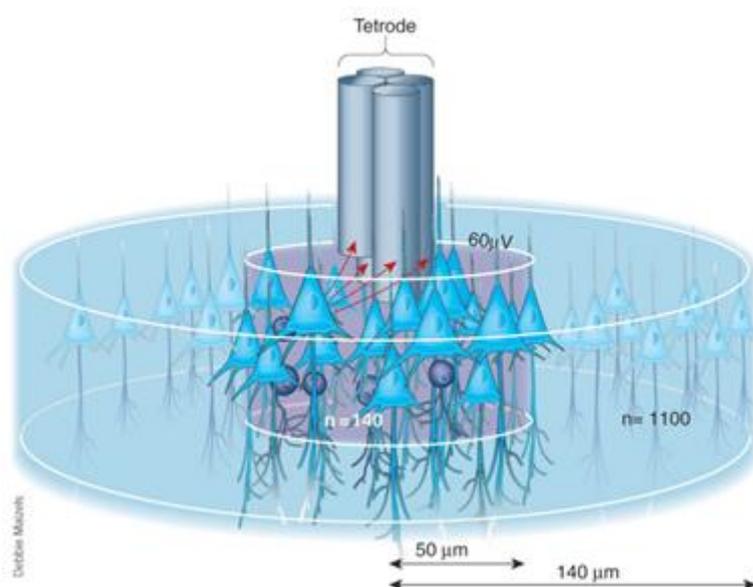


Figura 3 – Exemplo de eletrodo (tetrodo) comumente utilizado para registros eletrofisiológicos. Em um raio de até $50\ \mu\text{m}$ (cilindro cinza), disparos de potenciais de ação com amplitude de no mínimo $60\ \mu\text{V}$ são suficientes para identificação de um neurônio único – por triangulação – mesmo que existam outros neurônios ativos ao seu redor ($n=140$). Apesar de a amplitude do

potencial de ação diminuir com a distância do eletrodo de registro, neurônios a uma distância de 140 μm (cilindro azul) ainda podem ser detectados. O registro de LFP apresenta uma medida de todas as correntes transmembranas de todos os neurônios mencionados, embora os neurônios mais próximos contribuam mais para o campo registrado. Fonte: (BUZSÁKI, 2004).

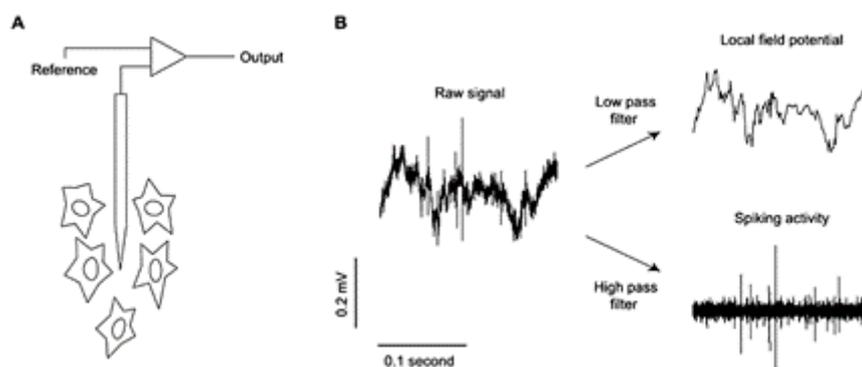


Figura 4 – Registro eletrofisiológico extracelular. (A) Diagrama de um registro eletrofisiológico extracelular. (B) Extração do sinal de LFP a partir de um registro único, utilizando um filtro de alta passagem (para selecionar os potenciais de ação; base da imagem) e um filtro de baixa passagem (para selecionar os sinais de LFP). Fonte: (HARRIS BOZER; UHELSKI; LI, 2017).

No geral, as bandas de LFP recebem contribuições de todas as correntes transmembranas que atingem o meio extracelular (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012), como: potenciais pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; HARRIS BOZER; UHELSKI; LI, 2017); potenciais de ação não-sinápticos disparados por cálcio (WONG; PRINCE; BASBAUM, 1979); oscilações da membrana dependentes de voltagem e pós potenciais – gerados após o disparo de um neurônio (RASCH et al., 2008); potenciais inibitórios do receptor GABA-A, porém apenas quando o neurônio é despolarizado (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012); células gliais, que apesar de não dispararem potenciais de ação, possuem um interior carregado negativamente e, em grande volume, podem contribuir para as polarizações observadas nos sinais de LFP (BÉDARD; KRÖGER; DESTEXHE, 2006). Além disso, a geometria das células que compõe o tecido a ser estudado, e a arquitetura que essas células formam em conjunto, influenciam o sinal de LFP captado. Células com dendritos longos e robustos, como os neurônios piramidais do córtex, por exemplo, são capazes de gerar dipolos (cargas de polaridade opostas minimamente separadas, que geram a medida quantitativa dos registros de LFP, o *power* ou poder) amplos, pois há considerável separação entre as cargas e as correntes de retorno (transporte de cargas opostas, na direção contrária à que gerou o dipolo, com objetivo de

neutralizá-lo) (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). Em contraste, neurônios esfericamente simétricos, como os talamocorticais, que projetam dendritos do mesmo tamanho, igualmente espaçados e em todas as direções, não são capazes de gerar dipolos tão perceptíveis nos registros de LFP como os dos neurônios piramidais (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). A arquitetura celular dos neurônios piramidais no córtex também contribui para os registros de LFP mais robustos realizados nesta região. A estrutura laminar regular de neurônios, com dendritos apicais paralelos e entradas aferentes perpendiculares ao eixo dendrítico propicia a sobreposição de dipolos ativados sincronicamente no córtex (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). Em regiões profundas do cérebro, como o CE ou tálamo, apesar da falta de uma estrutura laminar de neurônios, sinais amplos de LFP também são registrados, porém indícios apontam esses sinais como entradas focais a essas estruturas (TANAKA; NAKAMURA, 2019).

Uma literatura crescente está evidenciando o interesse acerca dos registros de LFP no CE e vias envolvidas na seleção de ações, no processamento de recompensas e no controle motor. A administração aguda de morfina (agonista de receptores opioides), por exemplo, potencializa o poder em todas as bandas de frequência de LFP (*delta*, *theta*, *alpha*, *beta* e *gamma*) na ATV e atenua as ondas *theta* no NAc, em um mecanismo dependente dos receptores dopaminérgicos (AHMADI SOLEIMANI et al., 2018). Além disso, alterações nas ondas *gamma* no NAc após administração aguda de morfina, se correlacionam com o aumento observado na locomoção dos animais, em um mecanismo dependente de receptores opioides (REAKKAMNUAN; CHEAHA; KUMARNSIT, 2017). A administração de ketamina (antagonista do receptor NMDA) aumenta a locomoção de ratos e o poder de oscilações de alta frequência no NAc, porém não há correlação entre os efeitos, e o aumento do poder é independente da ativação de receptores dopaminérgicos do NAc (MATULEWICZ; KASICKI; HUNT, 2010). Aumento de poder nas bandas *delta* e *theta* foram observados no estriado dorsal durante a codificação e comparação de estímulos ambientais por ratos (GU; KUKREJA; MECK, 2018). Alterações na banda *beta* de LFP foram registradas no CE em modelos da doença de Parkinson em primatas não humanos (WANG et al., 2018) e em ratos, em que modulações da onda *theta* foram verificadas durante períodos de repouso, e alterações da onda *alpha* foram verificadas em períodos de atividade motora (ZHANG et al., 2019). Consistente com as alterações de ondas *beta* observadas no modelo da doença de

Parkinson, registros de LFP no CE de primatas não humanos revelaram uma supressão das ondas beta durante a realização de movimentos (FEINGOLD et al., 2015). Por fim, neurônios de diferentes partes do CE alinham seus potenciais de ação segundo diferentes bandas do LFP, em momentos distintos do aprendizado, como evidenciado numa tarefa de busca de recompensas no labirinto em T (THORN; GRAYBIEL, 2014).

1.4 JUSTIFICATIVA

Os dados apresentados na revisão bibliográfica, em conjunto, revelam como padrões cinéticos e motivacionais podem influenciar as medidas de LFP no CE e, mais especificamente, no NAc de ratos. O desenho experimental utilizado na coleta dos dados do presente trabalho, por sua vez, foi desenvolvido para que variáveis cinéticas e motivacionais pudessem ser diferenciadas e quantificadas separadamente.

