

Matheus Fernandes Ferreira

# **Caracterização Eletrofisiológica dos Córtices Pré-Frontal e Sensório-Motor em Processos de Tomada de Decisões em Ratos**

Macaíba

2017





INSTITUTO INTERNACIONAL  
DE NEUROCIÊNCIAS  
EDMOND E LILY SAFRA  
Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia

Matheus Fernandes Ferreira

# **Caracterização Eletrofisiológica dos Córtices Pré-Frontal e Sensório-Motor em Processos de Tomada de Decisões em Ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia do Instituto Internacional de Neurociências - Edmond e Lily Safra como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neuroengenharia.

Orientador: Profa. Dra. Ana Carolina Bione Kunicki

Co-orientador Profa. Dra. Mariana Ferreira Pereira de Araújo

Macaíba

2017

---

Matheus Fernandes Ferreira

Caracterização Eletrofisiológica dos Córtices Pré-Frontal e Sensório-Motor em Processos de Tomada de Decisões em Ratos/ Matheus Fernandes Ferreira. – Macaíba, 2017-

44 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Profa. Dra. Ana Carolina Bione Kunicki

Dissertação (Mestrado) – INSTITUTO INTERNACIONAL DE NEUROCIÊNCIAS EDMOND E LILY SAFRA

Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia, 2017.

1. Palavra-chave1. 2. Palavra-chave2. I. Orientador. II. Universidade xxx. III. Faculdade de xxx. IV. Título

CDU 02:141:005.7

---

Matheus Fernandes Ferreira

# **Caracterização Eletrofisiológica dos Córtices Pré-Frontal e Sensório-Motor em Processos de Tomada de Decisões em Ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuroengenharia do Instituto Internacional de Neurociências - Edmond e Lily Safra como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neuroengenharia.

Trabalho aprovado. Macaíba, 26 de Julho de 2017:

---

**Profa. Dra. Ana Carolina Bione  
Kunicki**  
Orientador

---

**Professor**  
Convidado 1

---

**Professor**  
Convidado 2

Macaíba  
2017



# Resumo

O sistema sensorial tátil de roedores é de fundamental importância para animais que possuem hábitos noturnos e dependem principalmente das vibrissas para localizar e discriminar objetos. O córtex pré-frontal (PFC), mais especificamente o cíngulo anterior, está associado, dentre outras funções, com monitoramento de erros, atenção e mudança de estratégia em tarefas de dupla escolha, influenciando nos processos de tomada de decisão. O processo de tomada de decisão é uma função cognitiva complexa que depende da integração de diversos estímulos sensoriais e experiências prévias para antecipar e aperfeiçoar um resultado. O objetivo deste trabalho é adaptar e padronizar protocolo de tomada de decisão envolvendo discriminação tátil. Bem como, caracterizar o padrão eletrofisiológico dos córtices pré-frontal (PFC), somatossensorial primário (S1) e motor primário (M1) durante a aplicação do protocolo. Para isso, quatro ratos Wistar foram treinados em uma tarefa de discriminação tátil. Na tarefa proposta, existem fases com escolha única e dupla escolha - para que o processo de aquisição das regras (escolha única) se diferencie dos momentos de tomada de decisão (dupla escolha). Todos os animais atingiram o critério de aprendizado de pelo menos 2 sessões consecutivas com 150 tentativas em cada sessão. Nas sessões com dupla escolha o animal avaliado atingiu acurácia acima do aleatório ( $Z = -2,02$ ;  $p < 0,05$ ). A atividade de diversos neurônios foi registrada nas regiões alvo. E em todas foi possível registrar modulação na atividade neuronal em diferentes fases da tarefa comportamental, tanto nas etapas de escolha única (31 unidades - lado esquerdo; 26 unidades - lado direito) quanto na escolha dupla (29 unidades).

**Palavras-chaves:** tomada de decisão perceptual; córtex somatossensorial ; córtex pré-frontal; córtex cíngulo anterior; córtex motor primário.

# Abstract

Rodents tactile sensory system has major importance for those animals with nocturnal habits in which depends on its whiskers to locate and to discriminate objects in full darkness condition. Prefrontal cortex (PFC) and even more specific, the anterior cingulate, takes part in error monitoring, attention and strategy planning in ambiguous tasks, participating in the decision making process. The decision making process is a complex cognitive function that relies in a variety of sensorial stimuli integration and previous experience to anticipate and guide to behavior. Therefore, in order to understand the relationship between the PFC, S1 and

primary motor cortex (M1), the present study aims to characterize the neuronal patterns of these areas while rats perform a task of tactile decision making. For this purpose, four rats were trained to discriminate an aperture length. If wide, the rat should receive the reward on the left side, if narrow on the right side. The behavioral and the PFC, S1 and M1 electrophysiological data will be acquired in different moments. In the first moment, animals performed the task and get a reward in the only available reward window (forced choice). In the second, the rat decided the correct window, according to the aperture length, in order to receive the reward (free choice). All animals reached learning criterion of at least 2 consecutive sessions with 150 trials in each session. Over free choice sessions, animal reached accuracy performance above chance ( $Z = -2.02$ ;  $p < .05$ ). Neuronal activity was recorded and, in all regions, was possible to observe neuronal modulation in different stages of the behavioral task, both in the forced choice and free choice stages.

**Keywords:** perceptual decision-making; sensorimotor cortex; prefrontal cortex; anterior cingulate cortex; primary motor cortex.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Tomada de Decisão	1
1.2	Sistema Somatossensorial de Roedores	4
1.3	Córtex Pré-Fontal	10
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>13</b>
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
<b>3</b>	<b>Materiais e métodos</b>	<b>15</b>
3.1	Sujeitos Experimentais	15
3.2	Tarefa Comportamental	15
3.3	Construção das Matrizes de Microeletrodos	17
3.4	Procedimentos Cirúrgicos	17
3.5	Registro Eletrofisiológico	18
3.6	Análise e Processamento dos Sinais Neurais	18
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>21</b>
4.1	Resultados Comportamentais	21
4.2	Resultados Eletrofisiológicos	23
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Conclusão</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>Referências</b>	<b>37</b>



*Dedico esta tese à Michael Douglas (QUE ISSO).*



# Lista de ilustrações

Figura 1.1 – Modelo esquemático dos eventos relacionados a decisões perceptuais. . . . .	3
Figura 1.2 – Organização espacial das vibrissas em roedores. . . . .	5
Figura 1.3 – Representação somatotópica das vibrissas na via trigeminal. . .	7
Figura 1.4 – Desenho Esquemático da condução do sinal aferente durante o toque ativo das vibrissas. . . . .	8
Figura 1.5 – Representação esquemática das vias ascendentes e suas conexões no sistema sensório-motor relacionados as vibrissas. . . . .	9
Figura 3.1 – Caixa comportamental para estudo de tomada de decisão durante tarefa de discriminação tátil. . . . .	16
Figura 3.2 – Identificação da atividade elétrica de neurônios (Spike Sorting).	20
Figura 4.1 – Curva de aprendizagem dos quatro animais nas fases 1 e 2 da tarefa de discriminação tátil. . . . .	22
Figura 4.2 – Média de tentativas de cada animal na fase 3. . . . .	22
Figura 4.3 – Média de tentativas nas duas etapas da fase 3 após os procedimentos cirúrgicos. . . . .	23
Figura 4.4 – Média de tentativas completas na fase 4. . . . .	23
Figura 4.5 – Esquema temporal dos eventos de uma tentativa completa. . . .	24
Figura 4.6 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 3 lado esquerdo. . . . .	26
Figura 4.7 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 3 lado direito. . . . .	28
Figura 4.8 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 4 livre escolha. . . . .	30



# Lista de tabelas

Tabela 3.1 – Coordenadas estereotáxicas para implante de microeletrodos em S1, M1 e ACC (AP – anteroposterior, ML – médio-lateral, DV - dorsoventral). . .	17
Tabela 4.1 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 3 lado esquerdo (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico . . . . .	27
Tabela 4.2 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 3 lado direito (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico . . . . .	29
Tabela 4.3 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 4 livre escolha (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico . . . . .	31



# Lista de Acrônimos e Abreviações

<b>AP</b>	Anteroposterior
<b>dmVPm</b>	dorso-medial do núcleo Ventro-posterior medial
<b>DV</b>	Dorsoventral
<b>GT</b>	Gânglio trigeminal
<b>M1</b>	Córtex motor primário
<b>ML</b>	médio-lateral
<b>NT</b>	Núcleo trigeminal
<b>PFC</b>	Córtex pré-frontal
<b>POm</b>	Núcleo posterior medial
<b>PrV</b>	Núcleo principal
<b>S1</b>	Córtex somatossensorial primário
<b>S2</b>	Córtex somatossensorial secundário
<b>Spvc</b>	núcleo espinhal <i>caudalis</i>
<b>SpVi</b>	núcleo espinhal <i>interpolaris</i>
<b>SpVo</b>	núcleo espinhal <i>oralis</i>
<b>vlVPm</b>	região ventro-lateral do núcleo ventro-posterior medial
<b>VPm</b>	Ventro-posterior medial



# 1 Introdução

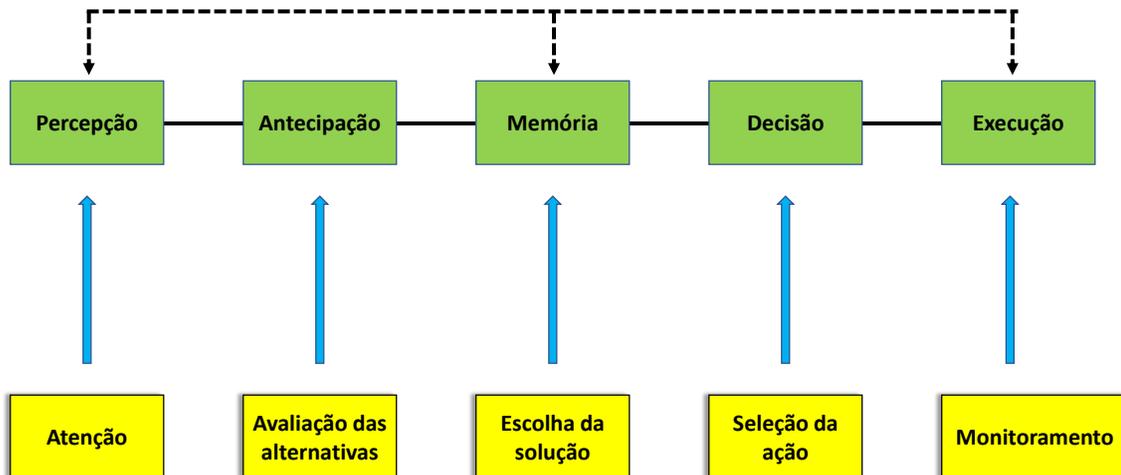
## 1.1 Tomada de Decisão

Decisões são tidas como processos cognitivos que envolvem a escolha de uma alternativa frente a várias outras. Em uma determinada situação, um sujeito se depara com uma situação cuja solução tem várias alternativas que podem ser escolhidas. Neste caso o indivíduo deve ser capaz de identificar e julgar cada uma delas para escolher aquela que resolverá a situação. Após a escolha, esta deve ser executada com uma ação. Por fim, esta ação gerará resultados (positivos ou negativos) que servirão como feedback para o sujeito em situações problemáticas futuras (GLIMCHER et al., 2009; GOLD M.N. et al., 2007). No entanto, o processo de escolha envolve uma série de eventos (implícitos ou explícitos) que devem ocorrer para se alcançar um objetivo específico. Ao identificar múltiplas escolhas, o sujeito deve avaliar qual terá resultados mais satisfatórios. Então, a escolha deve ser julgada com base em diferentes fatores, tais como: a utilidade de cada uma delas, o tempo necessário para executá-la, os esforços despendidos, a probabilidade de acerto ou erro, os riscos implicados a cada uma delas e o valor atribuído a cada um dos possíveis resultados (BAUTISTA; TINBERGEN; KACELNIK, 2001; KENNERLEY et al., 2009; VILLAS-BOAS, 2014; WALTON et al., 2006). A avaliação desses fatores visa a maximização dos benefícios e a minimização dos custos. Ainda, estes fatores podem ser influenciados pela manipulação do valor de cada resultado, isto é, dando *feedbacks* durante a execução da ação ou dando recompensas/punição ao fim de cada uma (GOLD M.N. et al., 2007). É importante salientar que durante a execução da ação deve haver um mecanismo para avaliar ou monitorar o comportamento em atividade. Esse mecanismo deve analisar a eficiência de uma decisão relacionada a um objetivo em particular. Essa análise será útil para formação de decisões futuras, implementando o comportamento mais adequado (CARTER et al., 1998; RIDDERINKHOF; ULLSPERGER; CRONE, 2004; SCHALL, 2003; VAN EDEN; LAMME; UYLINGS, 1992). O estudo na área de decisões remonta a época da economia clássica em 1776. Nesta época, estudiosos buscavam entender como diferentes escolhas influenciavam na atividade do mercado. Desde então, profissionais de várias áreas, como psicólogos, físicos economistas, etc, começaram a estudar o processo de tomada de decisões de um ponto de vista cognitivo. A partir daí, as decisões foram categorizadas em diversos tipos com base em seu contexto. São exemplos dessas categorias as decisões com base em contexto social, decisões baseadas em valores e decisões perceptuais (BURTON, A. et al., 2015; GLIMCHER et al., 2009; VILLAS-BOAS, 2014)..

A tomada de decisões perceptuais, objeto de estudo deste trabalho, é aquela dependente de informações sensoriais que chegam ao sistema nervoso. Nesta categoria, as decisões são influenciadas por diversas características da informação sensorial (como tipo de estímulo, velocidade, estímulos de interferência), por fatores atencionais e de memória. Este último, possui um papel importante, uma vez que escolhas realizadas previamente devem ser acumuladas na memória para que possam ser comparadas com o contexto atual, e decisões com maiores chances de resultados satisfatórios sejam tomadas (RIDDERINKHOF, K. E; ULLSPERGER, M; CRONE, E. A; NIEUWENHUIS, 2004).

