

Universidade de São Paulo
FFCLRP – Departamento de Psicologia e Educação
Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia

Danielle Marcilio Judice

**Efeitos da omissão do reforço em esquemas de intervalo-fixo em ratos com
lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala**

Ribeirão Preto

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIELLE MARCILIO JUDICE

Efeitos da omissão do reforço em esquemas de intervalo-fixo em ratos com lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Psicobiologia.
Orientador: Prof. Dr. José Lino Oliveira Bueno

Ribeirão Preto

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Judice, Danielle Marcilio

Efeitos da omissão do reforço em esquemas de intervalo-fixo em ratos com lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala/ Danielle Marcilio Judice; orientador José Lino Oliveira Bueno. Ribeirão Preto, 2007.

66 p.: il.; 30cm

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. Intervalo-fixo. 2. Omissão do reforço. 3. Núcleo central da amígdala. 4. Núcleo basolateral da amígdala.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Danielle Marcilio Judice

Efeitos da omissão do reforço em esquemas de intervalo-fixo em ratos com lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.
Área de Concentração: Psicobiologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICO este trabalho àqueles que
sempre me apoiaram incondicionalmente:
Lello, Rita, Marquinho, Diogo, Dani e Malu.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Lino de Oliveira Bueno pela orientação, atenção e apoio durante todo o desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Aos colegas do laboratório do Professor Lino, pelo convívio carinhoso, discussões teóricas e pelo apoio constante.

Às amigas Valéria e Taíza, pelas sugestões no desenvolvimento do trabalho, pelo que aprendi com elas e pelas aulas de estatística.

À Tatiane Ferreira Tavares, pela amizade, pelas discussões e, principalmente, pela cumplicidade.

Ao químico e técnico do laboratório “Processos Associativos, Controle Temporal e Memória” João Luis Segala Borin, pela paciência e dedicação ao dia a dia do laboratório, constante colaboração durante todo o desenvolvimento do projeto.

Ao prof. Dr. Marcus Lira Brandão, por colocar a disposição o laboratório e equipamentos para a realização de parte experimental deste projeto.

Ao prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier, assim como à Bárbara Onishi, por responderem prontamente todas as dúvidas relacionadas ao procedimento cirúrgico do projeto.

Ao técnico Amauri, pela ajuda em uma parte importante do projeto.

À Faculdade de Filosofia Ciência e Letras de Ribeirão Preto, USP, por propiciar a infra-estrutura e recursos necessários à realização deste projeto. Bem como, aos professores, funcionários e colegas do Setor de Psicobiologia, pela convivência agradável.

A CAPES, pelo financiamento deste projeto.

RESUMO

JUDICE, D. M. **Efeitos da omissão do reforço em esquemas de intervalo-fixo em ratos com lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala.** 2007. 66 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

Em esquemas de intervalo-fixo, a omissão do reforço produz uma redução na pausa pós-reforço e um subsequente aumento na frequência de respostas durante o próximo intervalo. Existem interpretações diferentes relacionadas ao efeito de omissão do reforço, baseadas em consequências motivacionais e/ou atencionais. Sabe-se que a ativação de alguns núcleos da amígdala está envolvida na modulação destes componentes. Estudos mais antigos mostraram que animais com lesão do complexo amigdalóide diminuem o efeito de omissão, porém as lesões destes estudos foram extensas e seus resultados podem ser atribuídos tanto à lesão da amígdala quanto de áreas adjacentes. A literatura mais recente sugere que núcleos individuais da amígdala estão envolvidos em processos distintos. Foi verificado, em procedimento de condicionamento pavloviano, que o núcleo central está envolvido no aumento da atenção para sinais de eventos significantes e, conseqüentemente, no aumento da aprendizagem pela surpresa induzida pela omissão de eventos esperados; e o núcleo basolateral é importante para modificação do significado motivacional de eventos ligados a aprendizagem associativa. O presente trabalho pretendeu examinar se ratos com lesão dos núcleos central e basolateral da amígdala, submetidos a um procedimento de esquema de reforço em intervalo-fixo, têm prejuízo no desempenho frente à omissão do reforço. Os resultados mostraram que todos os animais apresentaram os efeitos da omissão do reforço, pois não houve diferença entre o desempenho dos ratos lesados e dos ratos controle. Estes resultados não permitiram identificar a associação dos componentes atencionais e motivacionais do efeito de omissão de reforço à ativação de núcleos específicos da amígdala. Assim, não é possível afirmar que a ativação do núcleo basolateral da amígdala por si só está correlacionada com os efeitos da omissão do reforço e seus componentes associados, assim como a ativação do núcleo central da amígdala. Portanto, tais resultados apontam à necessidade de se considerar uma rede neural mais complexa envolvida nos efeitos da omissão do reforço, como o envolvimento de conexões entre os núcleos central e basolateral da amígdala com outros sistema cerebrais.