Para motivação, especificamente, dois grupos foram criados, um em que os animais receberam recompensas de magnitudes e frequência diferentes, e outro grupo em que os animais receberam recompensas de magnitude e frequência iguais. Assim, caso ambos grupos demonstrem atividade de LFP semelhantes nas análises, pode-se concluir que provavelmente o NAc, em contexto populacional, não processa variáveis relacionadas à natureza da recompensa buscada. Para velocidade, especificamente, os dados podem ser amostrados em corridas em que os animais desempenharam (por conta própria) velocidades maiores ou menores. Assim como para a comparação motivacional, caso seja verificada atividade de LFP semelhante quando os ratos desempenham diferentes velocidades de corrida, pode-se concluir que, em contexto populacional, os neurônios do NAc provavelmente não processam variáveis cinéticas como a velocidade.

Em um trabalho anterior, por meio de análises da atividade de neurônios únicos, nosso grupo de pesquisa verificou uma codificação de parâmetros predominantemente cinéticos pelos neurônios do NAc durante a aproximação de recompensas (LEVCIK et al., 2021). Assim sendo, o presente trabalho busca complementar a análise dos neurônios únicos com a análise de LFP, para que se possa entender a fisiologia básica da codificação de parâmetros cinéticos e motivacionais por neurônios do NAc.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo geral

Avaliar a codificação de parâmetros cinéticos e motivacionais da aproximação de recompensas em registros de LFP realizados no NAc de ratos Wistar.

1.5.2 Objetivos específicos

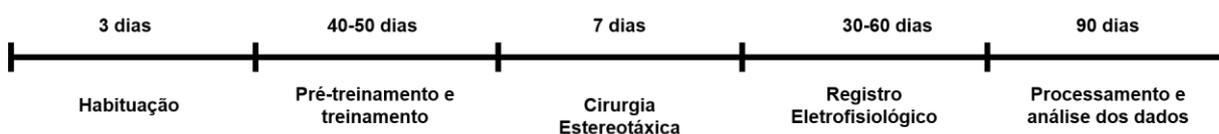
- Verificar quais bandas do LFP (*alpha*, *beta*, *gamma*, *delta*, *tetha*, *fast oscillations 1* e *fast oscillations 2*) são mais ativas em eventos da trajetória dos animais, como início da locomoção, pico da velocidade e fim da locomoção.
- Avaliar se os sinais de LFP se correlacionam com variáveis cinéticas, como velocidade, aceleração, distância percorrida ou posição no labirinto.
- Avaliar se os sinais de LFP se correlacionam com variáveis motivacionais, como a magnitude da recompensa escolhida.
- Testar a hipótese de que existam possíveis variações dorso-ventrais nos sinais de LFP registrados.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS

Foram utilizados Ratos Wistar (n=5) de 3 meses de idade para o estudo. Eles foram mantidos em temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e em ciclos de 12 horas claro/escuro (luzes acesas às 7:00). Durante o período de treinos e registros eletrofisiológicos, os animais tiveram acesso restrito a água e ração (4h de acesso a água/dia e 15g de ração/dia). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Federal do Paraná.

2.2 LINHA DO TEMPO EXPERIMENTAL



2.3 HABITUAÇÃO E PRÉ-TREINAMENTO

Todos ratos foram manipulados (5 min/dia) pelo experimentador antes do início do pré-treinamento e treinamento (tarefa comportamental). Durante o pré-treinamento, os ratos foram habituados ao labirinto e às recompensas (achocolatado). Essa habituação ocorreu por meio do posicionamento dos animais no fim de cada braço do labirinto radial (Figura 5-A), de forma que pudessem explorar o receptáculo de recompensas, até que consumissem compulsoriamente as recompensas disponibilizadas.

2.4 COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO ACHOCOLATADO

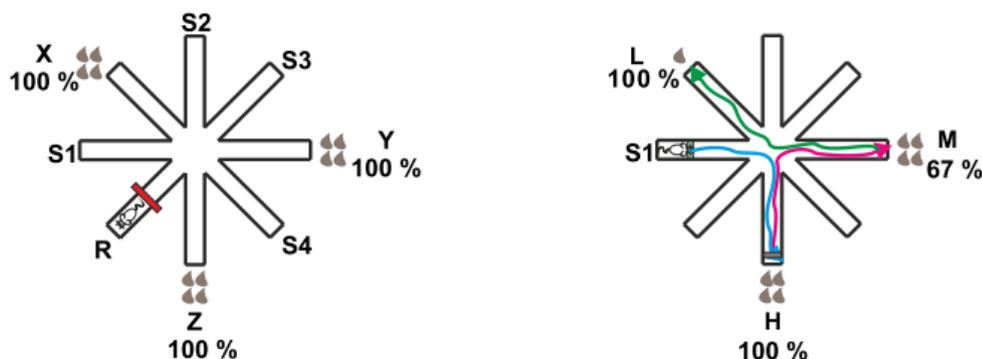
Cada 200 ml do achocolatado disponibilizado como recompensa aos animais foi composto por: 23g de açúcares, 3.4g de proteínas, 4.8g de gorduras totais, 2.0g de gordura saturada, 1.3g de fibra alimentar, 210mg de sódio, 150mg de cálcio, 0.9mg de ferro, 135mcg de vitamina A, 9mg de vitamina C, 0.75mcg de vitamina D e 36mcg de ácido fólico.

2.5 TAREFA COMPORTAMENTAL

Os animais foram divididos em dois grupos e treinados em um labirinto radial (8 braços) para que buscassem 3 tipos de recompensa (Figura 5). Em um dos grupos (n=2), todas recompensas eram iguais (X,Y,Z): 4 gotas de achocolatado (Figura 5-A [esquerda]). No outro grupo (n=3), a maior recompensa (H) consistiu em 4 gotas de achocolatado em 100% das vezes que o animal buscou o braço recompensado; a recompensa média (M) consistiu em 4 gotas de achocolatado em 66% das vezes que o animal buscou-a; a menor recompensa (L) consistiu em 1 gota de achocolatado em 100% das vezes que o animal a procurou (Figura 5-A [direita]). O braço menos preferido na fase de pré-treinamento foi assinalado como H e o mais preferido como L. Na fase de treino, cada animal realizou cerca de 10 tentativas, em que cada tentativa se encerrou após ele ter alcançado todos os braços recompensados ou após 5 minutos decorridos. Nas seções de registro eletrofisiológico, 12 tentativas foram realizadas em cada dia, utilizando os mesmos critérios da fase de treino.

Os ratos foram treinados por 5 dias por semana até que atingissem algum desses critérios por 3 dias consecutivos: I) não cometerem mais de 20% de erros de memória de referência (entrar em um braço não recompensado); II) não preferirem o braço H como última escolha em mais de 20% das tentativas; III) não preferirem o braço L como primeira escolha em mais de 20% das tentativas. A Figura 5-B apresenta gráficos estereotipados de velocidade dos animais após terem atingido algum dos critérios de aprendizado, com traços de velocidade de diversas corridas sobrepostos (Figura 5-B [esquerda]) e traços de apenas uma tentativa com 3 corridas (Figura 5-B [direita]). Esse perfil estereotipado de velocidade demonstra uma estabilidade comportamental dos animais para que análises de variáveis cinéticas fossem possíveis no estudo.

A



B

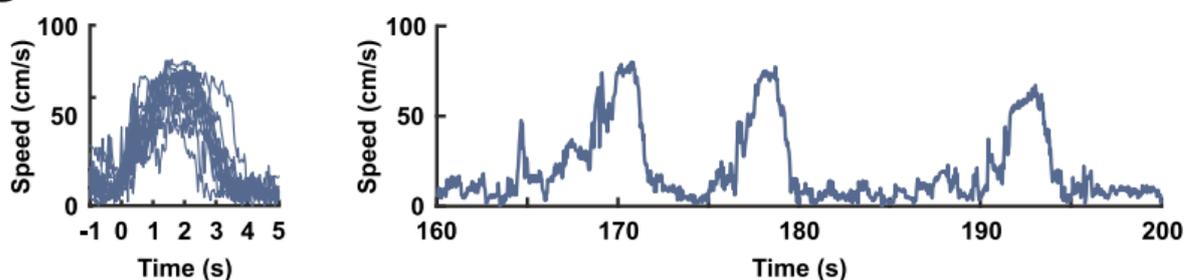


Figura 5 – A tarefa comportamental. (A-esquerda) Ilustração do labirinto radial utilizado no estudo e os 3 braços recompensados (X,Y,Z), para o grupo de animais que recebeu recompensas de magnitudes e frequências iguais. (A-direita) Ilustração do labirinto radial, com os 3 braços recompensados (H,M,L) para o grupo de animais que recebeu recompensas de magnitudes e frequências diferentes. Além disso, em cores pode-se ver um exemplo da reconstrução da trajetória de um animal a cada um dos 3 braços. (B-direita) Gráfico representativo da velocidade de um dos animais em 3 corridas, que correspondem a uma tentativa completa. (B-esquerda) Gráfico com curvas de velocidade de diversas corridas sobrepostas.