Do ponto de vista cognitivo, para tomar decisões, é necessário a integração de muitos sistemas neurais para realização de uma escolha (Figura 1.1). É necessário um sistema neural que acumule e compare os estímulos sensoriais com informações armazenadas previamente, um sistema que detecte as interferências e dificuldades contidas no sinal sensorial e recrute sistemas atencionais para que a informação seja processada de forma satisfatória. Além disso, é necessário um sistema para representação das diversas variáveis de decisão, incluindo as possíveis escolhas a serem feitas. Por fim, é necessário um sistema que monitore a execução da ação, detectando possíveis erros e ajustando o comportamento para se obter resultados otimizados (HEEKEREN, 2008; MAZUREK et al., 2003; ROMO, R.; LEMUS, L.; LAFUENTE, V., 2012 ). O estudo no campo de decisões perceptuais tem buscado esclarecer como os diferentes fatores de uma decisão são computados e como eles se apresentam em circuitos neurais. Nos últimos anos, abordagens comportamentais e eletrofisiológicas têm gerado uma grande variedade de teorias relacionadas a circuitaria dos processos de tomada de decisão. Muitas dessas teorias tem fomentado o envolvimento dos córtices sensório-motor e pré-frontal em decisões perceptuais (GOLD M.N. et al., 2007; SCHALL, 2003); Schall, 2003).. Muitas regiões do córtex pré-frontal têm sido apontadas como parte do circuito neural envolvido em decisões perceptuais. Dentre essas áreas, o córtex pré-frontal orbital atua em processos envolvendo incertezas (GRINBAND; HIRSCH; FERRERA, 2006) predição de resultados e o valor de recompensas (GOTTFRIED; DOHERTY; DOLAN, 2016; KHANI; RAINER, 2016; SCHOENBAUM; ROESCH, 2005). Além dessa área, Sul e colaboradores., (2012) mostraram que o córtex pré-frontal agranular está envolvido no planejamento ou preparação para ações motoras. Outra área com papel importante em processos de decisões é o córtex cingulado anterior (ACC). Estudos comportamentais e eletrofisiológicos mostraram que o ACC está envolvido com o monitoramento de erros, manutenção da informação de escolhas corretas, atenção, expectativa por recompensas entre outras atividades (CARTER et al., 1998; KIM et al., 2015; ROMO; SALINAS, 2003; WALTON et al., 2006)

Figura 1.1 – Modelo esquemático dos eventos relacionados a decisões perceptuais.



modelo do processo de tomada de decisões perceptuais. Nesta categoria, a percepção de estímulos sensoriais é necessária para que se faça uma escolha e execute uma ação.

Neste contexto de múltiplas vias e áreas, como o córtex somatosensorial primário poderia influenciar as tomadas de decisões de maneira mais específica? Ou talvez como estruturas do PFC são melhores preditoras do comportamento do que S1 (PALMER, C., CHENG, S., SEIDEMANN, E., 2007; CHEN, Y., GEISLER, W., SEIDEMANN, E., 2008; BOSKING, W.H., MAUNSELL, J., 2011), como o PFC poderia estar influenciando S1 durante uma tarefa onde o animal ativamente explora o ambiente? Roedores tem sido muito utilizado como animais modelo para estudo de tomada de decisões perceptuais para diversas modalidades sensoriais. No entanto, a modalidade de estímulos táteis nestes animais possui uma particular importância (CARANDINI; CHURCHLAND, 2013). Isso porque o sistema somatossensorial destes animais apresenta uma alta especialização das regiões cerebrais que se dedicam a representar as informações sensoriais táteis captadas. Tal especialização torna ratos e camundongos animais modelos para estudo do sistema tátil, além de oportunizar o estudo de processos cognitivos como a tomada de decisões perceptuais. Assim, pesquisadores têm realizado tarefas psicofísicas com roedores que permitem controlar a natureza, a quantidade e a qualidade das variáveis sensoriais apresentadas e recompensar comportamentos

específicos dos animais submetidos a essas tarefas (GOLD M.N. et al., 2007). Por exemplo, Krupa e colaboradores (2001) descreveram uma tarefa de discriminação tátil onde o objetivo dos animais era diferenciar a distância entre duas barras paralelas e escolher um lado (direito ou esquerdo) para receber uma recompensa de água. Os autores mostraram que ratos realizando essa tarefa aprendem a associar o lado correto da recompensa (com base no estímulo apresentado) integrando diversas tentativas executadas repetitivamente. Nesta tarefa, o estímulo sensorial relevante para os animais decidirem onde pegar a recompensa é a distância da abertura larga e da abertura estreita. Porém, existe um limiar em que os animais conseguem detectar essa diferença. Os autores mostraram que os animais são capazes de discriminar aberturas com até 3,5 milímetros de diferença. Ao longo dos últimos anos, outros pesquisadores mostraram o engajamento de muitas outras regiões cerebrais durante a discriminação tátil nessa tarefa. Foi visto que, além do córtex somatossensorial primário, o córtex motor primário, o córtex visual primário e o hipocampo também participam nesta tarefa (KRUPA, 2004; KRUPA et al., 2001; PAIS-VIEIRA et al., 2013; PEREIRA et al., 2007; VASCONCELOS et al., 2011). Além disso, mostrou-se também que essas áreas podem alterar a dinâmica neural durante o processamento da informação sensorial. E, por se tratar de uma tarefa que envolve comportamentos complexos, como a tomada de decisões, é essencial o envolvimento de áreas de processamento cognitivo superior. Neste sentido, neste trabalho, escolhemos 3 regiões para investigar seu papel ao longo da execução da tarefa de discriminação tátil ativa. As áreas escolhidas compreendem S1, M1 e o PFC, mais especificamente o córtex cingulado anterior e serão comentadas a partir de agora.

## 1.2 Sistema Somatossensorial de Roedores

Animais de hábitos noturnos, como ratos e camundongos, dependem muito de órgãos sensoriais para percorrer ambientes com baixa iluminação ou total escuridão. Nestes casos, a audição, o olfato e o tato são os principais mecanismos utilizados por esses animais para coletar informações do ambiente, se prevenir de predadores, encontrar alimentos e identificar objetos (DIAMOND et al., 2008).

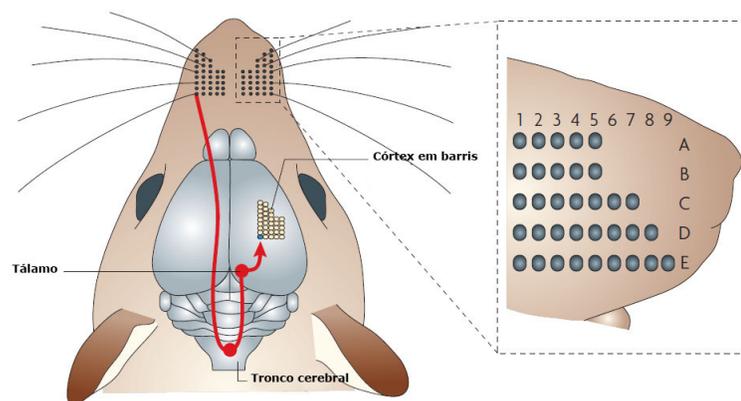
Em roedores, a captação dos estímulos sensoriais é feita por meio de receptores presentes em várias partes do corpo do animal, como na pele, língua, nariz, patas e bigodes faciais, também chamados de vibrissas misticiais. Estes últimos compreendem receptores de toque especializados e são responsáveis por captar estímulos táteis que são conduzidos ao córtex somatossensorial (EBNER; KAAS, 2015). As vibrissas podem ser divididas em dois tipos de estruturas: as grandes e as pequenas vibrissas misticiais, ou macro e micro vibrissas, respectivamente. Em geral, os roedores apresentam 36 macro vibrissas, localizadas mais

lateralmente, e aproximadamente 165-210 micro vibrissas, localizadas ao redor do focinho.

As grandes vibrissas mystaciais de ratos e camundongos estão fixas à pele do animal em uma disposição bem definida de cinco linhas designadas dorso-ventralmente por letras de A a E, onde cada linha possui de 4 a 9 vibrissas formando arcos enumerados no sentido caudal para o rostral (BRECHT; PREILOWSKI; MERZENICH, 1997; PETERSEN, 2007). Assim, a posição de cada vibrissa pode ser dada pelo sistema de coordenadas das linhas e dos arcos (Figura 1.2).

As vibrissas estão ancoradas à pele do animal por meio de uma estrutura chamada folículo que confere movimentação e sensibilidade tátil (PETERSEN, 2014). Durante o comportamento exploratório ativo, os ratos realizam movimentos rápidos e rítmicos das vibrissas (5-20 Hz). Na maioria das vezes, estes movimentos ocorrem de forma sincronizada bilateralmente, porém as vibrissas também podem se mover independentemente. Outros estudos mostram que os ratos podem alterar o ritmo de movimento das vibrissas, ou seja, mudar a frequência e a amplitude do movimento, adotando diferentes comportamentos exploratórios (BERG; KLEINFELD, 2003; SENGUL, 2015; SHULER; KRUPA; NICOLELIS, 2002). Além de encontrar objetos, os ratos usam as vibrissas para coletar informações como pressão, velocidade, tamanho, forma e textura através da combinação de movimentos de protração e retração (para frente e para trás) das vibrissas. E movimentos da cabeça juntamente com o ajuste da postura. (BERG; KLEINFELD, 2003; KNUTSEN; DERDIKMAN; AHISSAR, 2005). O

Figura 1.2 – Organização espacial das vibrissas em roedores.



As vibrissas estão dispostas em ambos os lados do focinho dos roedores. As grandes vibrissas são designadas por linhas de A a E e arcos enumerados de 1 a 7. Cada uma das vibrissas possui uma área de representação correspondente no tronco cerebral, tálamo e córtex em barras. Fonte: Adaptado de DIAMOND et al., 2008.

movimento das vibrissas é realizado pela ativação de dois grupos musculares: os intrínsecos

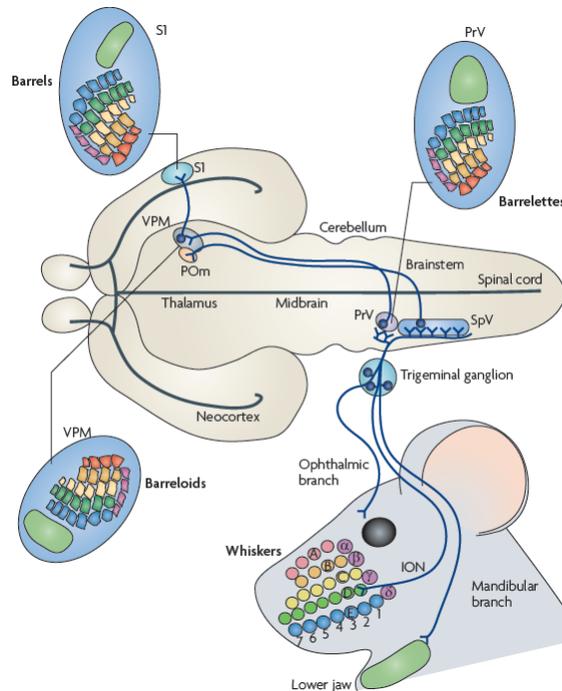
(responsáveis pela protração das vibrissas) e extrínsecos (responsáveis pela retração). Esses movimentos geram energia mecânica. Tal energia é utilizada para ativar mecanorreceptores presentes no folículo, bem como deflagrar potenciais de ação em neurônios sensoriais de primeira ordem que inervam o folículo de cada vibrissa. O estímulo captado é conduzido por meio de vias paralelas para o gânglio trigeminal (GT), núcleo trigeminal no tronco cerebral (NT), tálamo e o córtex somatossensorial primário (DIAMOND et al., 2008; ERZURUMLU; MURAKAMI; RIJLI, 2010). E por fim, S1 projeta para regiões cerebrais de ordem superior como o córtex somatossensorial secundário (S2) (ROMO et al 2002).

Cada neurônio do GT transmite informações de apenas uma vibrissa e conduz o estímulo captado através de um ramo central para formar sinapses excitatórias com neurônios de segunda ordem do NT. O NT consiste de um núcleo principal (PrV) e três núcleos espinais, o oralis (SpVo), o interpolaris (SpVi) e o caudalis (SpVc). O subnúcleo principal (PrV) possui zonas definidas histologicamente chamadas barreletes (Figura 1.3). Cada barrelete é formado por grupamentos de neurônios que dedicam-se a representar predominantemente uma vibrissa e juntos formam um mapa completo das vibrissas (HENDERSON; JACQUIN, 1995; MA; WOOLSEY, 1984; WOOLSEY; VAN DER LOOS, 1970; JACQUIN; RHOADESI, 1990; LO et al., 1999; VEINANTE et al., 1999, 2000). Os quatro núcleos do NT estão intensamente interconectados com projeções GABAérgicas além de receberem informações de estações superiores da via trigeminal, como S1, S2 e projeções indiretas do córtex motor primário (FURUTA et al., 2008, 2010).

As informações do NT são então transmitidas para regiões diferentes do tálamo, principalmente para os núcleos contralaterais ventro-posterior medial (VPm) e para o núcleo medial posterior (POM) (ERZURUMLU; MURAKAMI; RIJLI, 2010). Em VPm também há grupamentos que representam a organização somatotópica das vibrissas, nomeados barrilóides (Figura 1.3). Os barrilóides, por sua vez, são subdivididos em três regiões (cabeça, núcleo e cauda) (URBAIN; DESCHENES, 2007). As subdivisões dos barrilóides estão relacionadas às diferentes vias pelas quais o estímulo sensorial ascende de forma paralela no sistema trigeminal (via Lemniscal 1 e 2, via extralemniscal e a via paralemniscal). Cada via inicia-se em núcleos distintos do NT, ascende em paralelo pelas sub-regiões dos barrilóides e termina em diferentes áreas corticais de S1 (as colunas em barris, as colunas septais e zona agranular), S2 e M1 (FELDMEYER et al., 2013).