Palavras-chave: intervalo-fixo, omissão do reforço, núcleo basolateral da amígdala, núcleo central da amígdala.

ABSTRACT

JUDICE, D. M. **Reinforcement omission effects in schedule of fixed-interval in rats with lesions of the central and basolateral nucleus of the amygdala.** 2007. 66 p. Theory (Master Degree) - University of Philosophy, Sciences and Letters of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

In schedule of fixed-interval the reinforcement omission produces a reduction in the pause after reinforcement and a subsequent increase in the frequency of response rates during the next interval. There are different interpretations related to the effect of reinforcement omission, based on motivational and/or attentional consequences. It is known that the activation of some nuclei of the amygdala is involved in the modulation of these components. Older studies showed that animals with lesion of the amygdaloid complex reduce the omission effect, however the lesions of these studies were extensive and their results can be attributed the lesion of the amygdala as much as of adjacent areas. The most recent literature suggests that individual nuclei of the amygdala are involved in different processes. It was verified, in procedure of pavlovian conditioning, that the central nucleus is involved in the increase of the attention for signs of significant events and, consequently, in the increase of the learning for the surprise induced by the omission of expected events; and the basolateral nucleus is important for modification of the motivational meaning of events linked to the associative learning. The present study intended to examine whether rats with lesion of the central and basolateral nuclei of the amygdala, submitted to a procedure of reinforcement in fixed-interval, have damage in the performance in response to the reinforcement omission. The results showed that all the animals presented the effects of the reinforcement omission, because there was not difference between the performance of the lesioned rats and of the control rats. These results didn't allow identifying the association of the attentional and motivational components of the effect of reinforcement omission on the activation of specific nuclei of the amygdala. Like this, it is not possible to affirm that the activation of the basolateral nucleus of the amygdala by itself is correlated with the effects of the reinforcement omission and its associated components, as well as the activation of the central nucleus of the amygdala. Therefore, such results show the need to be considered a neural pathway more complex involved in the effects of the reinforcement omission, as the involvement of connections between the central and basolateral nuclei of the amygdala with other cerebral system.

Keywords: fixed-interval, reinforcement omission, basolateral nucleus of the amígdala, central nucleus of the amygdala.

SUMÁRIO

1 Introdução	17
1.1 Lesões da amígdala e Efeitos de omissão do reforço	23
1.2 Núcleos da amígdala.....	26
1.3 Objetivos.....	28
2 Material e Método	31
2.1 Sujeitos	31
2.2 Equipamentos	31
2.3 Neurocirurgia.....	32
2.3.1 Lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala	34
2.4 Procedimento comportamental.....	35
2.4.1 Modelagem e CRF.....	36
2.4.2 Treino pré-lesão.....	37
2.4.3 Lesão.....	37
2.4.4 Treino pós-lesão	38
2.4.5 Histologia	39
2.5 Análise dos Dados	39
3 Resultados	41
3.1 Resultados Histológicos	41
3.2 Resultados Comportamentais	42
3.2.1 Treino pré-lesão.....	42
3.2.2 Treino pós-lesão	46
3.2.2.1 Reforçamento 100%	46
3.2.2.2 Reforçamento 50%	48
3.2.2.3 Volta à linha de base.....	52
4 Discussão	55
5 Conclusão	61
6 Referências Bibliográficas	63

1 INTRODUÇÃO

A habilidade de medir intervalos de tempo é um importante fator na adaptação de um organismo ao ambiente onde vive. Aprender sobre a periodicidade e a duração da ocorrência de um evento possibilita uma organização do repertório comportamental em função da antecipação de mudanças ambientais. Um pareamento sinal-reforço ou intervalo temporal reforçador significa, de certa forma, a confirmação de uma regularidade preditiva. Uma das formas de estudar como o organismo se adapta a contingências temporais é submetê-lo a esquemas periódicos de reforçamento. Estes se caracterizam por períodos onde o reforço não está disponível, como por exemplo, os esquemas de intervalo-fixo (FI), intervalo-variável (VI), tempo-fixo (FT) e tempo-variável (VT). Assim, um reforçador pode ser programado em determinada situação experimental para ser liberado em intervalos fixos ou, pelo menos, regulares. Há, então, transformações no desempenho dos animais durante os intervalos inter-reforços e o estabelecimento de seqüências de respostas de relativa estereotipia (BUENO, 1977).