2.6 CONFECÇÃO DE ELETRODOS

Arrays de eletrodos foram construídos para implante nos animais. Foram produzidos arranjos 2x4 de eletrodos de 30 μm de tungstênio, anexados a um *microdrive* que possibilitou a movimentação vertical dos eletrodos. Ainda, capacetes de proteção fornecidos por Marcelo Aguiar, membro associado da UCSD (Universidade da Califórnia, de San Diego), foram utilizados conjuntamente aos *arrays* de eletrodos.

2.7 CIRURGIA ESTEREOTÁXICA

Os ratos foram anestesiados com isoflurano 1.5% (via inalatória) e fixados ao aparelho estereotáxico (David Kopf Instruments, Tajunga, EUA). O escalpo dos

animais foi retirado com auxílio de um bisturi para a exposição do crânio. Uma craniotomia foi realizada para o posicionamento dos eletrodos, nas seguintes coordenadas anatômicas: NAc (n=5) AP +0.2 até +1.2 mm e ML +0.6 até +1.0 mm em relação ao bregma e DV -5.5 mm em relação a dura mater. As coordenadas seguiram o atlas de Paxinos e Watson (2007). Foram anexados 3 parafusos no crânio dos animais e o acrílico dental foi utilizado para fixar o arranjo ao crânio dos ratos e o capacete protetor, fornecido por Marcelo Aguilár.

2.8 REGISTRO ELETROFISIOLÓGICO

Após uma semana de recuperação da cirurgia, utilizando os *microdrives*, os eletrodos foram baixados em direção a estrutura do NAc em aproximadamente 240 μm /dia até que a atividade neuronal unitária fosse detectada e isolada, com o animal no labirinto radial, mas sem realizar a tarefa comportamental. Para obtenção do sinal de LFP o registro foi amplificado (1000 vezes) e filtrado (500 Hz). Durante os registros eletrofisiológicos, os animais também tiveram seu posicionamento rastreado por meio de LEDs anexados ao implante de eletrodos. O software Cineplex System (Plexon) realizou o rastreamento dos LEDs ligados à cabeça dos animais numa resolução de 30 *frames*/segundo e registrou as coordenadas juntamente aos dados de atividade neural.

2.9 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados de LFP foram verificados e todas sessões de registro foram realizadas com uma taxa de coleta de amostras de 1000 coletas por segundo, o que permitiu que as análises posteriores fossem realizadas numa faixa de frequências de 0 a 500 Hz (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). Em seguida, filtros *notch* (*butterworth*) foram desenvolvidos utilizando a função `designfilt.m` do software MATLAB (MathWorks Inc Natick, MA), para remoção de contaminações da rede elétrica em 60 Hz e em seus respectivos harmônicos (DE CHEVEIGNÉ; NELKEN, 2019). A função `rob_zsc.m` foi criada no software MATLAB para normalização por Z-score robusto (baseado em mediana e MAD – *median absolute variation* – para o cálculo de Z-score). Então, os dados foram alinhados e cortados em janelas de 1000 ms antes e 1000 ms depois dos seguintes eventos das corridas da tarefa

comportamental: início da locomoção, momento em que o animal atingiu o pico de velocidade e fim da locomoção. A escolha desses eventos foi motivada por análises de neurônios únicos dos mesmos registros eletrofisiológicos analisados nesse trabalho, realizadas em um trabalho anterior do nosso grupo de pesquisas (LEVCIK et al., 2021).

2.10 ESTIMATIVA E ANÁLISE ESPECTRAL

Os espectros de frequência dos dados registrados de LFP foram estimados utilizando o método *multitaper* (THOMSON, 1990), aplicando cinco funções discretas de ondas esferoidais prolatadas (cinco *tapers*) aos dados, através da implementação do método *multitaper* do pacote Chronux para análise espectral em MATLAB (BOKIL et al., 2010). A função `mtspectrumc.m` do pacote Chronux foi utilizada para estimar todos espectros de frequência do trabalho. Os dados utilizados para estimar os espectros foram coletados em janelas de 1000 ms antes e depois de três eventos da tarefa comportamental realizada pelos animais: início da locomoção, pico de velocidade e fim da locomoção. A função `plotsigdiff.m` do pacote Chronux foi utilizada para realizar comparações entre os espectros, utilizando a estimativa de variância de *Jackknife* para encontrar intervalos de confiança apropriados para comparação entre os espectros (ARVESEN, 1969). A função, por sua vez, retornou os pontos significativamente diferentes (maiores ou menores que os intervalos de confiança) entre os dois espectros. As comparações sempre foram feitas em pares de espectros calculados com dados do mesmo canal de registro de LFP, de acordo com duas condições: I) comparação de parâmetros motivacionais da tarefa, em que um dos espectros foi estimado com dados amostrados de corridas em que o animal atingiu um braço específico (L, por exemplo), e o outro espectro foi estimado com dados amostrados de todas as outras corridas (H, M e erros, por exemplo); II) comparação de parâmetros cinéticos da tarefa, em que um dos espectros foi estimado com dados amostrados de corridas de latência menor (animal andou rápido) ou latência maior (animal andou devagar), e o outro espectro foi estimado com dados amostrados de corridas de latência média. A frequência de pontos significativamente diferentes entre cada comparação de dois espectros foi coletada para as seguintes bandas de LFP: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (15-30 Hz), gamma (30-90 Hz), fast oscillations 1 (90-200 Hz) e fast oscillations

2 (200-400 Hz). Esses dados foram exportados e analisados no software estatístico IBM SPSS.

2.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Foi utilizado um teste de estacionariedade (*augmented Dickey-Fuller*, através da função `adstest.m` do MATLAB), testando a hipótese nula H_0 de que o espectro estimado apresenta estacionariedade. O nível de significância utilizado para rejeitar a hipótese nula foi de $p < 0.05$. Os espectros testados foram obtidos com os dados alinhados pelo início da locomoção, pico de velocidade e fim da locomoção, com tentativas amostradas por: escolha dos braços L, M ou H (X, Y e Z para o grupo sem diferenças de recompensas) e também por amostragem dos terços de corridas mais rápidas e mais lentas em cada dia de registro. Além dos espectros, os resíduos gerados pela comparação mencionada na seção anterior foram subtraídos dos seus respectivos espectros originais e também foram analisados pelo teste de estacionariedade. Com fins de simplificar a descrição dos dados, os espectros estimados unicamente (de acordo com alguma variável comportamental), serão chamados de espectros originais e os espectros obtidos pela subtração dos resíduos serão chamados de espectros residuais. A contingência de espectros residuais que falharam em rejeitar a hipótese nula foi analisada pelo teste de chi-quadrado, com auxílio do software GraphPad Prism 8.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ESTIMATIVA E COMPARAÇÃO DOS ESPECTROS DE PODER

Os espectros de poder de LFP foram estimados pelo método *multitaper* (THOMSON, 1990), que oferece uma estimativa não paramétrica, com uma variância baixa, do domínio de frequência de uma série temporal. Após estimados individualmente, os espectros foram comparados (seção 2.10 dos Materiais e Métodos) em condições motivacionais (comparando dados de quando os animais buscaram diferentes recompensa) e em condições cinéticas (comparando dados de quando os animais se locomoveram em diferentes velocidades). As figuras 6 e 7 apresentam exemplos significativos das comparações motivacionais e cinéticas, respectivamente, com dados coletados do mesmo registro de LFP, de um animal que treinou sob o paradigma de recompensas variadas. A frequência de diferenças significativas entre as comparações dos espectros foi quantificada em cada banda de LFP: *delta* (0.5-4 Hz), *theta* (4-8 Hz), *alpha* (8-12 Hz), *beta* (15-30 Hz), *gamma* (30-90 Hz), *fast oscillations 1* (90-200 Hz) e *fast oscillations 2* (200-400 Hz). Posteriormente, a frequência de diferenças significativas em cada banda de LFP foi comparada pelo teste de chi-quadrado, para avaliar quais bandas de LFP são mais ativadas em cada uma das condições testadas.