A via Lemniscal 1 transmite estímulos de neurônios de segunda ordem do PrV para os barrilóides da seção dorso-medial do núcleo ventral posterior medial (dmVPm) do tálamo. Os axônios dos neurônios desse núcleo projetam para as camadas 3, 4, 5b e 6a de S1 (CHIAIA et al., 1991; HENDERSON; JACQUIN, 1995). A via Lemniscal 2 inicia-se a partir de PrV e transmite a informação sensorial para a região da cabeça dos barrilóides em VPm e,

Figura 1.3 – Representação somatotópica das vibrissas na via trigeminal.



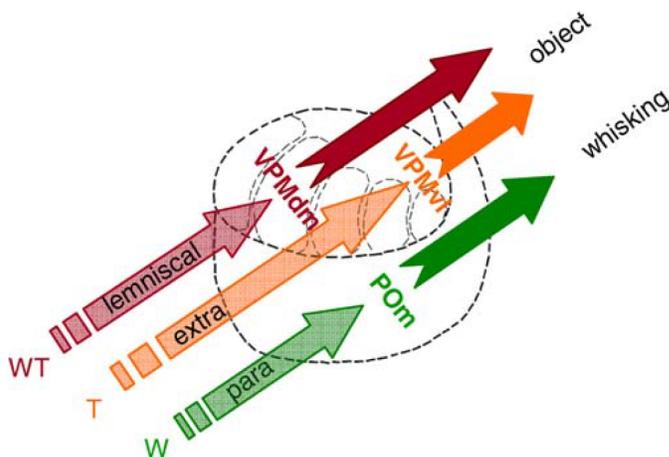
O estímulo captado pelas vibrissas (pressão, vibração, textura, etc.) é conduzido através do gânglio trigeminal para os barreletes do núcleo trigeminal do tronco cerebral. O núcleo trigeminal conecta-se com os barrilóides do núcleo VPM do tálamo. O tálamo, por sua vez transmite as informações para o córtex em barris (camada IV de S1). Fonte: Adaptado de ERZURUMLU; MURAKAMI; RIJLI, 2010.

em seguida, para a região das colunas septais (FURUTA; KANEKO; DESCHENES, 2009; VEINANTE et al., 1999). Na via extralemniscal, os neurônios de SpVi projetam para o domínio ventro-lateral do núcleo ventral posterior medial (vIVPm) sub-região caudal. Os axônios desses neurônios, por sua vez, projetam para a zona agrunular de S1 e S2 (VEINANTE et al., 2000). Na via paralemniscal, os neurônios na parte rostral do NT interpolar não estão espacialmente agrupados. Eles projetam para diversas áreas, dentre elas para o setor medial do núcleo posterior (POm) e a zona incerta. Os axônios dos neurônios de POm projetam para áreas imediatamente ventrais aos barris, a camada 5a de S1 e para o córtex motor primário (DIAMOND et al., 2008; VEINANTE; LAVALLÉE; DESCHÊNES, 2000).

A função das diferentes vias ainda não foi claramente descrita e as hipóteses variam entre autores. YU et al. (2006) examinaram a resposta neuronal das três vias trigeminais (lemniscal, paralemniscal e extralemniscal) durante a livre exploração de objetos e após a estimulação das vibrissas no animal acordado. Os autores mostraram que neurônios dos núcleos

talâmicos respondem de acordo com o tipo de estímulo sensorial apresentado (Figura 1.4). Por exemplo, a maioria dos neurônios de POm responde aos movimentos das vibrissas, independente do contato delas com os objetos, codificando informações de frequência do movimento das vibrissas. Por outro lado, os neurônios de vlVPm respondem apenas quando as vibrissas entram em contato com objetos. Por outro lado, neurônios de dmVPm respondem a ambos, movimento e toque das vibrissas. Esses resultados sugerem que os diferentes sinais sensoriais relativos ao toque ativo das vibrissas são transmitidos por diferentes vias no tálamo, de modo que a via paralemniscal transmite preferencialmente sinais sensoriais de movimento, a via extralemniscal transmite sinais de contato com o objeto e a via lemniscal transmite a combinação de ambos. Nos últimos anos foi demonstrado que o processamento sensorial

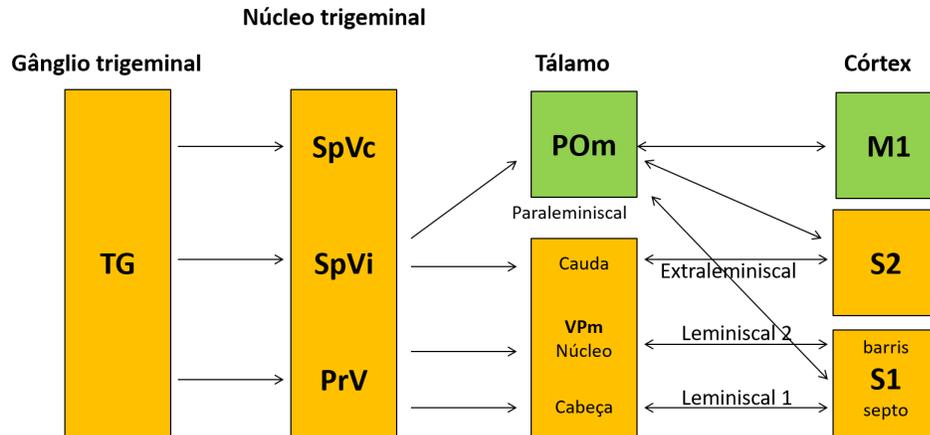
Figura 1.4 – **Desenho Esquemático da condução do sinal aferente durante o toque ativo das vibrissas.**



Sinais provenientes do movimento das vibrissas (W) são transmitidos pela via paralemniscal (para) através de POm. Os sinais relativos ao toque das vibrissas (T) com objetos são transmitidos pela via extralemniscal (extra) através de vlVPm, envolvido com a localização dos objetos (“onde”). Os sinais provenientes da combinação do movimento das vibrissas e o toque com objetos (WT) são transmitidos pela via lemniscal através de dmVPm, estando envolvido com informações da identidade dos objetos (“o que”). Fonte: YU et al., 2006 .

é mais complexo do que se imaginava. Evidências mostram que ele não depende apenas do fluxo ascendente de informação até o córtex, mas sim, um complexo sistema de loops corticais (Figura 1.5)(HOFFER; HOOVER; ALLOWAY, 2003; LEE; CARVELL; SIMONS, 2008; NICOLELIS et al., 1995). E que estruturas de ordem superior podem alterar toda a dinâmica tálamo-cortical. Pais-Vieira et (2013) demonstrou que a inativação do córtex motor primário pode afetar a atividade antecipatória em S1 e no tálamo durante uma tarefa de discriminação tátil ativa.

Figura 1.5 – Representação esquemática das vias ascendentes e suas conexões no sistema sensorio-motor relacionados as vibrissas.



A via ascendente inicia com os neurônios primários aferentes no gânglio trigeminal (TG) que projeta os sinais neurais para o núcleo trigeminal no tronco encefálico (NT). O NT consiste em um núcleo principal (PrV) e nos subnúcleos espinais interpolaris (SpVi), caudalis (SpVc) e oralis (SpVo, não mostrado na figura). A via lemniscal 1 origina-se a partir dos barreteles de PrV e projeta para as colunas em barris de S1 via região núcleo dos barrilóides de VPM. A via lemniscal 2 carrega informações oriundas de PrV que são projetadas para a região da cabeça dos barrilóides e posteriormente para a região septal (e zona agranular de S1). A via extralemniscal origina-se em SpVi e projeta para a região caudal dos barrilóides de VPM e posteriormente para S2. Por fim, a via paralemniscal inicia-se em SpVi, projetando para Pom que, por sua vez, envia os sinais neurais para S1, S2 e M1. Fonte: Adaptado de (FELDMEYER et al., 2013)

O córtex somatossensorial também envia projeções para outras estruturas corticais e subcorticais, como por exemplo, M1, área motora suplementar, PFC, tálamo, núcleo trigeminal, caudado e putamem (ZHANG; DESCHÊNES, 1997). Através de injeções de traçadores retrógrados e anterógrados, observou-se que S1, S2 e M1 estão estreitamente relacionados por projeções recíprocas (CHAKRABARTI; ALLOWAY, 2006; HOFFER; HOOVER; ALLOWAY, 2003; WRIGHT; NORRIE; ARBUTHNOTT, 2000). O processamento sensorial também é influenciado por estruturas relacionadas com atenção, como por exemplo os núcleos da base. (GOARD; DAN, 2009; THOMSON et al., 2014). Estudos indicam que a estimulação dos núcleos da base promove uma facilitação na resposta a estímulos táteis em S1. (MA; LUO, 2012; YU; DAYAN, 2005).

Adicionalmente, estudos têm revelado a existência de conexões recíprocas entre áreas somatossensoriais e o PFC (BEDWELL et al., 2014; YAMAGUCHI; KNIGHT, 1990). O PFC desempenha um importante papel na modulação da informação somatossensorial em

S1 e S2. Uma série de experimentos realizados por Skinner e Yingling (1984), por exemplo, revelaram que o PFC mantém uma supressão tônica das aferências talâmicas para S1. Isso pode ser uma forma de inibir estímulos irrelevantes e facilitar o processamento de estímulos relevantes.

### 1.3 Córtex Pré-Fontal

O termo pré-frontal é utilizado para designar o córtex do polo anterior do cérebro de mamíferos como roedores, primatas não humanos e humanos. O córtex pré-frontal (PFC) foi inicialmente definido como a porção cortical que recebe projeções do núcleo médio-dorsal do tálamo (KOLB; CIOE, 2004). Entretanto, com o desenvolvimento de novas e robustas técnicas utilizando traçadores neuroanatômicos, estabeleceu-se que o núcleo médio dorsal do tálamo não projeta exclusivamente para o PFC. Além disso, outros núcleos talâmicos também projetam para o PFC. Sendo assim, apenas a conexão com o tálamo não seria mais um fator determinante para estabelecer a organização anatômica do PFC (OTANI, 2004).

O PFC consiste de áreas neocorticais interconectadas que recebem e enviam projeções, dentre outras áreas, para a amígdala, formação hipocampal, núcleos da base, córtex pré-motor, área motora suplementar, e áreas de processamento sensorial (visual, auditório e somatosensorial). Essas conexões sugerem que o PFC também executa função de integração da informação sensorial com os sistemas de memória (MILLER; COHEN, 2001)

O PFC apresenta uma grande heterogeneidade funcional, sendo uma estrutura importante para o controle de funções cognitivas complexas como integração sensório-motora, memória, tomada de decisão e raciocínio. Assim, o PFC atua no controle executivo do sistema nervoso, isto é, selecionando e gerando o comportamento que é mais apropriado para um determinado contexto (OTANI, 2004; BARBAS; PANDYA, 1989; GOLDMAN-RAKIC; SCHWARTZ, 1982; PANDYA; BARNES, 1987; PANDYA; YETERIAN, 1990; PETRIDES; PANDYA, 1984; SELTZER; PANDYA, 1989). Muitos estudos têm elucidado as funções integrativas do PFC, e seu papel na organização de comportamentos sequenciais com objetivos direcionados além de uma importante papel na consolidação de memórias. Assim, uma das funções do PFC é a representação e o planejamento de ações integrando informações sensoriais e motoras para guiar o comportamento do animal, fazendo com que as ações sejam cada vez mais apropriadas a um contexto em particular (NEAFSEY, 1990; OTANI, 2004; FUSTER, 2015a; KOLB & CIOE, 2004). Neste sentido, o PFC está envolvido em processos de planejamento, atenção, tomada de decisão, implementação de regras, mudança de estratégia, raciocínio e linguagem.

O PFC pode ser dividido em duas grandes regiões: o córtex pré-frontal medial (mPFC)

e a região orbital (OFC). Em roedores, ambas as regiões recebem projeções do núcleo médio-dorsal do tálamo. As regiões mPFC e OFC de roedores são funcionalmente dissociáveis e possivelmente homólogas às regiões dorsolateral e orbital de primatas (KOLB; CIOE, 2004). No mPFC existem pelo menos cinco sub-regiões funcionalmente distintas: o córtex cingulado anterior, o córtex pré-límbico, infra-límbico, córtex dorsal e a área orbital medial. O OFC, por sua vez, divide-se na região orbito-lateral e na região insular. (OTANI, 2004; KOLB & COPE, 2004).

Acredita-se que a área orbital e medial são associadas com inibição comportamental, enquanto que as áreas ventrolaterais e dorsal estão associadas com funções de memória e atenção. A parte dorsal do mPFC está funcionalmente ligada ao córtex motor e está envolvida no processamento temporal e motor. Enquanto a parte ventral do mPFC possui um papel funcional no processamento cognitivo e emocional. O PFC orbital tem sido relacionado com o aprendizado associativo. A região insular agranular do PFC possui um importante papel no processamento sensorial da gustação (AMARAL; PRICE 1984; BARBAS; DE OLMOS 1990; BARBAS; PANDYA 1989, GOLDMAN-RAKIC et al 1984, PORRINO et al 1981, VAN-HOENSEN et al 1972)..

Evidências eletrofisiológicas mostraram que o PFC está envolvido na integração de várias modalidades sensoriais. Estudos com primatas mostraram que estímulos sensoriais de três modalidades (visual, olfatória e somática) evocam respostas em suas respectivas áreas primárias assim como no PFC. As respostas sensoriais no PFC podem ser evocadas tanto pela comunicação tálamo-cortical, quanto córtico-cortical. Isso pode ser observado tanto pelo fato de que lesões nas áreas primárias não extinguem as respostas no PFC, quanto pelo fato de que a estimulação das áreas primárias evocam respostas no PFC mesmo depois de inativação talâmica (BIGNALL; SINGER, 1967; ROMANSKI, 2007).

O PFC também está envolvido na atenção sensorial seletiva, suprimindo as informações sensoriais irrelevantes e potencializando as relevantes (SCHAEFER; HEINZE; ROTTE, 2005). Evidências mostraram que o PFC possui um papel chave no processamento da informação sensorial em S1 e S2, facilitando o processamento de informações necessárias para a tarefa. Dessa forma, o PFC pode ser interpretado como uma estrutura que exerce influência *top-down* sobre as informações sensoriais ascendentes, como pode ser observado em pacientes com lesões focais no PFC, nos quais modulações inibitórias sobre informações sensoriais são interrompidas (SKINNER; LINDSLEY, 1967).



