

Resumo

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo do grupo das psicoses. Ela é definida pela apresentação de sintomas positivos (comportamento motor desorganizado ou anormal, alucinações e delírios), negativos (diminuição da expressão emocional, da motivação, de fala e de prazer em atividades positivas) e cognitivos (decaimento da memória declarativa, da memória de trabalho, de funções de linguagem e outras funções executivas). O tratamento padrão-ouro para o transtorno é o uso de antipsicóticos antagonistas de dopamina, os quais, em geral, melhoram os sintomas positivos, mas não os sintomas negativos e cognitivos. Pouco se sabe sobre a fisiopatologia de transtornos mentais, entre eles, a esquizofrenia, mas estudos recentes sugerem um envolvimento das estruturas que participam das vias mesolímbica e mesocortical. A hipótese mais aceita para o mecanismo subjacente à esquizofrenia é de que há uma disfunção na conexão entre essas estruturas. Baseado nessa ideia, o objetivo deste trabalho é investigar a interação da atividade eletrofisiológica das vias mesolímbica e mesocortical em um modelo animal de esquizofrenia por isolamento social. Foram utilizados 20 ratos Wistar para analisar as diferenças comportamentais entre ratos saudáveis controles (GC = 10) e ratos isolados após o desmame como modelo de esquizofrenia (SCZ = 10) e 16 ratos (GC = 6 e SCZ = 10) para estudos de eletrofisiologia. Os animais passaram por três tarefas comportamentais: (1) socialização, (2) inibição do pré-pulso e (3) memória. Em todas as tarefas, os animais selecionados para o estudo de eletrofisiologia passaram por registro de potencial de campo local (LFP, do inglês *local field potential*) e potencial de ação (PA). Para tal, os 16 animais passaram por neurocirurgia estereotáxica para o implante de matrizes de microeletrodos intracerebrais de 32 canais (tungstênio 50 μm) divididos entre área tegmental ventral (VTA), amígdala (AMG), núcleo accumbens (NACC), hipocampo (HIPC) e córtex pré-frontal (PFC). Foram avaliadas as diferenças comportamentais nas tarefas realizadas pelos animais do GC e do SCZ com a finalidade de investigar o mecanismo eletrofisiológico subjacente a essas alterações. Foram analisadas as taxas de disparo e o poder espectral das áreas registradas de animais saudáveis e em isolamento pós-desmame. Os animais SCZ interagiram socialmente durante mais tempo ($U = 12, p = 0.050$) e por mais vezes ($U = 6, p = 0.008$) do que os animais GC. Não houve diferença no tempo de exploração dos objetos novo ($t(12.68) = 0.142, p = 0.889$) e antigo ($t(18) = -1.536, p = 0.142$) entre os grupos GC e SCZ. Não houve diferença significativa na amplitude da resposta do PPI entre os animais GC e SCZ em nenhum tipo de pulso (pulso1: $t(17) = -0.177, p = 0.862$, pulso2: $t(17) = 0.540, p = 0.596$, pulso3: $t(17) = -0.410, p = 0.687$, pulso4: $t(17) = 0.483, p = 0.635$). Para análises eletrofisiológicas, nós confirmamos o posicionamento dos eletrodos com cortes histológicos utilizando coloração de Nissl. Foi observada diferença na banda de frequência de 30 - 40 Hz no PRL e 8 - 20 Hz no VTA de uma animal GC antes e depois da socialização, tais dife-

renças não foram encontradas nas mesmas áreas de um animal SCZ. Foi possível perceber uma diminuição do poder espectral na banda de 10 a 20 Hz no PRL e IL de um animal GC quando em contato com o objeto antigo, o que não ocorreu quando o animal explorou o objeto novo e em nenhuma das duas condições com o animal SCZ. Dois neurônios do VTA de um animal GC apresentara um aumento na taxa de disparos em resposta aos tons apresentados durante a tarefa de PPI. Os resultados obtidos com este trabalho são importantes para maior compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia e, conseqüentemente, para o auxílio em criar novas terapias e tecnologias para tratar o transtorno.

Palavras-chaves: esquizofrenia; eletrofisiologia; isolamento pós-desmame.

Abstract

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder which is defined by the presentation of three types of symptom: positive (disorganized or abnormal motor behavior, hallucinations and delusions), negative (diminished emotional response and motivation) and cognitive (impairments in declarative and work memory, in language and other executive functions). The standard treatment for the disorder is the administration of dopamine antagonists' antipsychotics, which improve positive symptoms, but not negative and cognitive ones. There is still a lot to learn about the physiopathology of mental disorders, among them, schizophrenia, but recent studies suggest and involvement of mesolimbic and mesocortical structures. One of the most accepted hypothesis for the physiology of schizophrenia is the disconnection theory, which states that there is a dysfunction in the connection of mesolimbic and mesocortical structures. Based on this idea, this work aims to investigate the interaction of mesolimbic and mesocortical electrophysiological activity in a post-weaning isolation animal model of schizophrenia. This project used 20 Wistar rats to analyze behavioral differences between healthy controls (GC = 10) and post-weaning isolated rats as a model for schizophrenia (SCZ = 10) and 19 rats (GC = 6 and SCZ = 10) to study electrophysiology. Animals performed three behavioral tasks: (1) socialization, (2) prepulse inhibition and (3) memory. In all tasks, the animals assigned to electrophysiology studies went through local field potentials (LFP) and spiking activity recording. For this purpose, those 16 animals went through stereotaxic neurosurgery for microelectrode arrays implant (32 channels, tungsten wire of 50 μ m diameter) in five different areas: ventral tegmental area (VTA), amygdala (AMG), nucleus

accumbens (NACC), hippocampus (HIPC) and pre-frontal cortex (PFC). We evaluated if there were behavioral differences between GC and SCZ groups to investigate the electrophysiological mechanisms of such differences through firing rate e power spectral density analysis. SCZ animals socially interacted during more time ($U = 12$, $p = 0.050$) e more frequently ($U = 6$, $p = 0.008$) than GC animals. There was no statistical difference in exploration time on new ($t(12.68) = 0.142$, $p = 0.889$) or old ($t(18) = -1.536$, $p = 0.142$) object between SCZ and GC groups and there was no difference on PPI startle response in any type of pulse between SCZ and GC (pulse1: $t(17) = -0.177$, $p = 0.862$, pulse2: $t(17) = 0.540$, $p = 0.596$, pulse3: $t(17) = -0.410$, $p = 0.687$, pulse4: $t(17) = 0.483$, $p = 0.635$). To perform electrophysiology studies, we confirmed electrode positioning through Nissl histology. We observed differences in PRL's 30 – 40 Hz band and VTA's 8 – 20 Hz band of an animal GC before and after socialization, such differences were not observed on the same areas of a SCZ animal. We also perceived a diminished power spectral density in PRL's and IL's 10 – 20 Hz band of a GC animal when in touch to the old object, which did not occur when the animal explored the new object or in any of the two conditions. Two VTA neurons of a GC animal presented an increase in firing rate in response to acoustic pulses presented during PPI task. The results obtained with this work are important towards an increase in the comprehension of the physiopathology of schizophrenia and, in consequence, to assist in creating new therapies and technologies to assist people affected by the disorder.

Keywords: schizophrenia, electrophysiology, post-weaning isolation.