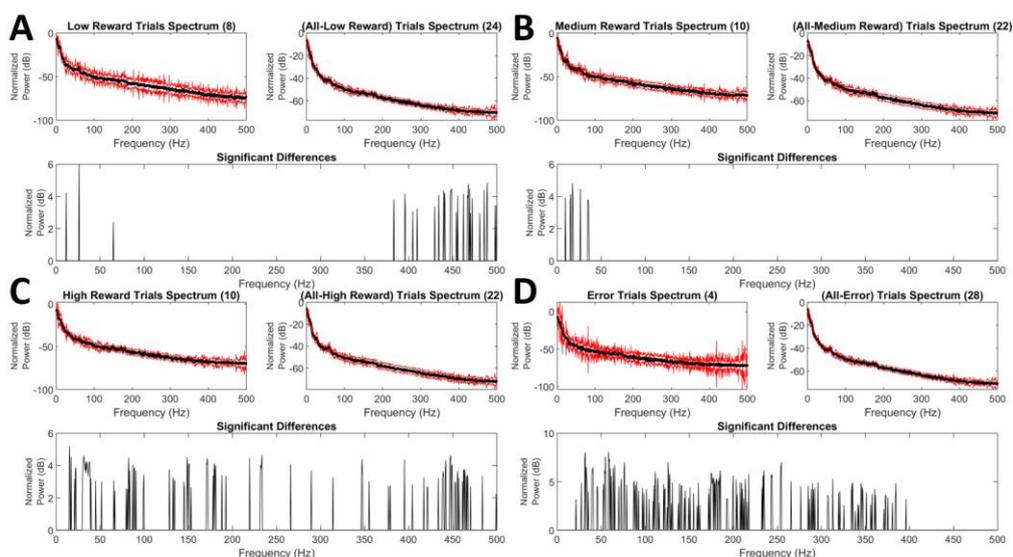


Figura 6 – Comparações entre espectros na condição motivacional. Estão representados espectros estimados com dados amostrados quando o animal buscou o braço de baixa recompensa (A), média recompensa (B), alta recompensa (C) e quando o animal cometeu erros (D). Em todos

casos, o gráfico superior à esquerda apresenta o espectro estimado com dados de quando o animal buscou o respectivo braço do labirinto, o gráfico superior à direita apresenta o espectro estimado com dados das demais trajetórias do animal e gráfico inferior apresenta as diferenças significativas entre ambos gráficos superiores. Em vermelho está plotada a estimativa de variância de *Jackknife* de cada caso. Note o padrão de diferenças significativas entre os espectros quando o animal busca cada recompensa.

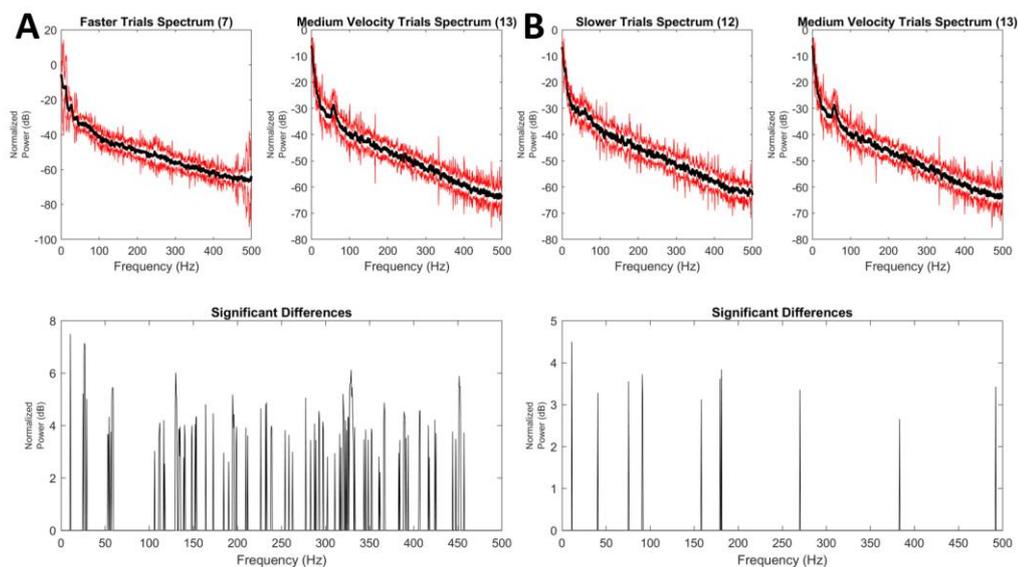


Figura 7 – Comparação entre espectros na condição cinética. Estão representados espectros estimados com dados amostrados quando o animal caminhou em velocidades altas (A) e baixas (B). Em todos casos, o gráfico superior à esquerda apresenta o espectro estimado com dados de quando o animal caminhou na respectiva velocidade, o gráfico superior à direita apresenta o espectro estimado com dados de quando o animal caminhou em velocidades médias e o gráfico inferior apresenta as diferenças significativas entre ambos gráficos superiores. Em vermelho está plotada a estimativa de variância de *Jackknife* de cada caso. Note o padrão de diferenças significativas entre os espectros quando o animal caminhou em cada velocidade.

3.2 QUANTIFICAÇÃO E ANÁLISE DAS DIFERENÇAS SIGNIFICATIVAS ENTRE AS COMPARAÇÕES DE PARES DE ESPECTROS

Entre as comparações de frequência de diferenças significativas dos espectros, na condição motivacional, as diferenças mais interessantes ocorreram nas bandas *alpha* e *beta* de LFP, com os dados alinhados ao pico de velocidade e ao fim da locomoção (Figura 8). Como pode se verificar, em todos os casos, houve uma grande frequência de diferenças significativas entre os espectros computados com os dados de quando os animais foram ao braço de média recompensa, se comparados aos animais que foram treinados no paradigma sem diferenças de recompensas. Os dados foram submetidos ao teste de chi-quadrado e resultaram em $p < 0.01$ em todos os testes e, nesse caso, não foi necessário um teste de post-

hoc pois a diferença é clara entre os grupos. Como o braço de recompensa média era recompensado em frequências variáveis (66% das vezes que o animal o visitava), as diferenças observadas no LFP podem revelar erros de predição de recompensa (SCHULTZ; DAYAN; MONTAGUE, 1997; SCHULTZ; TREMBLAY; HOLLERMAN, 1998) sendo computados nas ondas *alpha* e *beta* de LFP. Entretanto, para conclusões robustas, novos experimentos devem ser realizados endereçando especificamente essa hipótese e realizando controles apropriados para eliminar outras possíveis interpretações.