## 2 Objetivos

### 2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo caracterizar o padrão eletrofisiológico dos córtices pré-frontal e sensório-motor durante uma tarefa de discriminação tátil envolvendo tomada de decisão.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Padronizar novo protocolo comportamental para estudo da tomada de decisão em processo de discriminação tátil.
- Comparar a resposta unitária de neurônios dos córtices pré-frontal e sensório-motor durante o treino forçado (apenas a opção correta é apresentada ao animal) e o treino variado, que envolve tomada de decisão.
- Correlacionar o comportamento do animal com os dados eletrofisiológicos adquiridos durante o treino forçado e a tomada de decisão.



## 3 Materiais e métodos

### 3.1 Sujeitos Experimentais

Foram utilizados quatro ratos Wistar machos pesando entre 400 e 430g, mediante aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Instituto Internacional de Neurociências Edmond e Lily Safra IIN-ELS sob o protocolo 04/2015. Os animais foram mantidos em caixas individuais com ciclo claro e escuro de 12/12 horas e condições de temperatura controlada ( $23 \pm 2^\circ$ ), alimentados com ração ad libitum e restrição de água (15 a 20 ml por dia).

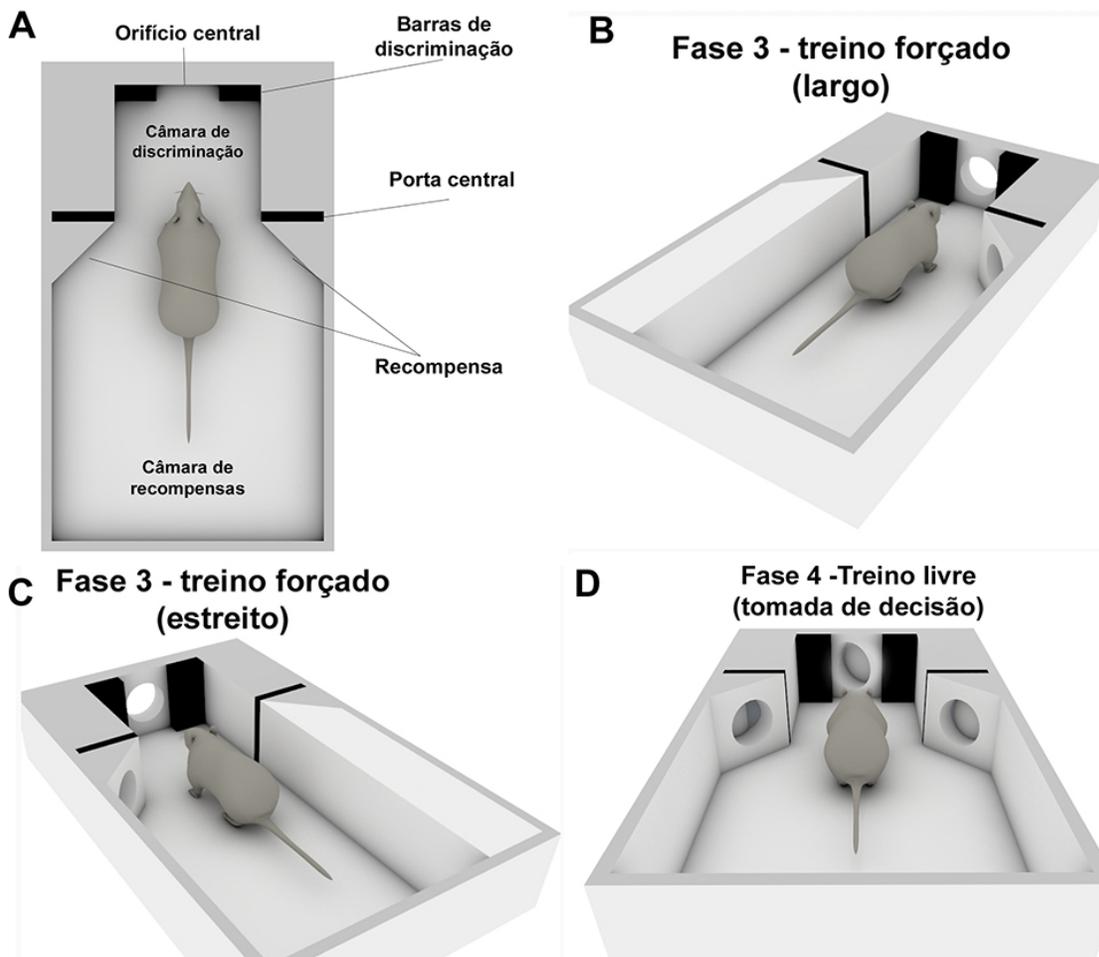
### 3.2 Tarefa Comportamental

A tarefa requer que os ratos discriminem a distância entre duas aberturas, larga ou estreita, utilizando apenas suas grandes vibrissas faciais, para receber uma recompensa de água. Para isso, os animais foram treinados em uma caixa comportamental, que consiste de duas câmaras separadas por uma porta central deslizante (Figura 3.1.A). A primeira câmara (de recompensas), possui duas saídas que entregam água como recompensa para o animal. A segunda câmara (de discriminação) contém um orifício, localizado logo à frente de duas barras de discriminação que possuem aberturas previamente definidas para 72 mm (abertura larga) e 56 mm (abertura estreita). Sensores infravermelhos estão instalados em cada orifício, na porta central e na barra de discriminação. Estes sensores enviam simultaneamente pulsos TTL (Transistor-Transistor Logic) para o equipamento de aquisição de dados eletrofisiológicos (Plexon<sup>®</sup>) para sincronizar a atividade comportamental do animal com o registro eletrofisiológico.

O treino foi conduzido como descrito por KRUPA et al., (2001) com adaptações para este trabalho. Um dia antes de qualquer treinamento, os ratos foram colocados sob uma dieta com restrição de água. O protocolo comportamental baseou-se em quatro fases, para cada uma delas foram realizadas sessões de treinamento com duração de noventa minutos. O desempenho do animal, assim como o critério de avaliação para seguir para a próxima fase da tarefa, foi analisado com base no número de tentativas por sessão (mínimo de 150 em todas as fases) e pela porcentagem de tentativas corretas por sessão (mínimo de 70% de acerto na fase 4) por 2 sessões consecutivas.

Na primeira fase os ratos foram treinados a receber a recompensa de água em cada

Figura 3.1 – Caixa comportamental para estudo de tomada de decisão durante tarefa de discriminação tátil.



A) O aparato comportamental é dividido em duas câmaras, uma de recompensas e outra de discriminação, separadas por uma porta central. B) Fase 3 - treino forçado (estreito). As barras de discriminação estão na posição estreita e somente o lado esquerdo está disponível. C) Treino forçado (largo). As barras de discriminação estão na posição largo e somente o lado direito está disponível. D) Fase 4 - treino livre. A cada tentativa, a distância entre as barras é definida aleatoriamente entre larga e estreita. Nesta fase, o animal deve tomar a decisão de qual o lado em que irá buscar a recompensa. Fonte: do autor.

uma das saídas (direita ou esquerda) contidas na câmara de recompensas. Na segunda fase do treinamento, os ratos foram habituados à entrar na segunda câmara do aparato (câmara de discriminação), posicionar o focinho no orifício central deste compartimento e voltar para a câmara de recompensas para receber  $50\mu\text{l}$  de água. Na terceira fase, chamada de treino forçado, uma barreira física de acrílico foi instalada na câmara de recompensas, impedindo o

acesso do animal a uma das portas de recompensa. Essa fase foi dividida em duas etapas: na primeira, apenas a abertura larga foi apresentada, e somente a porta de recompensa da direita estava disponível (Figura 3.1.B). Ao atingirem o critério de aprendizado descrito acima, os animais foram treinados na segunda etapa, em que apenas a abertura estreita era apresentada e somente a porta da esquerda estava disponível (Figura 3.1.C). Na fase 4 (livre escolha), a barreira física foi retirada; desta forma, o animal teve que discriminar a distância entre as aberturas das barras (larga ou estreita) e tomar a decisão de qual lado pegar a recompensa, uma vez que os dois lados estavam disponíveis (Figura 3.1.D). A escolha correta consiste em ir para o lado que havia sido previamente (fase 3) associado àquele estímulo específico (estreita - esquerda; direita - larga).

Avaliamos o número médio de tentativas em cada fase da tarefa comportamental e o número médio de tentativas executadas por minuto.

### 3.3 Construção das Matrizes de Microeletrodos

Para a construção das matrizes de microeletrodos, foram utilizados fios de tungstênio de 50  $\mu\text{m}$  revestidos com Teflon. As matrizes foram construídas para implante no ACC (1 x 8, separados por 200 $\mu\text{m}$ ), S1 (4 x 3, separados por 300  $\mu\text{m}$ ) e M1 (4 x 3, separados por 300  $\mu\text{m}$ ). As configurações das matrizes estão indicadas na tabela abaixo e foram estabelecidas a partir das coordenadas estereotáxicas do atlas de Paxinos e Watson (2007). O bregma (ponto anatômico onde a sutura coronal intercepta a sutura sagital) foi utilizado como ponto de referência para a escolha das coordenadas em estudo.

Tabela 3.1 – Coordenadas estereotáxicas para implante de microeletrodos em S1, M1 e ACC (AP – anteroposterior, ML – médio-lateral, DV - dorsoventral).

Região	AP	ML	DV
<b>S1</b>	+2,20 a -0,40 mm	1,40 mm	1,96 mm - Ângulo 24°
<b>M1</b>	+2,04 a -3,24 mm	5,2 a 6,4 mm	750 $\mu\text{m}$ (Camada IV)
<b>ACC</b>	3,0 mm	1,5 a 3,60 mm	1,1 mm - Ângulo 39°

### 3.4 Procedimentos Cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos para implante das matrizes de microeletrodos foram realizados após os animais atingirem o critério de aprendizado nas etapas 1 e 2 do treino forçado. Durante todos os procedimentos cirúrgicos foram utilizados avental, luvas e campo cirúrgico estéreis. Os animais foram pesados e anestesiados com ketamina (50-80 mg/kg, in-

traperitoneal), xilazina (3-4 mg/kg, intramuscular) e atropina (0,05 mg/Kg, intramuscular), após prévia indução anestésica com isoflurano a 5%. O nível anestésico foi mantido durante todo o procedimento cirúrgico com isoflurano 1 a 2%. Após a indução, os animais foram tricotomizados e sua cabeça foi fixada a um aparelho estereotáxico.

A craniotomia foi realizada utilizando uma broca dental de alta rotação para abertura das janelas de implante dos eletrodos. Depois, a matriz de eletrodos (previamente esterilizada em luz ultravioleta por 2 horas) foi devidamente posicionada nas coordenadas estereotáxicas descritas na tabela 1. Após a cirurgia, o fornecimento do anestésico foi suspenso e os padrões fisiológicos avaliados. Para a recuperação da cirurgia, administrou-se profilaticamente antibiótico (Enrofloxacina) e anti-inflamatório.

### 3.5 Registro Eletrofisiológico

O registro da atividade neuronal (potencial de ação) dos animais durante a tarefa comportamental foi realizado utilizando o sistema de aquisição de dados Ominiplex<sup>®</sup> (v. 1.13.0, PlexonInc, Dallas, Texas, EUA) com taxa de aquisição de 40000 Htz. Os animais foram anestesiados com isoflurano (2-5%) para facilitar a conexão do cabo de registro. Após o término da anestesia, os animais foram colocados na caixa comportamental e conectados ao equipamento de aquisição dos dados. O registro eletrofisiológico foi realizado durante as fases 3 e 4 da tarefa comportamental.

### 3.6 Análise e Processamento dos Sinais Neurais

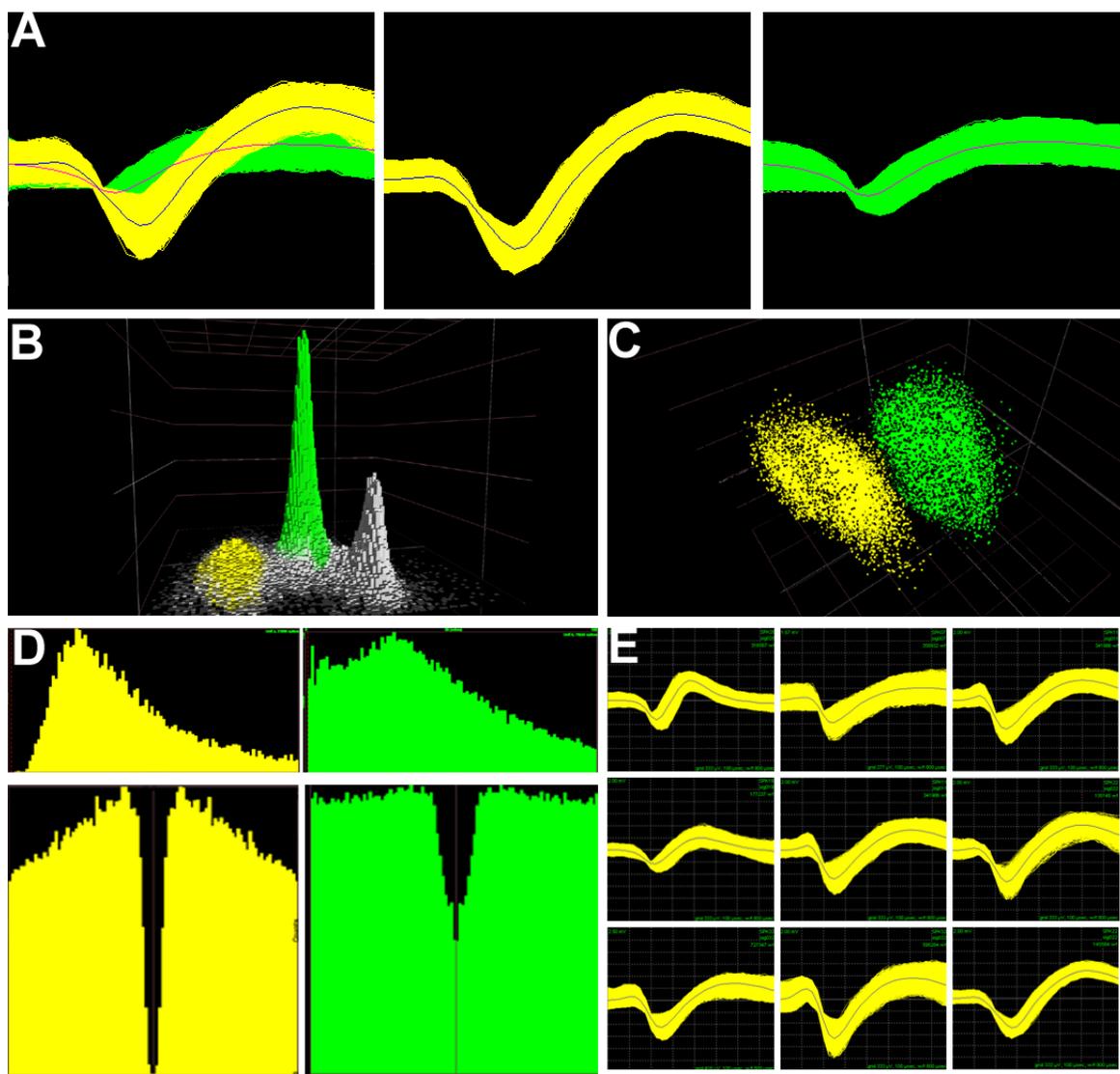
Nos registros eletrofisiológicos isolamos a atividade de neurônios, através da identificação dos spikes de diferentes canais utilizando o método conhecido como Spike sorting. Neste método utilizou-se a análise de componentes principais para agrupar formatos de onda com características semelhantes (Figura 3.2.A). Cada cluster foi associado a atividade de neurônios unitários ou multi-unitários (Figura 3.2.B e C). Os clusters multi-unitários são formados pela sobreposição de diferentes spikes, com baixa amplitude e intervalo inter-spike (período refratário) menor do que 1 ms (Figura 3.2.D).