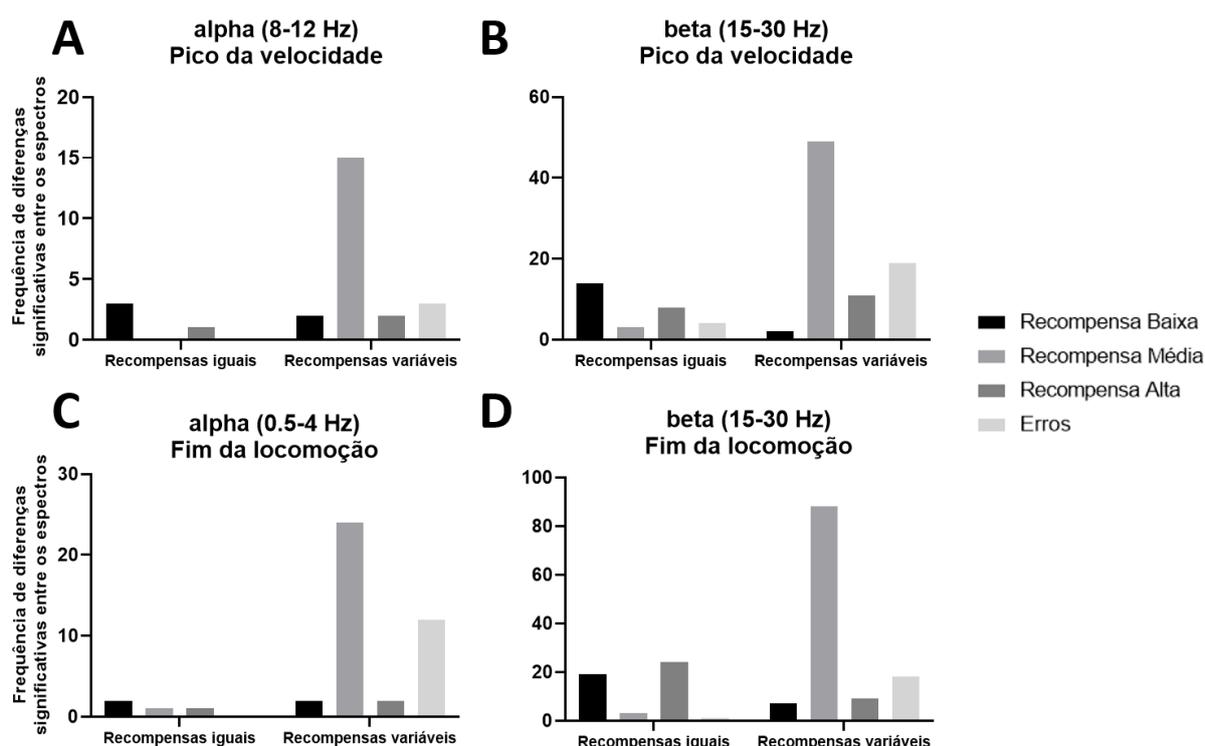


Figura 8 - Diferenças no processamento motivacional. Percebe-se uma grande frequência de pontos de diferença significativa entre os espectros, apenas apenas para o grupo de animais treinado sob o paradigma de recompensas variáveis, quando estes buscaram o braço de recompensa média. Teste de chi-quadrado foi significativo ($p < 0.01$) em todos os casos.

Entre as comparações de frequência de diferenças significativas dos espectros, na condição cinética, as diferenças mais interessantes ocorreram nas bandas de frequências mais altas (*gamma* [30-90 Hz], *fast oscillations 1* [90-200] Hz e *fast oscillations 2* [200-400 Hz]), com os dados alinhados ao início da locomoção (Figura 9). Em todos os casos, foi computada uma alta frequência de diferenças significativas entre os espectros quando os animais atingiram altas velocidades durante as corridas até a recompensa. Apenas animais treinados sob o paradigma

de recompensas variáveis apresentaram a referida diferença, novamente apontando para a grande relação límbico-motora referida ao NAc (MOGENSON; JONES; YIM, 1980). Trabalhos realizados com neurônios únicos no NAc enquanto os animais realizavam atividades motoras semelhantes à de nosso trabalho (corridas até recompensas) revelaram neurônios agindo como sinais de iniciação/ finalização de ações motoras (MCGINTY et al., 2013; SALES-CARBONELL et al., 2018). A atividade desse tipo de neurônio pode estar contribuindo com as diferenças

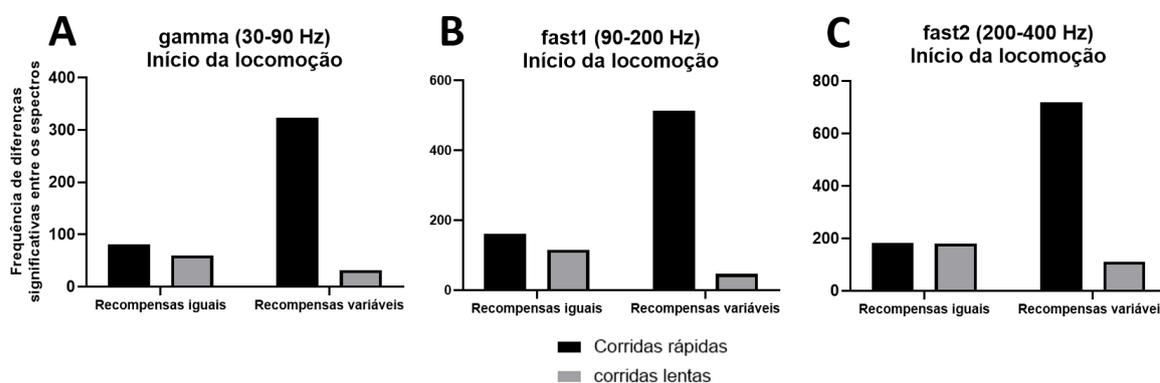


Figura 9 - **Diferenças no processamento cinético.** Percebe-se uma diferença clara, pronunciada nas bandas de frequências mais altas do espectro, concentrada nos dados do grupo que treinou sob o paradigma sem diferença de recompensas, em dados alinhados pelo início da locomoção.

registradas nas bandas mais altas de oscilações, visto que, pela natureza $1/f$ de dispersão de energia das ondas no cérebro, frequências de oscilações altas como as registradas provavelmente advém de circuitos locais (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

Além dessa análise, os dados da condição cinética foram utilizados para testar diferenças de acordo com coordenadas dorso-ventrais dos eletrodos de registro. Os dados foram amostrados em 3 grupos de profundidades, de cerca de 1mm de diferença em cada grupo, reunindo os dados de todos registros que ocorreram com os eletrodos posicionados nas respectivas coordenadas dorso-ventrais. As comparações foram realizadas para um rato que foi treinado sob o paradigma de recompensas variáveis (Figura 10 – A:C) e um rato que foi treinado sob o paradigma de recompensas iguais (Figura 10 – D:E). A Figura 10 apresenta grandes frequências, consistentes entre diferentes alinhamentos, de diferenças significativas para os eletrodos em posições mais ventrais, em corridas rápidas, na banda de *fast oscillations 1* (90-200 Hz). Num geral, foram computadas diferenças significativas ($p < 0.05$) de chi-quadrado para faixas de frequência altas (> 30 Hz) em

todos alinhamentos, apoiando a hipótese de uma codificação cinética nas regiões mais dorsais do NAc. Uma outra hipótese é de que os dados amostrados nos grupos

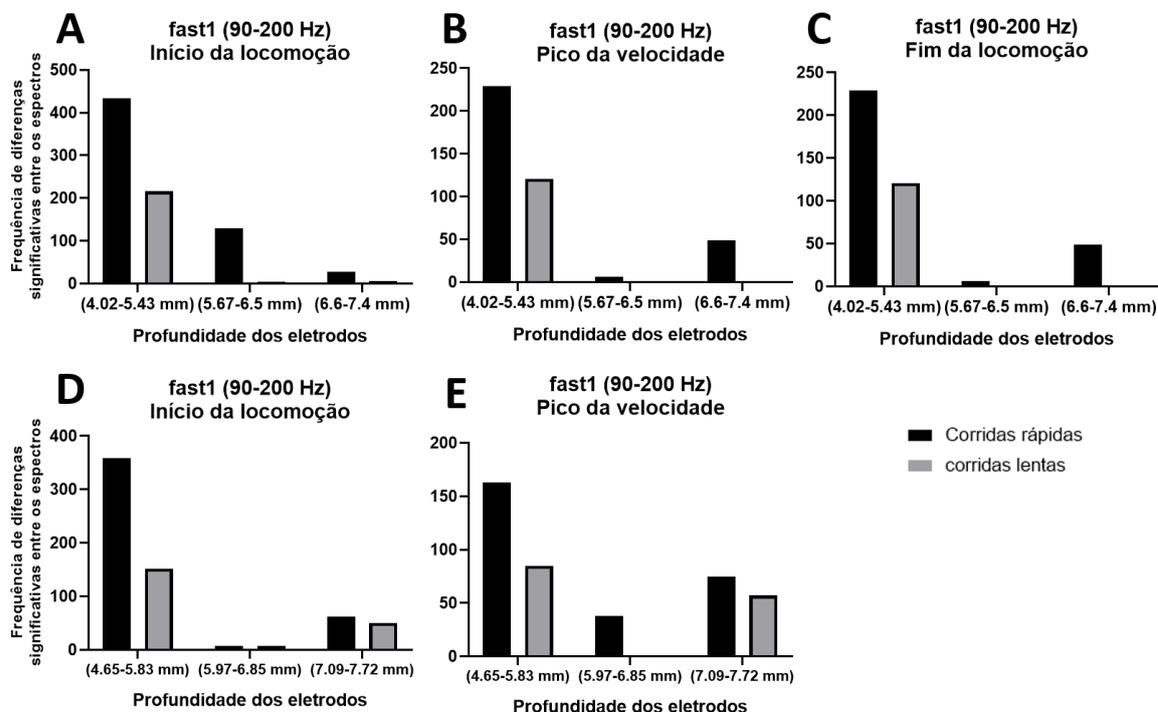


Figura 10 - Diferenças de processamento cinético de acordo com profundidade do eletrodo de registro. Percebe-se uma frequência pronunciada de diferenças significativas entre os espectros em bandas de LFP fast oscillations 1, porém apenas entre os espectros calculados com dados que foram registrados com o eletrodo posicionado em posições mais superficiais do NAc (mais dorsais). No eixo X é apresentada a faixa de coordenadas anatômicas nas quais os dados foram amostrados.