Para a análise dos dados neurais foram usadas apenas as tentativas realizadas na seguinte sequência de eventos: 1) período de base (1s); 2) período antecipatório (0,5s), 3) discriminação (1s) e 4) recompensa (1,5s). Consideramos uma tentativa completa aquela em que o animal executou a sequência de eventos descritas acima no período de -2 a 2 segundos, sendo o tempo 0 foi o instante em que o feixe de infravermelho do orifício central foi quebrado. As tentativas completas foram extraídas utilizando uma rotina escrita no Matlab<sup>®</sup> (v. 8.1.0.604

R2013a, Mathworks, Natick, MA, USA) que utiliza os TTLs dos sensores infravermelhos na janela de tempo.

Os dados de potenciais de ação foram analisados utilizando NeuroExplorer para contagem das ocorrências de disparos neuronais na janela de tempo de cada tentativa (bin = 50 ms). Através do NeuroExplorer foram estabelecidas as médias de disparos (counts/bin) e intervalo de confiança de 95% para cada neurônio. Quando todos os bins de um evento ficavam dentro do intervalo de confiança, o respectivo evento foi considerado como “sem modulações” (hipótese nula). A hipótese nula foi rejeitada nos casos em que haviam bins fora do intervalo de confiança, ou seja, ocorreu algum tipo de modulação. Por sua vez, as modulações observadas nos disparos foram classificadas como excitatórias (acima do intervalo de confiança), inibitórias (abaixo do intervalo de confiança) ou multifásicas (em um mesmo evento bins acima e abaixo do intervalo de confiança).

Figura 3.2 – Identificação da atividade elétrica de neurônios (Spike Sorting).



Método para identificar a atividade unitária e multi-unitária de neurônios baseado na análise de componentes principais (PCA, do inglês “Principal Component Analysis”). A) formato de onda (amarelo equivale a atividade unitária e em verde a atividade multi-unitária, B) gráfico de superfície para o número de formatos de onda que compõe o cluster C) separação entre os clusters D) distribuição dos intervalos inter-spike (ISI) para cada unidade (imagem superior) e auto-correlação (imagem inferior), E) outros exemplos de unidades neuronais encontradas para o mesmo animal. Fonte: do autor

## 4 Resultados

### 4.1 Resultados Comportamentais

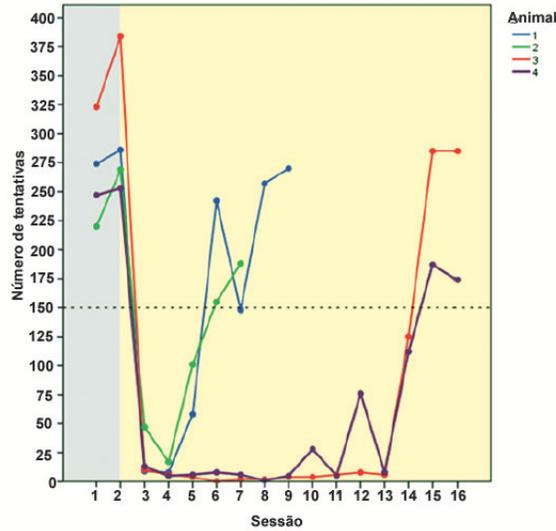
Para estudar o processo de tomada de decisão durante a tarefa de discriminação tátil, desenvolvemos uma adaptação do aparato comportamental descrito por Krupa et al. (2001). Neste, implementamos uma barreira física de acrílico construída para evitar que o animal tenha escolha de onde pegar a recompensa durante a fase três do treinamento comportamental. Dessa forma, podemos comparar com a fase quatro onde o animal tem duas opções para pegar a recompensa (direita ou esquerda). Com a inserção dessa barreira, foi necessário adaptar o protocolo comportamental. Dividimos a fase três do treinamento em duas etapas. Na primeira, o animal realizou a tarefa comportamental com a barreira física bloqueando o lado direito e na segunda etapa, bloqueando o lado esquerdo. Quatro animais foram treinados nas fases um, dois e três do protocolo comportamental até atingirem o critério de aprendizagem (Figura 4.2).

A Figura 4.1 mostra as curvas de aprendizado dos 4 animais nas fases 1 e 2. Pode-se observar uma queda na performance da sessão 2 para a sessão 3, o que já era esperado dado o aumento na complexidade da tarefa e as novas regras que o mesmo precisa aprender. Também pode-se observar diferenças individuais na performance dos animais ao longo do tempo, que podem estar relacionadas a eventos externos (ex: estados motivacionais). Três animais que atingiram o critério de aprendizagem nas duas etapas (esquerda e direita) da fase 3 foram submetidos à cirurgia para implante de microeletrodos. O rato 4 não sobreviveu a cirurgia. Após a recuperação pós-operatória dos animais 2 e 3, ambos foram readaptados a fase 3 da tarefa comportamental, agora com o cabo para registro eletrofisiológico conectado (Figura 4.3).

Quando os animais recuperaram os níveis de performance (150 tentativas completas), foram passados para a fase 4 (livre escolha). Nesta, o rato 3 não realizou o número de tentativas estabelecido como critério no tempo pré-determinado. Por este motivo, seus dados eletrofisiológicos e comportamentais desta fase (4) foram desconsiderados (Figura 4.4). A análise eletrofisiológica reportada neste estudo é referente ao animal 2.

O animal 2 realizou cinco sessões na fase de livre escolha, e apresentou número médio de tentativas de 243,80 (SD = 83,76). Através de teste T de Wilcoxon pode-se mensurar que ao longo das sessões o animal atingiu acurácia (M = 87,40; SD = 5,81) acima do aleatório (Z = -2,02; p < 0,05).

Figura 4.1 – Curva de aprendizagem dos quatro animais nas fases 1 e 2 da tarefa de discriminação tátil.



As duas primeiras sessões (fundo cinza) são referentes a performance do animal na câmara de recompensa (fase 1). As sessões seguintes (fundo amarelo) foram realizadas na câmara de discriminação (fase 2) até que animal atingisse o critério de mais de 150 tentativas em duas sessões consecutivas.

Figura 4.2 – Média de tentativas de cada animal na fase 3.

ID_animal	Fase	Média	N	Desv. padrão
Rato_1	3_direita	124,00	1	
	3_esquerda	283,50	4	96,776
	Total	251,60	5	110,056
Rato_2	3_direita	200,00	12	90,986
	3_esquerda	215,63	8	82,045
	Total	206,25	20	85,641
Rato_3	3_direita	145,31	16	105,462
	3_esquerda	165,33	6	93,874
	Total	150,77	22	100,628
Rato_4	3_direita	164,82	11	62,227
	3_esquerda	177,71	7	84,758
	Total	169,83	18	69,678
Total	3_direita	166,55	40	90,455
	3_esquerda	203,80	25	91,867
	Total	180,88	65	92,111

Média de tentativas de cada animal nas duas etapas (esquerda e direita) da fase 3, após atingirem o critério de aprendizagem da tarefa (150 tentativas completas em duas sessões consecutivas).

Figura 4.3 – Média de tentativas nas duas etapas da fase 3 após os procedimentos cirúrgicos.

ID_animal	Fase	Média	N	Dev. padrão
Rato_2	3_direita	178,00	3	156,675
	3_esquerda	193,00	3	11,136
	Total	185,50	6	99,679
Rato_3	3_direita	154,00	4	148,618
	3_esquerda	97,43	7	59,567
	Total	118,00	11	97,825
Total	3_direita	164,29	7	139,250
	3_esquerda	126,10	10	67,263
	Total	141,82	17	100,954

Média de tentativas nas duas etapas da fase 3 (esquerda e direita) dos animais que receberam implante de microeletrodos.

Figura 4.4 – Média de tentativas completas na fase 4.

ID_animal	Média	N	Dev. padrão
Rato_2	243,80	5	83,760
Rato_3	22,50	6	40,178
Total	123,09	11	130,269

Média de tentativas completas na fase 4 - livre escolha.

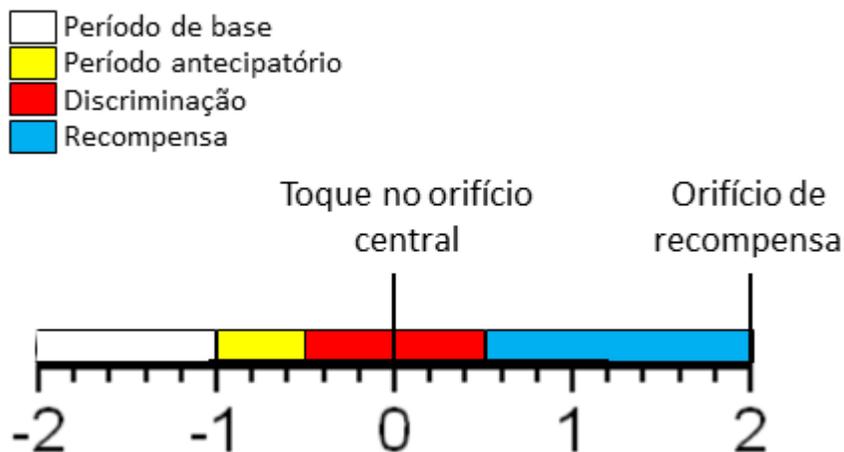
## 4.2 Resultados Eletrofisiológicos

Durante o registro eletrofisiológico, encontramos modulações estatisticamente significativas no número de disparos ao longo de cada evento da tarefa (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa Figura 4.5) nas 3 regiões registradas. Na fase 3 (forçado do lado esquerdo) analisamos um total de 31 unidades (12 em S1, 11 em PFC e 8 em M1). Em S1, todas as unidades mostraram modulações na tarefa. No entanto, das 12 unidades em S1, 6 apresentaram modulações excitatórias ou multifásicas nos períodos de discriminação e recompensa. Ainda em S1, 3 unidades tiveram modulações inibitórias predominantes e apenas 1 unidade teve modulações excitatórias em todos os eventos. No PFC, 4 unidades apresentaram-se com o número de disparos dentro da média nos períodos de base e antecipatório, enquanto 4 unidades tiveram aumento nos disparos. Nos períodos de discriminação e recompensa, observamos modulações excitatórias, inibitórias e multifásicas distribuídas de forma heterogênea no PFC. Por outro lado, em M1 nos períodos de base e antecipatório apenas uma unidade não teve modulações no número de disparos. Todas as outras unidades

em M1 apresentaram aumento ou diminuição no número de disparos. Já no período de discriminação e recompensa, houve predominância inibitória ou multifásica no número de disparos em M1 (exemplos dessas modulação são mostrados na Figura 4.6).

Durante a segunda etapa da fase 3 (forçado do lado direito), foram analisados um total de 26 unidades (9 em S1, 8 em PFC e 9 em M1). Todas as unidades apresentaram modulações em um ou mais eventos da tarefa. Em S1, no período de base, 8 unidades tiveram aumento significativo no número de disparos e 1 teve diminuição. No período antecipatório, 6 unidades mostraram diminuição no número de disparos. Ainda em S1, 4 unidades tiveram modulações inibitórias nos períodos de discriminação e recompensa e 4 unidades tiveram modulações multifásicas e/ou excitatórias neste mesmo período. Em PFC, 4 unidades apresentaram inibição no número de disparos nos períodos de base, antecipatório e discriminação. Essas mesmas unidades tiveram modulações multifásicas no período de recompensa. Já em M1, 9 unidades apresentaram modulações excitatórias, inibitórias e multifásicas no períodos de base, antecipatório e discriminação. Porém, no período da recompensa houve uma predominância em modulações excitatórias em M1 (exemplos dessas modulação são mostrados na Figura 4.7).

Figura 4.5 – Esquema temporal dos eventos de uma tentativa completa.