mais ventrais possam estar refletindo computações do estriado dorsal, que reconhecidamente possui um papel importante para ações motoras (RUEDA-OROZCO; ROBBE, 2015; SALES-CARBONELL et al., 2018). Porém, o fato de as diferenças terem ocorrido principalmente em bandas de oscilações mais altas de LFP indicam uma implicação em circuitos locais, como já mencionado no texto.

3.3 ANÁLISE DE ESTACIONARIEDADE

Por último, foi realizado o teste de estacionariedade (*augmented Dickey-Fuller test*), testando a hipótese nula de que os espectros originais e residuais apresentam estacionariedade. Um sinal estacionário, em uma série temporal, apresenta como características principais média, variância e estrutura de autocorrelação constantes (FOX, 1997), e num contexto de LFP pode representar um ruído branco (*white noise*). Entre os dados analisados, nenhum dos espectros

originais falhou em rejeitar a hipótese nula, não representando características de estacionariedade. Entre os espectros residuais (resíduos oriundos da comparação entre dois espectros), muitos falharam em rejeitar a H_0 , demonstrando que grande parte da informação não-estacionária dos LFPs foi removida na comparação. Em média, independentemente do alinhamento, os dados de espectros residuais de pelo menos um dos 16 canais registrados falhou em rejeitar a H_0 em cerca de 50% dos registros. O fato de tantos espectros residuais apresentarem estacionariedade demonstra que os dados significativos (dos espectros originais), que foram removidos dos espectros residuais, compõe a maior parte da informação não-estacionária do registro ou o “sinal” do registro. Essa afirmação pode ser compreendida pela prática comum em ajustes de modelos matemáticos regressivos que, em grande parte, ajustam o limite da tentativa contínua de regressão dos dados por parte modelo, como o momento em que os resíduos gerados apresentam estacionariedade (FOX, 1997).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados e análises apresentados nesse trabalho confirmam em grande parte achados da literatura e apontam resultados promissores a novos trabalhos que investiguem mais a fundo os temas discutidos. Especificamente, o trabalho apresenta dados que reforçam a teoria de que o NAc funcione como uma interface límbico-motora, promovendo a busca de recompensas e também aponta um possível erro de predição de recompensas sendo computado nas bandas de LFP e não apenas em neurônios únicos do NAc. Entretanto, ambos resultados precisam de estudos mais robustos e que testem especificamente as hipóteses apresentadas, para que conclusões mais expressivas sejam obtidas.

REFERÊNCIAS

AHMADI SOLEIMANI, S. Mohammad; MOHAMADI M.A.H, Mohammad Hossein; RAOUFY, Mohammad Reza; AZIZI, Hossein; NASEHI, Mohammad; ZARRINDAST, Mohammad Reza. Acute morphine administration alters the power of local field potentials in mesolimbic pathway of freely moving rats: Involvement of dopamine receptors. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 686, p. 168–174, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394018306220>.

ARVESEN, James N. Jackknifing $\$U\$$ -Statistics. **The Annals of Mathematical Statistics**, [S. l.], v. 40, n. 6, p. 2076–2100, 1969. DOI: [10.1214/aoms/1177697287](https://doi.org/10.1214/aoms/1177697287). Disponível em: <https://doi.org/10.1214/aoms/1177697287>.

ASHOK, A. H.; MARQUES, T. R.; JAUHAR, S.; NOUR, M. M.; GOODWIN, G. M.; YOUNG, A. H.; HOWES, O. D. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 666–679, 2017. DOI: [10.1038/mp.2017.16](https://doi.org/10.1038/mp.2017.16). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>.

BAIK, Ja-Hyun. **Dopamine Signaling in reward-related behaviors** *Frontiers in Neural Circuits*, 2013. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00152>.

BAMFORD, Nigel S.; WIGHTMAN, R. Mark; SULZER, David. Dopamine's Effects on Corticostriatal Synapses during Reward-Based Behaviors. **Neuron**, [S. l.], v. 97, n. 3, p. 494–510, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627318300096>.

BARBERA, Giovanni; LIANG, Bo; ZHANG, Lifeng; GERFEN, Charles R.; CULURCIELLO, Eugenio; CHEN, Rong; LI, Yun; LIN, Da-Ting. Spatially Compact Neural Clusters in the Dorsal Striatum Encode Locomotion Relevant Information. **Neuron**, [S. l.], v. 92, n. 1, p. 202–213, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.037>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662731630530X>.

BARNES, Terra D.; KUBOTA, Yasuo; HU, Dan; JIN, Dezhe Z.; GRAYBIEL, Ann M. Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of

procedural memories. **Nature**, [S. l.], v. 437, n. 7062, p. 1158–1161, 2005. DOI: 10.1038/nature04053. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature04053>.

BARTHOLOMEW, Ryan A.; LI, Haofang; GAIDIS, Erin J.; STACKMANN, Michelle; SHOEMAKER, Charles T.; ROSSI, Mark A.; YIN, Henry H. Striatonigral control of movement velocity in mice. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 43, n. 8, p. 1097–1110, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.13187>. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejn.13187>.

BÉDARD, C.; KRÖGER, H.; DESTEXHE, A. Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. **Physical Review E**, [S. l.], v. 73, n. 5, p. 51911, 2006. DOI: 10.1103/PhysRevE.73.051911. Disponível em: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.73.051911>.

BERGMAN, Hagai; FEINGOLD, Ariela; NINI, Asaph; RAZ, Aeyal; SLOVIN, Hamutal; ABELES, Moshe; VAADIA, Eilon. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 32–38, 1998. DOI: 10.1016/S0166-2236(97)01151-X. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01151-X](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01151-X).

BOKIL, Hemant; ANDREWS, Peter; KULKARNI, Jayant E.; MEHTA, Samar; MITRA, Partha P. Chronux: A platform for analyzing neural signals. **Journal of Neuroscience Methods**, [S. l.], v. 192, n. 1, p. 146–151, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.06.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027010003444>.

BUZSÁKI, György. Large-scale recording of neuronal ensembles. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 446–451, 2004. DOI: 10.1038/nn1233. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn1233>.

BUZSÁKI, György; ANASTASSIOU, Costas A.; KOCH, Christof. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. 6, p. 407–420, 2012. DOI: 10.1038/nrn3241. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.

CAZORLA, Maxime; DE CARVALHO, Fernanda Delmondes; CHOHAN, Muhammad O.; SHEGDA, Mariya; CHUHMA, Nao; RAYPORT, Stephen; AHMARI, Susanne E.; MOORE, Holly; KELLENDONK, Christoph. Dopamine D2 Receptors Regulate the Anatomical and Functional Balance of Basal Ganglia Circuitry. **Neuron**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 153–164, 2014. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.041. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.041>.

COHEN, Michael X.; FRANK, Michael J. Neurocomputational models of basal ganglia function in learning, memory and choice. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 199, n. 1, p. 141–156, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432808005421>.

COSTA, Rui M.; COHEN, Dana; NICOLELIS, Miguel A. L. Differential Corticostriatal Plasticity during Fast and Slow Motor Skill Learning in Mice. **Current Biology**, [S. l.], v. 14, n. 13, p. 1124–1134, 2004. DOI: [10.1016/j.cub.2004.06.053](https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.053). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.053>.

CUI, Guohong; JUN, Sang Beom; JIN, Xin; PHAM, Michael D.; VOGEL, Steven S.; LOVINGER, David M.; COSTA, Rui M. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. **Nature**, [S. l.], v. 494, n. 7436, p. 238–242, 2013. DOI: [10.1038/nature11846](https://doi.org/10.1038/nature11846). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11846>.

DA CUNHA, Claudio; GOMEZ-A, Alexander; BLAHA, Charles D. The role of the basal ganglia in motivated behavior. **Reviews in the Neurosciences**, [S. l.], v. 23, n. 5–6, p. 747–767, 2012. DOI: [doi:10.1515/revneuro-2012-0063](https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0063). Disponível em: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0063>.

DE CHEVEIGNÉ, Alain; NELKEN, Israel. Filters: When, Why, and How (Not) to Use Them. **Neuron**, [S. l.], v. 102, n. 2, p. 280–293, 2019. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.02.039](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.039). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.039>.

FEINGOLD, Joseph; GIBSON, Daniel J.; DEPASQUALE, Brian; GRAYBIEL, Ann M. Bursts of beta oscillation differentiate postperformance activity in the striatum and motor cortex of monkeys performing movement tasks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 112, n. 44, p. 13687 LP – 13692, 2015. DOI: [10.1073/pnas.1517629112](https://doi.org/10.1073/pnas.1517629112). Disponível em: <http://www.pnas.org/content/112/44/13687.abstract>.

FLORIO, Tiziana Marilena; SCARNATI, Eugenio; ROSA, Ilaria; DI CENSO, Davide; RANIERI, Brigida; CIMINI, Annamaria; GALANTE, Angelo; ALECCI, Marcello. The Basal Ganglia: More than just a switching device. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 677–684, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.12987>. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cns.12987>.

FOBBS, Wambura C.; BARISELLI, Sebastiano; LICHOLAI, Julia A.;

MIYAZAKI, Nanami L.; MATIKAINEN-ANKNEY, Bridget A.; CREED, Meaghan C.; KRAVITZ, Alexxai V. Continuous Representations of Speed by Striatal Medium Spiny Neurons. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 40, n. 8, p. 1679 LP – 1688, 2020. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1407-19.2020. Disponível em: <http://www.jneurosci.org/content/40/8/1679.abstract>.

FOX, Kevin J. White noise and other experiments on augmented Dickey-Fuller tests. **Applied Economics Letters**, [S. l.], v. 4, n. 11, p. 689–694, 1997. DOI: 10.1080/758530650. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/758530650>.

GIRAULT, Jean-Antoine. Integrating neurotransmission in striatal medium spiny neurons. **Advances in experimental medicine and biology**, United States, v. 970, p. 407–429, 2012. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_18.

GMAZ, Jimmie M.; CARMICHAEL, James E.; VAN DER MEER, Matthijs Aa. Persistent coding of outcome-predictive cue features in the rat nucleus accumbens. **eLife**, [S. l.], v. 7, p. e37275, 2018. DOI: 10.7554/eLife.37275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30234485>.

GRACE, Anthony A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 524–532, 2016. DOI: 10.1038/nrn.2016.57. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>.

GU, Bon-Mi; KUKREJA, Keshav; MECK, Warren H. Oscillation patterns of local field potentials in the dorsal striatum and sensorimotor cortex during the encoding, maintenance, and decision stages for the ordinal comparison of sub- and supra-second signal durations. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 153, p. 79–91, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742718301151>.

HABER, Suzanne N. Corticostriatal circuitry. **Dialogues in clinical neuroscience**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 7–21, 2016. DOI: 10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069376>.

HARRIS BOZER, Amber L.; UHELSKI, Megan L.; LI, Ai-Ling. Extrapolating meaning from local field potential recordings. **Journal of Integrative Neuroscience**, [S. l.], v. 16, p. 107–126, 2017. DOI: 10.3233/JIN-170011.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre. **Nature**, [S. l.], v. 144, n. 3651, p. 710–711, 1939. DOI:

10.1038/144710a0. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/144710a0>.

HONG, Guosong; LIEBER, Charles M. Novel electrode technologies for neural recordings. **Nature reviews. Neuroscience**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 330–345, 2019.

DOI: 10.1038/s41583-019-0140-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833706>.

HUBEL, DAVID H. Tungsten Microelectrode for Recording from Single Units. **Science**, [S. l.], v. 125, n. 3247, p. 549 LP – 550, 1957. DOI:

10.1126/science.125.3247.549. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/125/3247/549.abstract>.

IKEMOTO, Satoshi. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 129–150, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.001>.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763410000254>.

JIN, Xin; COSTA, Rui M. Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. **Nature**, [S. l.], v. 466, n. 7305, p. 457–462, 2010. DOI: 10.1038/nature09263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651684>.

JOG, Mandar S.; KUBOTA, Yasuo; CONNOLLY, Christopher I.; HILLEGART, Viveka; GRAYBIEL, Ann M. Building Neural Representations of Habits. **Science**, [S. l.], v. 286, n. 5445, p. 1745 LP – 1749, 1999. DOI:

10.1126/science.286.5445.1745. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/286/5445/1745.abstract>.

KELLY, Roberta M.; STRICK, Peter L. B. T. Progress in Brain Research. Macro-architecture of basal ganglia loops with the cerebral cortex: use of rabies virus to reveal multisynaptic circuits. *In: Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement*. [s.l.] : Elsevier, 2004. v. 143p. 447–459. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43042-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43042-2). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612303430422>.

KIM, Namsoo; BARTER, Joseph W.; SUKHARNIKOVA, Tatyana; YIN, Henry H. Striatal firing rate reflects head movement velocity. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 40, n. 10, p. 3481–3490, 2014. DOI:

<https://doi.org/10.1111/ejn.12722>. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejn.12722>.

KLAUS, Andreas; MARTINS, Gabriela J.; PAIXAO, Vitor B.; ZHOU, Pengcheng; PANINSKI, Liam; COSTA, Rui M. The Spatiotemporal Organization of

the Striatum Encodes Action Space. **Neuron**, [S. l.], v. 95, n. 5, p. 1171- 1180.e7, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627317307304>.

KLEIN, Marianne O.; BATTAGELLO, Daniella S.; CARDOSO, Ariel R.; HAUSER, David N.; BITTENCOURT, Jackson C.; CORREA, Ricardo G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 31–59, 2019. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.

KRAVITZ, Alexxai V; FREEZE, Benjamin S.; PARKER, Philip R. L.; KAY, Kenneth; THWIN, Myo T.; DEISSEROTH, Karl; KREITZER, Anatol C. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. **Nature**, [S. l.], v. 466, n. 7306, p. 622–626, 2010. DOI: 10.1038/nature09159. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature09159>.

KREITZER, Anatol C. Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons. **Annual Review of Neuroscience**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 127–147, 2009. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135422. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135422>.

KUPCHIK, Yonatan M.; BROWN, Robyn M.; HEINSBROEK, Jasper A.; LOBO, Mary Kay; SCHWARTZ, Danielle J.; KALIVAS, Peter W. Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 18, n. 9, p. 1230–1232, 2015. DOI: 10.1038/nn.4068. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4068>.

LANCIEGO, José L.; LUQUIN, Natasha; OBESO, José A. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 12, 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a009621. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/12/a009621.abstract>.

LEVCIK, David et al. Nucleus accumbens neurons encode initiation and vigor of reward approach behavior. **bioRxiv**, [S. l.], p. 2021.01.12.425739, 2021. DOI: 10.1101/2021.01.12.425739. Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2021/01/12/2021.01.12.425739.abstract>.

MARKOWITZ, Jeffrey E. et al. The Striatum Organizes 3D Behavior via Moment-to-Moment Action Selection. **Cell**, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Howard Hughes Medical Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA., v. 174, n. 1, p. 44- 58.e17, 2018. DOI:

10.1016/j.cell.2018.04.019. Disponível em:
<http://europepmc.org/abstract/MED/29779950>.

MASATO, Anna; PLOTEGHER, Nicoletta; BOASSA, Daniela; BUBACCO, Luigi. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. **Molecular Neurodegeneration**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 35, 2019. DOI: 10.1186/s13024-019-0332-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0332-6>.