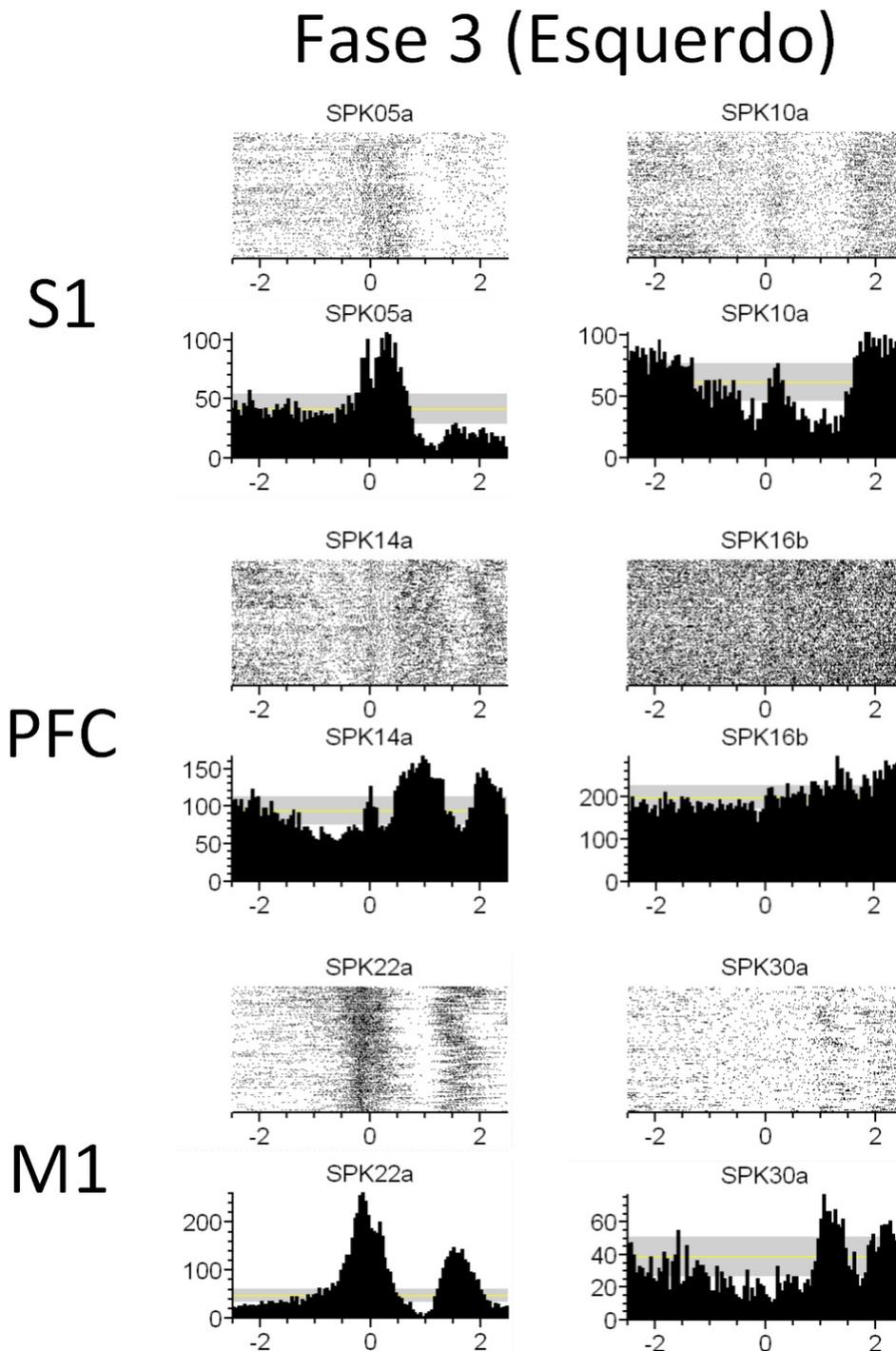


A tentativa é considerada completa quando o animal realiza o percurso no intervalo de 4 segundos. O ponto 0 é o instante em que o infravermelho do orifício central é quebrado. Fonte: do autor.

Na fase 4, escolha livre (com tomada de decisão) foram analisados um total de 29 unidades (13 em S1, 10 em PFC e 6 em M1). Na fase 4 observou-se que apenas 2 unidades

(uma em S1, outra em PFC) tiveram o número de disparos reduzido em todos os eventos da tarefa. Em S1, 7 unidades tiveram aumento nos disparos no período de base e diminuição predominante nos períodos antecipatório e discriminação. Durante o período de recompensa, 5 unidades tiveram modulações excitatórias, 5 multifásicas e 3 inibitórias. Já no PFC, das 10 unidades analisadas, 4 tiveram respostas inibitórias tanto no período de base quanto no antecipatório. Nestes dois períodos, 2 unidades tiveram respostas excitatórias. Na discriminação, 5 unidades tiveram diminuição no número de disparos no PFC. No período de recompensas, ainda no PFC, observou-se os 3 tipos de modulações entre as unidades. Por fim, as 6 unidades de M1 analisadas tiveram predominância de modulações excitatórias em todos os eventos (exemplos dessas modulação são mostrados na Figura 4.8).

Figura 4.6 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 3 lado esquerdo.

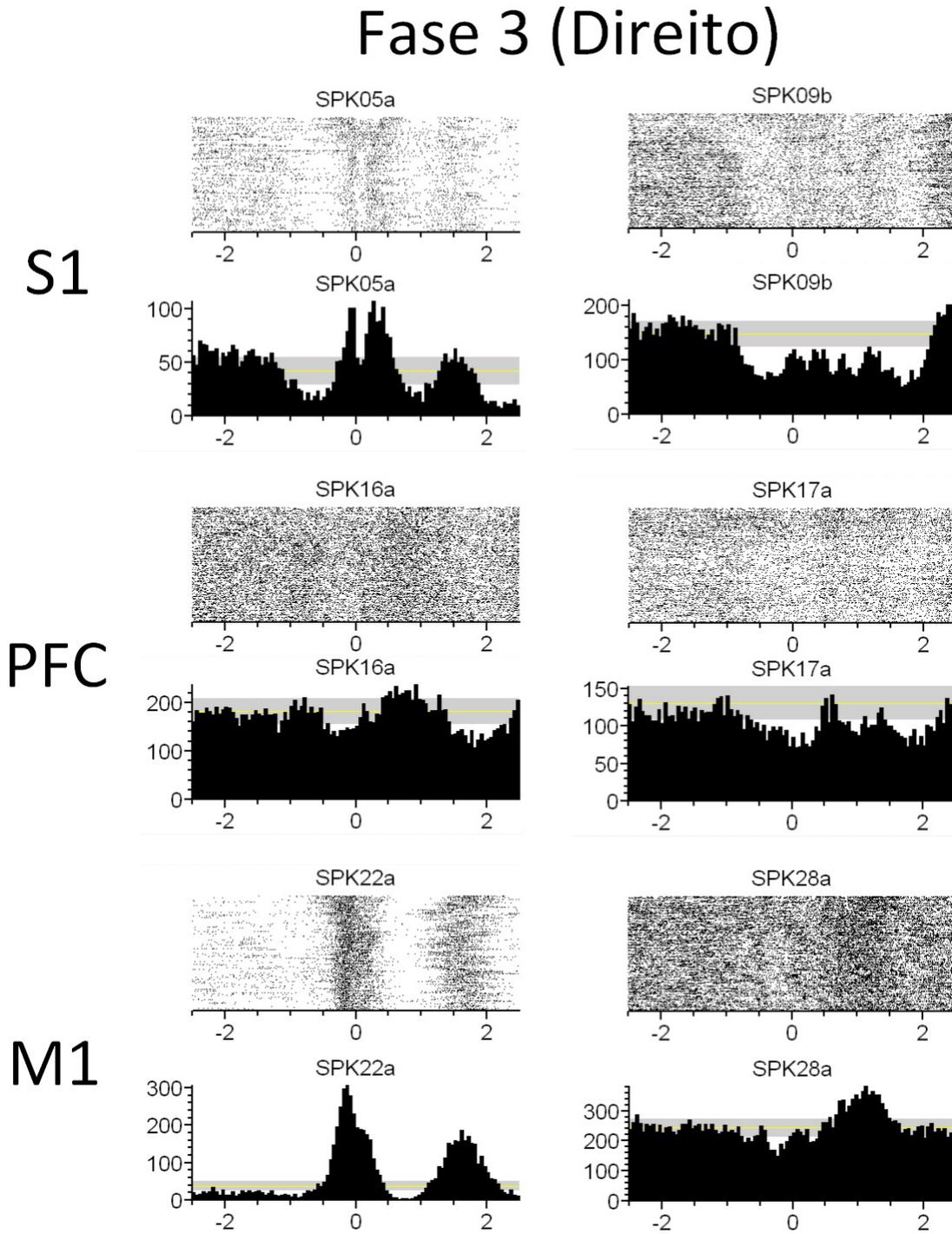


Histograma peri-evento mostrando modulações na ocorrência de disparos de potenciais de ação (count/bin) tendo como evento de referência (tempo 0), o instante que o infravermelho do orifício central da câmara de discriminação foi quebrado. NeuroExplorer, bin=50 ms. Linha amarela representa o número médio de disparos na janela de tempo (-2 a 2 s). Fundo cinza representa o intervalo de confiança de 95%

Tabela 4.1 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 3 lado esquerdo (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico

Região	Uni	S ou M Unit	P. b.	Ant.	Disc.	Rec
S1	5a	single	M	M	E	MF
	7b	single	MF	I	MF	I
	9c	single	E	I	I	I
	10a	single	E	M	I	MF
	11a	single	I	I	I	E
	12a	single	M	M	E	MF
	7a	multi	E	E	E	E
	9a	multi	M	M	E	E
	9b	multi	M	E	I	I
	10b	multi	M	M	E	E
	10c	multi	M	M	MF	E
	12b	multi	M	M	M	E
PFC	14a	single	I	I	MF	MF
	15a	single	E	E	E	E
	18a	single	E	M	I	I
	19a	single	M	E	E	E
	15b	multi	E	E	MF	E
	16a	multi	M	M	M	M
	16b	multi	M	M	I	E
	18b	multi	E	M	MF	MF
	19b	multi	E	E	E	E
	19c	multi	E	E	MF	E
	20a	multi	M	M	M	E
M1	21a	single	E	E	MF	MF
	22a	single	M	M	E	MF
	22b	single	E	E	I	MF
	22c	single	I	I	MF	MF
	22d	single	E	I	I	I
	28a	single	I	I	I	E
	28b	single	E	E	I	E
	30a	single	MF	I	I	MF

Figura 4.7 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 3 lado direito.

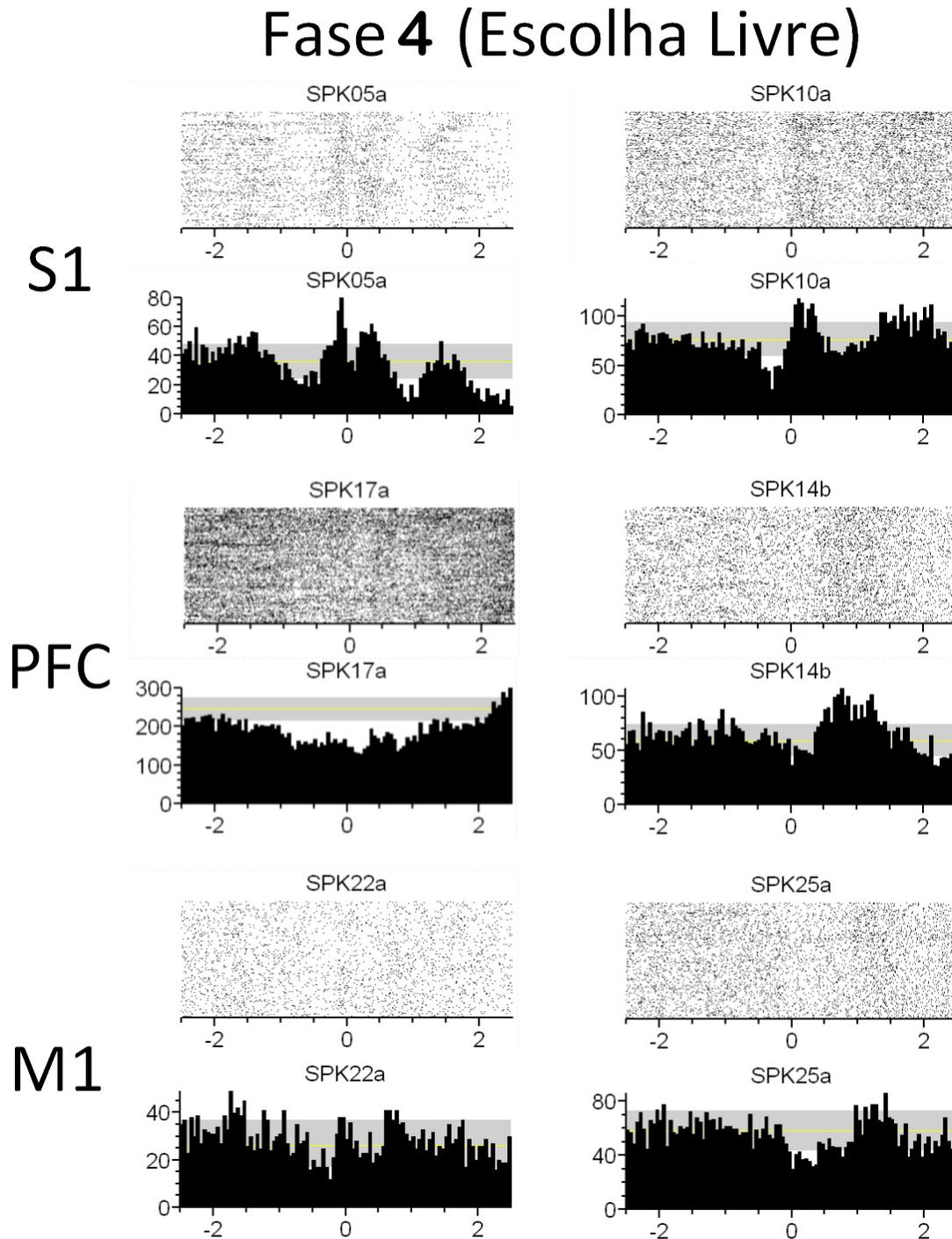


Histograma peri-evento mostrando modulações na ocorrência de disparos de potenciais de ação (count/bin) tendo como evento de referência (tempo 0), o instante que o infravermelho do orifício central da câmara de discriminação foi quebrado. NeuroExplorer, bin=50 ms. Linha amarela representa o número médio de disparos na janela de tempo (-2 a 2 s). Fundo cinza representa o intervalo de confiança de 95%

Tabela 4.2 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 3 lado direito (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico

Região	Uni	S ou M Unit	P. b.	Ant.	Disc.	Rec
S1	5a	single	E	I	E	MF
	7a	single	E	E	E	MF
	9a	single	E	M	I	I
	10a	single	E	I	MF	MF
	10b	single	I	I	E	E
	7b	multi	E	I	MF	I
	9b	multi	E	I	I	I
	9c	multi	E	M	I	I
	11a	multi	E	I	I	MF
PFC	17a	single	M	I	I	I
	19a	single	E	E	MF	I
	16a	multi	I	M	I	MF
	16b	multi	I	I	I	MF
	18a	multi	I	I	I	MF
	18b	multi	E	M	M	E
	19b	multi	E	E	E	MF
	20a	multi	M	M	E	E
M1	21a	single	M	M	E	MF
	22a	single	I	I	E	MF
	28a	single	M	I	I	E
	32c	single	I	I	MF	I
	22b	multi	MF	E	MF	E
	28b	multi	E	E	MF	E
	28c	multi	E	M	E	E
	32a	multi	I	I	MF	I
32b	multi	M	M	E	I	

Figura 4.8 – Histograma peri-evento do número de disparos de potenciais de ação durante a fase 4 livre escolha.