MATULEWICZ, Pawel; KASICKI, Stefan; HUNT, Mark Jeremy. The effect of dopamine receptor blockade in the rodent nucleus accumbens on local field potential oscillations and motor activity in response to ketamine. **Brain Research**, [S. l.], v. 1366, p. 226–232, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.088>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899310021542>.

MCGINTY, Vincent B.; LARDEUX, Sylvie; TAHA, Sharif A.; KIM, James J.; NICOLA, Saleem M. Invigoration of Reward Seeking by Cue and Proximity Encoding in the Nucleus Accumbens. **Neuron**, [S. l.], v. 78, n. 5, p. 910–922, 2013. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.04.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.010>.

MOGENSON, Gordon J.; JONES, Douglas L.; YIM, Chi Yiu. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. **Progress in Neurobiology**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 69–97, 1980. DOI: [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(80\)90018-0](https://doi.org/10.1016/0301-0082(80)90018-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0301008280900180>.

MORRISON, Sara E.; MCGINTY, Vincent B.; DU HOFFMANN, Johann; NICOLA, Saleem M. Limbic-motor integration by neural excitations and inhibitions in the nucleus accumbens. **Journal of Neurophysiology**, [S. l.], v. 118, n. 5, p. 2549–2567, 2017. DOI: 10.1152/jn.00465.2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00465.2017>.

MÜLLER, Joh. **Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medicin**. Berlin. v. 1838. Disponível em: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/49861>.

NICOLA, Saleem M. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 191, n. 3, p. 521–550, 2007. DOI: 10.1007/s00213-006-0510-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0510-4>.

0510-4.

NICOLA, Saleem M. Reassessing wanting and liking in the study of mesolimbic influence on food intake. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 311, n. 5, p. R811–R840, 2016. DOI: 10.1152/ajpregu.00234.2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00234.2016>.

PANIGRAHI, Babita; MARTIN, Kathleen A.; LI, Yi; GRAVES, Austin R.; VOLLMER, Alison; OLSON, Lars; MENSCH, Brett D.; KARPOVA, Alla Y.; DUDMAN, Joshua T. Dopamine Is Required for the Neural Representation and Control of Movement Vigor. **Cell**, [S. l.], v. 162, n. 6, p. 1418–1430, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.014>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867415010272>.

PARENT, André; SATO, Fumi; WU, Ying; GAUTHIER, Julie; LÉVESQUE, Martin; PARENT, Martin. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 23, p. S20–S27, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1471-1931\(00\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00022-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471193100000227>.

RASCH, Malte J.; GRETTON, Arthur; MURAYAMA, Yusuke; MAASS, Wolfgang; LOGOTHETIS, Nikos K. Inferring Spike Trains From Local Field Potentials. **Journal of Neurophysiology**, [S. l.], v. 99, n. 3, p. 1461–1476, 2008. DOI: 10.1152/jn.00919.2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00919.2007>.

REAKKAMNUAN, Chayaporn; CHEAHA, Dania; KUMARNSIT, Ekkasit. Nucleus accumbens local field potential power spectrums, phase-amplitude couplings and coherences following morphine treatment. **Acta neurobiologiae experimentalis**, Department of Physiology, Faculty of Science, Prince of Songkla University (PSU), Hat Yai, Songkhla, Thailand, nine9.chaya@gmail.com., v. 77, n. 3, p. 214–224, 2017. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/29182612>.

RUEDA-OROZCO, Pavel E.; ROBBE, David. The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. **Nature neuroscience**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 453–460, 2015. DOI: 10.1038/nn.3924.

SALAMONE, John D.; COUSINS, Michael S.; BUCHER, Sherri. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 65, n. 2, p. 221–229, 1994. DOI:

[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)90108-2). Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166432894901082>.

SALES-CARBONELL, Carola; TAOUALI, Wahiba; KHALKI, Loubna; PASQUET, Matthieu O.; PETIT, Ludovic F.; MOREAU, Typhaine; RUEDA-OROZCO, Pavel E.; ROBBE, David. No Discrete Start/Stop Signals in the Dorsal Striatum of Mice Performing a Learned Action. **Current biology : CB**, Département de Biologie, Aix-Marseille University, Parc Scientifique de Luminy, 13273 Marseille, France; INSERM, Unité 1249, Marseille, Parc Scientifique de Luminy, 13273 Marseille, France; INMED-Institut de Neurobiologie de la Méditerranée, Parc Scientif, v. 28, n. 19, p. 3044- 3055.e5, 2018. DOI: 10.1016/j.cub.2018.07.038. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/30270180>.

SCHULTZ, Wolfram; DAYAN, Peter; MONTAGUE, P. Read. A Neural Substrate of Prediction and Reward. **Science**, [S. l.], v. 275, n. 5306, p. 1593 LP – 1599, 1997. DOI: 10.1126/science.275.5306.1593. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/275/5306/1593.abstract>.

SCHULTZ, Wolfram; TREMBLAY, Léon; HOLLERMAN, Jeffrey R. Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 421–429, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00071-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390898000719>.

SHI, L. H.; LUO, F.; WOODWARD, D. J.; CHANG, J. Y. Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. **Experimental Brain Research**, [S. l.], v. 157, n. 3, p. 303–314, 2004. DOI: 10.1007/s00221-004-1844-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1844-y>.

SJULSON, Lucas; PEYRACHE, Adrien; CUMPELIK, Andrea; CASSATARO, Daniela; BUZSÁKI, György. Cocaine Place Conditioning Strengthens Location-Specific Hippocampal Coupling to the Nucleus Accumbens. **Neuron**, [S. l.], v. 98, n. 5, p. 926- 934.e5, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627318303234>.

SOLANDT, D. Y. Electrical Signs Of Nervous Activity. By Joseph Erlanger and Herbert S. Gasser. (Philadelphia: University of Pennsylvania Press; London: Humphrey Milford, Oxford University Press, 1937.). **American Journal of**

Psychiatry, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 1472–1473, 1937. DOI: 10.1176/ajp.93.6.1472-a. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.93.6.1472-a>.

TANAKA, Takuma; NAKAMURA, Kouichi C. Focal inputs are a potential origin of local field potential (LFP) in the brain regions without laminar structure. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 12, p. e0226028, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226028>.

TEPPER, James; TECUAPETLA, Fatuel; KOOS, Tibor; IBANEZ-SANDOVAL, Osvaldo. **Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons Frontiers in Neuroanatomy**, 2010. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2010.00150>.

THOMSON, David J. Quadratic-Inverse Spectrum Estimates: Applications to Palaeoclimatology. **Philosophical Transactions: Physical Sciences and Engineering**, [S. l.], v. 332, n. 1627, p. 539–597, 1990. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/76805>.

THORN, Catherine A.; GRAYBIEL, Ann M. Differential Entrainment and Learning-Related Dynamics of Spike and Local Field Potential Activity in the Sensorimotor and Associative Striatum. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 34, n. 8, p. 2845 LP – 2859, 2014. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1782-13.2014. Disponível em: <http://www.jneurosci.org/content/34/8/2845.abstract>.

TRIPP, Gail; WICKENS, Jeffery R. Neurobiology of ADHD. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 57, n. 7, p. 579–589, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390809002445>.

VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S.; WANG, G. J.; BALER, R.; TELANG, F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 56, p. 3–8, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.05.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390808001482>.

WANG, M. et al. Abnormal Spontaneous Neuronal Discharge and Local Field Potential both in Cortex and Striatum of a Non- human Primate of Parkinson's Disease using Implantable Microelectrode Arrays. *In*: 2018 40TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY (EMBC) 2018, **Anais** [...]. [s.l: s.n.] p. 1–4. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512999.

WONG, R. K.; PRINCE, D. A.; BASBAUM, A. I. Intradendritic recordings from hippocampal neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 76, n. 2, p. 986–990, 1979. DOI: 10.1073/pnas.76.2.986. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/284423>.

YTTRI, Eric A.; DUDMAN, Joshua T. Opponent and bidirectional control of movement velocity in the basal ganglia. **Nature**, [S. l.], v. 533, n. 7603, p. 402–406, 2016. DOI: 10.1038/nature17639. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature17639>.

ZHANG, Haiyan et al. Altered Local Field Potential Relationship Between the Parafascicular Thalamic Nucleus and Dorsal Striatum in Hemiparkinsonian Rats. **Neuroscience Bulletin**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 315–324, 2019. DOI: 10.1007/s12264-018-0312-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0312-9>.