Histograma peri-evento mostrando modulações na ocorrência de disparos de potenciais de ação (count/bin) tendo como evento de referência (tempo 0), o instante que o infravermelho do orifício central da câmara de discriminação foi quebrado. NeuroExplorer, bin=50 ms. Linha amarela representa o número médio de disparos na janela de tempo (-2 a 2 s). Fundo cinza representa o intervalo de confiança de 95%

Tabela 4.3 – Descrição das modulações ocorridas em cada evento da tarefa para todas as unidades durante o registro da fase 4livre escolha (período de base, antecipatório, discriminação e recompensa). E = Excitatório, I = Inibitório, M = Média, MF = Multi-fásico

Região	Uni	S ou M Unit	P. b.	Ant.	Disc.	Rec.
S1	5a	single	E	I	E	MF
	7a	single	E	M	MF	MF
	9c	single	E	M	I	I
	9d	single	I	I	I	I
	10a	single	M	M	MF	E
	11a	single	M	I	I	E
	7b	multi	E	E	E	E
	7c	multi	E	I	MF	MF
	9a	multi	M	I	I	MF
	9b	multi	E	I	I	I
	10b	multi	I	I	I	E
	10c	multi	E	I	MF	E
11b	multi	M	M	I	MF	
PFC	16a	single	M	M	I	E
	16c	single	I	I	I	MF
	17a	single	I	I	I	I
	18a	single	I	I	I	MF
	14a	multi	M	M	E	E
	14b	multi	E	M	I	E
	16b	multi	I	M	MF	I
	16d	multi	I	I	M	M
	18b*	multi	E	E	E	M
	19a*	multi	E	E	E	M
M1	25a	single	E	M	I	MF
	28a	single	I	M	E	E
	22a	multi	E	E	E	E
	28b	multi	MF	I	I	E
	32b	multi	M	M	E	E
	32c	multi	E	E	MF	MF



## 5 Discussão

A elaboração de novos aparatos comportamentais, bem como o protocolo para treinamento animal, requerem condições padronizadas. Isso porque cada tentativa executada pelo animal deve ser analisada de forma igual ao longo de toda sessão do experimento. Aqui, desenvolvemos uma adaptação de uma tarefa previamente descrita (KRUPA; et al 2004) para estudar o processo de tomada de decisão durante uma tarefa de discriminação tátil ativa. Elaboramos uma barreira física usada durante a etapa de associação da aprendizagem, para que o animal não tenha uma alternativa, que não a correta, para escolher. Mostramos neste trabalho que a inserção da barreira física para impedir a livre escolha do animal para pegar a recompensa não é um fator que impede o aprendizado da tarefa. Porém, a partir do momento que uma nova variável é introduzida na tarefa, neste caso a barreira física, uma nova estratégia pode ser utilizada pelo animal para executar a tarefa. Todos os animais foram capazes de atingir o mesmo critério de aprendizado proposto em trabalhos anteriores (mínimo de 150 tentativas em duas sessões consecutivas) (SILVA, 2016).

Além de adaptar a tarefa de discriminação tátil proposta por Krupa et al., (2001) para estudar tomada de decisão em roedores, registramos a atividade elétrica cerebral do córtex somatossensorial, motor primário e pré-frontal de ratos em 3 condições. Na primeira, o animal recebia o estímulo das barras de discriminação separadas por uma abertura estreita e somente o lado esquerdo estava disponível para receber a recompensa. Na segunda condição, as barras de discriminação estavam separadas por abertura larga enquanto estimulavam as vibrissas do animal. Neste último caso, o animal tinha apenas a opção do lado direito para pegar a recompensa. Na terceira condição, a distância entre as barras alternava, de tentativa para tentativa, entre as aberturas larga e estreita. Neste caso, o rato deveria escolher qual o lado correto que deveria buscar a recompensa.

Nestas três condições observamos que neurônios de S1 aumentam o número de disparos no período de discriminação. Essa modulação é consistente, pois é o momento em que as vibrissas são flexionadas pelo contato com as barras de discriminação (KRUPA et al., 2004; PAIS-VIEIRA et al., 2013). Porém, podemos observar aumento na ocorrência de disparos formando dois picos dentro do período de discriminação. Isso pode ter ocorrido devido ao fato da janela de tempo da tentativa estar centralizada no momento em que o animal encosta o focinho no orifício central. Isso se mostra coerente com o percurso realizado pelo animal para cumprir cada tentativa da tarefa. Isto é, para chegar no orifício central para o focinho, as vibrissas do animal encostam nas barras de discriminação na ida e na volta do percurso

realizado pelo animal. Krupa e colaboradores (2004) mostraram que a estimulação ativa ou passiva das vibrissas do animal produz um aumento na taxa de disparos em neurônios da camada 4 de S1 de ratos. Esse aumento ocorre quando os animais detectam a distância entre duas barras utilizando suas vibrissas. Os autores relataram que existe diferença na atividades desses neurônios quando a estimulação ocorre de forma ativa e passiva. A estimulação ativa das vibrissas gera um aumento tônico na taxa de disparos dos neurônios com magnitude e duração maior do que o aumento causado durante a estimulação passiva das vibrissas. Por outro lado, modulações inibitórias também foram encontrados no momento da discriminação nas 3 condições registradas. Isso é consistente com o encontrado por Pais-Vieira e colaboradores (2013). Eles observaram que 11% dos neurônios da camada 4 de S1 apresentam modulações inibitórias quando o animal realiza a discriminação tátil.

Muitos estudos têm mostrado uma complexa rede de estruturas que são recrutadas em tarefas que exigem tomada de decisões. Tratando-se de decisões que devem ser tomadas com base na discriminação ativa de estímulos sensoriais táteis, é fundamental a participação de estruturas cerebrais que processam as informações sensório-motoras e as comparam com experiências prévias para determinar uma ação. O PFC tem sido apontado como uma estrutura chave para a execução desse processamento. No presente estudo, verificou-se modulações excitatórias e inibitórias de neurônios do ACC em diferentes momentos da tarefa de discriminação tátil. Tais modulações estão de acordo com os resultados encontrados em estudos com primatas humanos e não humanos, cuja tarefa era discriminar duas frequências vibratórias (ROMO; SALINAS, 2003; YANG et al., 2014). Nestes estudos, observou-se o envolvimento do córtex pré-frontal durante a tarefa. Os autores sugerem que o PFC é responsável por evocar a memória do estímulo apresentado anteriormente e comparar com o estímulo atual e assim, tomar uma decisão sobre qual resposta emitir.

Outro estudo realizado por Araújo e colaboradores (2012), mostrou que o córtex cingulado anterior responde a tarefas onde existe um objetivo direcionado aumentando sua taxa de disparo. Adicionalmente, Narayanan e Laubach (2006) mostraram que o córtex cingulado anterior exerce modulações inibitórias em neurônios do córtex motor, estabelecendo assim, um controle sobre respostas motoras inapropriadas. Os autores verificaram que durante uma tarefa onde os animais devem esperar o momento certo para responder, neurônios do córtex motor aumentam sua taxa de disparo nesse período. Eles relataram que a inativação do córtex cingulado diminui essa modulação nos neurônios motores.

## 6 Conclusão

Com este trabalho, padronizamos um protocolo comportamental para estudo de tomada de decisões durante uma tarefa de discriminação tátil bem estabelecida na literatura. A barreira contruída para impedir a escolha do animal não alterou o comportamento ou aprendizagem da tarefa. Registramos a atividade eletrofisiológica de neurônios de três regiões: córtex somatossensorial primário, córtex motor primário e pré-frontal. Essas três regiões apresentaram modulações no número de disparos durante diferentes momentos da tarefa. Neurônios das 3 áreas responderam de forma diferente em cada período da tarefa. As modulações foram observadas tanto em sessões de escolha livre quanto nas sessões de escolha forçada. Contribuindo assim para o entendimento da circuitaria envolvida no processo de decisões perceptuais. Outras análises devem ser realizadas para avaliar a magnitude e o tempo de duração dessas modulações bem como investigar a conectividade entre essas áreas.



## 7 Referências

BAKER, P. M. et al. Ongoing behavioral state information signaled in the lateral habenula guides choice flexibility in freely moving rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, v. 9, 2015.

BAUNEZ, C.; LARDEUX, S.. Frontal cortex-like functions of the subthalamic nucleus. *Frontiers in systems neuroscience*, v. 5, 2011.

BAUTISTA, L. M.; TINBERGEN, J.; KACELNIK, A. To walk or to fly? How birds choose among foraging modes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 3, p. 1089–1094, 2001.

BEDWELL, S. A. et al. The topology of connections between rat prefrontal , motor and sensory cortices. v. 8, n. September, p. 1–10, 2014.

BERG, R. W.; KLEINFELD, D. Rhythmic whisking by rat: retraction as well as protraction of the vibrissae is under active muscular control. *Journal of neurophysiology*, v. 89, n. 1, p. 104–117, 2003.

BIGNALL, K. E.; SINGER, P. Auditory , Somatic Motor and Cortex Visual of the input Squirrel to Association Monkey. *Experimental neurology*, v. 312, p. 300–312, 1967.

BOSKING, W. H.; MAUNSELL, J. HR. Effects of stimulus direction on the correlation between behavior and single units in area MT during a motion detection task. *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 22, p. 8230–8238, 2011.

BRECHT, M.; PREILOWSKI, B.; MERZENICH, M. M. Functional architecture of the mystacial vibrissae. *Behavioural Brain Research*, v. 84, n. 1-2, p. 81–97, 1997.

BURTON, A. C.; NAKAMURA, K.; ROESCH, M. R. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiology of learning and memory*, v. 117, p. 51–59, 2015.

CARANDINI, M.; CHURCHLAND, A. K. Probing perceptual decisions in rodents. *Nature Publishing Group*, v. 16, n. 7, p. 824–831, 2013.

CARTER, C. S. et al. Anterior cingulate cortex, error detection and the on-line monitoring of performance. *Science*, v. 280, n. May, p. 747–749, 1998.

CHAKRABARTI, S.; ALLOWAY, K. D. Differential origin of projections from SI barrel cortex to the whisker representations in SII and MI. *The Journal of Comparative*

Neurology, v. 498, n. 5, p. 624–636, 10 out. 2006.

CHAPIN, J. K.; LIN, C. S. Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *The Journal of comparative neurology*, v. 229, n. 2, p. 199–213, 1984.

CHEN, Y.; GEISLER, W.S.; SEIDEMANN, E.. Optimal temporal decoding of neural population responses in a reaction-time visual detection task. *Journal of neurophysiology*, v. 99, n. 3, p. 1366-1379, 2008.

CHIAIA, N. L. et al. Thalamic processing of vibrissal information in the rat: II. Morphological and functional properties of medial ventral posterior nucleus and posterior nucleus neurons. *The Journal of comparative neurology*, v. 314, n. 2, p. 217–236, 1991.

DENARDO, L. A. et al. Connectivity of mouse somatosensory and prefrontal cortex examined with trans-synaptic tracing. *Nature Neuroscience*, n. October, p. 1–13, 2015.

DIAMOND, M. E. et al. “Where” and “what” in the whisker sensorimotor system. *Nature reviews. Neuroscience*, v. 9, n. 8, p. 601–612, 2008.

EBNER, F. F.; KAAS, J. H. *The Rat Nervous System*. [s.l.] Elsevier, 2015.

ERZURUMLU, R. S.; MURAKAMI, Y.; RIJLI, F. M. Mapping the face in the somatosensory brainstem. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 11, n. 4, p. 252–263, 2010.

FANSELOW, E. E. et al. Thalamic bursting in rats during different awake behavioral states. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 26, p. 15330–5, 2001.

FELDMEYER, D. et al. Barrel cortex function. *Progress in Neurobiology*, v. 103, p. 3–27, 2013a.

FELDMEYER, D. et al. Barrel cortex function. *Progress in Neurobiology*, v. 103, p. 3–27, 2013b.

FELLOW, M.; SIMONS, D. *Barrel Cortex*. [s.l.: s.n.].

FURUTA, T. et al. Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem. *The Journal of neuroscience?: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 28, n. 8, p. 1789-1797, 2008. FURUTA, T.; KANEKO, T.; DESCHENES, M. Septal Neurons in Barrel Cortex Derive Their Receptive Field Input from the Lemniscal Pathway. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 13, p. 4089–4095, 2009.

FURUTA, T. et al. Corticofugal Control of Vibrissa-Sensitive Neurons in the Interpolaris Nucleus of the Trigeminal Complex. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 5, p. 1832–1838, 2010.

---

FUSTER, J. M. The prefrontal cortex - An update: Time is of the essence *Neuron*, 2001.

FUSTER, J. M. *The Prefrontal Cortex*. [s.l.] Elsevier, 2015a.

FUSTER, J. M. *The Prefrontal Cortex*. In: FUSTER, J. (Ed.). . *The Prefrontal Cortex*. 5a Edition ed. [s.l.] Elsevier, 2015b. p. 1–8.

GHODS-SHARIFI, S.; FLORESCO, S. B. Differential effects on effort discounting induced by inactivations of the nucleus accumbens core or shell. *Behavioral neuroscience*, v. 124, n. 2, p. 179, 2010.

GLIMCHER, P. W. et al. *Neuroeconomics*. [s.l.: s.n.].

GOLD M.N., J. I.; S. et al. The Neural Basis of Decision Making. *Ann Rev Neurosci*, v. 30, p. 535–574, 2007.

GOARD, M.; DAN, Y. Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nature Neuroscience*, v. 12, n. 11, 2009.

GOTTFRIED, J. A.; DOHERTY, J. O.; DOLAN, R. J. Encoding Predictive Reward Value in Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex, v. 301, n. 5636, p. 1104–1107, 2016.

GRINBAND, J.; HIRSCH, J.; FERRERA, V. P. A neural representation of categorization uncertainty in the human brain. *Neuron*, v. 49, n. 5, p. 757–763, 2006.

HEEKEREN, H. R.; MARRETT, S.; UNGERLEIDER, L. G. The neural systems that mediate human perceptual decision making. *Nature review*, v. 9, n. june, 2008.

HENDERSON, T. A.; JACQUIN, M. F. The Barrel Cortex of Rodents. In: JONES, E. G.; DIAMOND, I. T. (Eds.). . Boston, MA: Springer US, 1995. p. 123–187.

HIKOSAKA, O.; NAKAMURA, K.; NAKAHARA, H.. Basal ganglia orient eyes to reward. *Journal of neurophysiology*, v. 95, n. 2, p. 567–584, 2006.

HILL, D. N. et al. Primary motor cortex reports efferent control of vibrissa motion on multiple timescales. *Neuron*, v. 72, n. 2, p. 344–356, 2011.

HOFFER, Z. S.; HOOVER, J. E.; ALLOWAY, K. D. Sensorimotor Corticocortical Projections from Rat Barrel Cortex Have an Anisotropic Organization That Facilitates Integration of Inputs from Whiskers in the Same Row. *Journal of Comparative Neurology*, v. 466, n. 4, p. 525–544, 2003.

ITO, M.; DOYA, K.. Validation of decision-making models and analysis of decision variables in the rat basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 31, p. 9861–9874, 2009.

JACQUIN, M. F.; RHOADESI, R. W. Cell Structure and Response Properties in the

Trigeminal Subnucleus Oral. *Somatosensory & Motor Research*, v. 7, n. 3, p. 265–288, 10 jan. 1990.

JOHNSON, K. O.; HSIAO, S. S. Neural Mechanisms of Tactual form and Texture Perception. *Annual Review of Neuroscience*, v. 15, n. 1, p. 227–250, mar. 1992.

KENNERLEY, S. W. et al. Neurons in the Frontal Lobe Encode the Value of Multiple Decision Variables. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 21, n. 6, p. 1162–1178, jun. 2009.

KESNER, R. P.; CHURCHWELL, J. C. An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 96, n. 3, p. 417–431, 2011.

KHANI, A.; RAINER, G.. Neural and neurochemical basis of reinforcement-guided decision making. *Journal of neurophysiology*, v. 116, n. 2, p. 724-741, 2016.

KIM, J. et al. Anterior Cingulate Cortex inactivation Impairs Rodent Visual Selective Attention and Prospective Memory. *Behavioral Neuroscience*, n. Online publication, 2015.

KNUTSEN, P. M.; DERDIKMAN, D.; AHISSAR, E. Tracking whisker and head movements in unrestrained behaving rodents. *Journal of neurophysiology*, v. 93, n. 4, p. 2294–2301, 2005.

KOLB, B.; CIOE, J. (2004). Organization and plasticity of the prefrontal cortex of the rat. *Prefrontal cortex: From synaptic plasticity to cognition*, 1-32.

KRUPA, D. J. et al. Behavioral properties of the trigeminal somatosensory system in rats performing whisker-dependent tactile discriminations. *Journal of neuroscience*, v. 21, n. 15, p. 5752–5763, 2001.

LEE, S.; CARVELL, G. E.; SIMONS, D. J. Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nature Neuroscience*, v. 11, n. 12, p. 1430–1438, 2008.

LO, F. et al. Electrophysiological Properties and Synaptic Responses of Cells in the Trigeminal Principal Sensory Nucleus of Postnatal Rats. *The American Physiological Society*, p. 2765–2775, 1999.

MA, M.; LUO, M. Optogenetic Activation of Basal Forebrain Cholinergic Neurons Modulates Neuronal Excitability and Sensory Responses in the Main Olfactory Bulb. v. 32, n. 30, p. 10105–10116, 2012.

MA, P. M.; WOOLSEY, T. A. Cytoarchitectonic correlates of the vibrissae in the medullary trigeminal complex of the mouse. *Brain Research*, v. 306, n. 1-2, p. 374–379, 1984.

MAZUREK, M. E. et al. A Role for Neural Integrators in Perceptual Decision Making. n. November, p. 1257–1269, 2003.

---

MILLER, E. K.; COHEN, J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, v. 24, p. 167–202, 28 jan. 2001.

MITCHINSON, B. et al. Feedback control in active sensing: rat exploratory whisking is modulated by environmental contact. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 274, n. 1613, p. 1035–1041, 2007.

NEAFSEY, E. J. Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. *Progress in brain research*, v. 85, p. 147–165; discussion 165–166, 1990.

NICOLELIS, M. A. et al. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science*, v. 268, n. 5215, p. 1353–8, 1995.

NICOLELIS, M. A. L. et al. Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, n. 19, p. 11041–6, 2003.

ÖNGÜR, D.; PRICE, J. L. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Oxford Journal*, v. 10, n. 3, p. 206–219, 2000.

OTANI, S. *Prefrontal Cortex: From Synaptic Plasticity to Cognition*. Boston, MA: Springer US, 2004. v. 53

PAIS-VIEIRA, M. et al. Simultaneous Top-down Modulation of the Primary Somatosensory Cortex and Thalamic Nuclei during Active Tactile Discrimination. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 9, p. 4076–4093, 2013.

PAIS-VIEIRA, M. et al. Cortical and thalamic contributions to response dynamics across layers of the primary somatosensory cortex during tactile discrimination. *Journal of Neurophysiology*, v. 114, n. 3, p. 1652–1676, 2015.

PALMER, C.; CHENG, S.Y.; SEIDEMANN, E.. Linking neuronal and behavioral performance in a reaction-time visual detection task. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 30, p. 8122–8137, 2007.

PANTOJA, J. et al. Neuronal Activity in the Primary Somatosensory Thalamocortical Loop Is Modulated by Reward Contingency during Tactile Discrimination. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 39, p. 10608–10620, 2007.

PETERSEN, C. C. H. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron*, v. 56, n. 2, p. 339–355, 2007.

PETERSEN, C. C. H. Cortical Control of Whisker Movement. *Annual Review of Neuroscience*, v. 37, n. 1, p. 183–203, 2014.

RIDDERINKHOF, K. E.; ULLSPERGER, M.; CRONE, E. A.; NIEUWENHUIS, S. The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, v. 306, n. October, p. 443–448, 2004.

ROMANSKI, L. M. Representation and integration of auditory and visual stimuli in the primate ventral lateral prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, v. 17, n. SUPPL. 1, p. 61–69, 2007.

ROMO, R. et al. From sensation to action. *Behavioural brain research*, v. 135, n. 1-2, p. 105–18, 2002.

ROMO, R.; SALINAS, E. Cognitive neuroscience: Flutter Discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 4, n. 3, p. 203–218, 2003.

ROMO, R.; LEMUS, L.; DE LAFUENTE, V.. Sense, memory, and decision-making in the somatosensory cortical network. *Current opinion in neurobiology*, v. 22, n. 6, p. 914-919, 2012.

SAPIENZA, S. et al. Relationship between input and output of cells in motor and somatosensory cortices of the chronic awake rat. *Experimental Brain Research*, v. 43, n. 1, p. 395–405, jun. 1981.

SCHAEFER, M.; HEINZE, H. J.; ROTTE, M. Task-relevant modulation of primary somatosensory cortex suggests a prefrontal-cortical sensory gating system. *NeuroImage*, v. 27, n. 1, p. 130–135, 2005.

SCHMAHMANN, J. D.; PRICE, B. H. Neuroanatomy of. n. September, p. 266–277, 2012.

SCHOENBAUM, G.; ROESCH, M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. *Neuron*, v. 47, n. 5, p. 633–636, 2005.

SCHOUPPE, N. et al. The role of the striatum in effort-based decision-making in the absence of reward. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 6, p. 2148-2154, 2014.

SEAMANS, J. K.; LAPISH, C. C.; DURSTEWITZ, D. Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: Insights from electrophysiology. *Neurotoxicity Research*, v. 14, n. 2–3, p. 249–262, 2008.

SENGUL, G. *The Rat Nervous System*. [s.l.] Elsevier, 2015.

SHOKUR, S. et al. Expanding the primate body schema in sensorimotor cortex by

virtual touches of an avatar. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 110, n. 37, p. 15121–15126, 2013.

SHULER, M. G.; KRUPA, D. J.; NICOLELIS, M. A L. Integration of bilateral whisker stimuli in rats: role of the whisker barrel cortices. *Cerebral cortex (New York, N.Y.?: 1991)*, v. 12, n. 1, p. 86–97, 2002.

SKINNER, J. E.; LINDSLEY, D. B. Electrophysiological and behavioral effects of blockade of the nonspecific thalamo-cortical system. *Brain research*, v. 6, n. 1, p. 95–118, 1967.

SOSNIK, R.; HAIDARLIU, S.; AHISSAR, E. Temporal Frequency of Whisker Movement . I . Representations in Brain Stem and Thalamus. n. February, p. 339–353, 2001.

SUL, J. H. et al. Role of rodent secondary motor cortex in value-based action selection. *Nat Neurosci*, v. 14, n. 9, p. 1202–1208, 2012.

TALBOT, W. H.; MOUNTCASTLE, B. The Sense of Flutter-Vibration?: the Human the Monkey of Mechanoreceptive Comparison of Capacity With Response Patterns Aff erents From. *Journal of Neurophysiology*, v. 31, n. 2, p. 301–334, 1968.

THOMSON, E. et al. Basal forebrain dynamics during a tactile discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, v. 112, n. 5, p. 1179–1191, 2014.

TRACEY, D. Somatosensory System. In: *The Rat Nervous System*. THIRD EDIT ed. [s.l.] Elsevier, 2004a. p. 797–815.

TRACEY, D. Somatosensory System. In: *The Rat Nervous System*. THIRD EDIT ed. [s.l.] Elsevier, 2004b. p. 797–815.

URBAIN, N.; DESCHENES, M. A New Thalamic Pathway of Vibrissal Information Modulated by the Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 45, p. 12407–12412, 2007.

UYLINGS, H. B. M.; GROENEWEGEN, H. J.; KOLB, B. Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, v. 146, n. 1-2, p. 3–17, 2003.

VALLBO, A. B. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans *The Cognitive Neurosciences*, 1995.

VEINANTE, P. et al. Single- and Multi-Whisker Channels in the Ascending Projections from the Principal Trigeminal Nucleus in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, v. 19, n. 12, p. 5085–5095, 1999.

VEINANTE, P. et al. Thalamic Projections From the Whisker- Sensitive Regions of the Spinal Trigeminal Complex in the Rat. v. 243, n. October 1999, p. 233–243, 2000.

VEINANTE, P.; LAVALLÉE, P.; DESCHÊNES, M. Corticothalamic projections from layer 5 of the vibrissal barrel cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, v. 424, n. 2, p. 197–204, 2000.

VILLAS-BOAS, C. A. Avaliação comportamental e eletrofisiológica da atividade do córtex pré-frontal em processos de tomada de decisões em ratos rats. p. 161, 2014.

VINCENT, S. The functions of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Behav. Monogr.*, v. 1, n. 5, p. 1–85, 1912.

WALTON, M. E. et al. Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, v. 9, n. 7, p. 940–947, 2006.

WIEST, M. C. et al. Changes in S1 Neural Responses During Tactile Discrimination Learning. *Journal of Neurophysiology*, v. 104, n. 1, p. 300–312, 2010.

WOOLSEY, T. A.; VAN DER LOOS, H. About the Physiological Organization of the Cerebral Cortex of the Mouse and the Rat in Which the Shape , Size , Organization and Number of the Barrels Is Particularly. *Brain research*, v. 17, p. 205–242, 1970.

WRIGHT, A K.; NORRIE, L.; ARBUTHNOTT, G. W. Corticofugal axons from adjacent “barrel” columns of rat somatosensory cortex: cortical and thalamic terminal patterns. *Journal of anatomy*, v. 196 ( Pt 3, p. 379–390, 2000.

YAMAGUCHI, S.; KNIGHT, R. T. Gating of somatosensory input by human prefrontal cortex. *Brain Research*, v. 521, n. 1–2, p. 281–288, 1990.

VAN EDEN, C. G.; LAMME, V. A. F.; UYLINGS, H. B. M. Heterotopic Cortical Afferents to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat. A Combined Retrograde and Anterograde Tracer Study. *The European journal of neuroscience*, v. 4, n. 1, p. 77–97, 1992. YU, A. J.; DAYAN, P. Uncertainty , Neuromodulation , and Attention. *Neuron*, v. 46, p. 681–692, 2005.

YU, C. et al. Parallel Thalamic Pathways for Whisking and Touch Signals in the Rat. *PLoS Biology*, v. 4, n. 5, 2006.

ZHANG, Z. W.; DESCHÊNES, M. Intracortical axonal projections of lamina VI cells of the primary somatosensory cortex in the rat: a single-cell labeling study. *The Journal of neuroscience*, v. 17, n. 16, p. 6365–6379, 1997.