Entretanto, para que a compreensão dos mecanismos comportamentais seja mais completa, cumpre também indagar acerca dos efeitos de uma não-confirmação, ou seja, de uma condição em que o sinal exteroceptivo ou esquema temporal aparecem sem que haja liberação do reforço (BUENO, 1977). Assim, no estudo dos fatores que atuam sobre as mudanças na atividade no animal encontramos diversos autores que procuram avaliar os efeitos específicos do não-reforçamento, ou seja, da omissão do reforço. Os efeitos da omissão do reforço são verificados através de comparações entre as taxas de determinada resposta frente ao reforçamento e ao não-reforçamento.

O que acontece com um animal em uma situação em que um reforçador previsto é omitido? A omissão do reforço não esperada (“*unexpected nonreward*”) resulta em uma série de efeitos que são seguidos por uma variedade de conseqüências fisiológicas, e resultam na indução, manutenção, facilitação e supressão de uma variedade de comportamentos (BUENO, 1977; PAPINI; DUDLEY, 1997).

Porém, uma constatação de que a omissão do reforço não afeta determinado sistema de comportamento não significa sempre a ausência de relação causal entre um e outro: a falta de atuação do não-reforçamento poderia ser atribuída a uma insuficiência da aprendizagem durante a fase de vigência do reforçamento. A relação entre os níveis de treino e a subsequente influência do não-reforçamento merece, portanto, uma consideração toda especial (BUENO, 1977).

O efeito de omissão do reforço que é demonstrado através das diferenças encontradas entre o desempenho de animais imediatamente após o não-reforçamento (N) e após o reforçamento (R), tem sido tradicionalmente interpretado em termos de um dentre dois fatores: (1) facilitação momentânea após N induzida por frustração primária, ou seja, aumento na intensidade da resposta do animal após a prática não reforçada devido à violação de um evento esperado; (2) supressão momentânea após R induzida pelo estado pós-consumatório, ou seja, diminuição na intensidade da resposta do animal após a prática reforçada devido à demotivação causada pelo consumo do reforço (STADDON, 1974; STUOT; BOGHNER; PAPINI, 2003).

O não-reforçamento foi tradicionalmente usado em contextos de reforço contingente, nos quais as respostas que o experimentador reforça deixam de ser reforçadas mais tarde (AMSEL; ROUSSEL, 1952; STADDON, 1967) e em contextos de reforço não-contingente (BUENO, 1977).

Amsel e Roussel (1952) foram os primeiros a relatar que ratos corriam mais rápido em uma pista imediatamente após uma prática não reforçada do que após uma reforçada, e rotularam esta diferença de desempenho entre as práticas como um efeito de frustração. Amsel e Roussel (1952) explicaram o efeito de frustração assumindo que o aumento no vigor da resposta instrumental é causado por uma reação emocional frente à omissão do reforço não esperada. Assim, estes autores sugerem que os efeitos do não-reforçamento seriam uma garantia de que houve uma ativação do estado motivacional do organismo. Existem, entretanto, explicações alternativas para o efeito de frustração que não são baseadas em conseqüências emocionais.

O aumento nas taxas de respostas seguidas do não-reforçamento em esquemas de FI foi verificado por Staddon (1967). Quando ratos são submetidos a esquemas de FI o padrão comportamental apresentado é uma pausa pós-reforço, ou tempo de espera, seguida por um aumento na freqüência de resposta até a próxima liberação do reforço. O tempo de espera é o período de tempo entre o reforço, ou omissão deste, e a próxima pressão à barra. Em esquemas de FI, a omissão do reforço produziu uma redução no tempo de espera e um subsequente aumento na freqüência de respostas durante o próximo intervalo.

Staddon e Innis (1969) propuseram uma explicação alternativa ao efeito da omissão do reforço em termos de efeitos discriminativo de reforçamento. Segundo estes autores, o animal aprende a responder quando o reforço não está disponível e, assim, por um condicionamento temporal aprende a não responder no intervalo imediatamente posterior à liberação do reforço. O reforço adquire um controle inibitório temporal. Conseqüentemente, nos esquemas em que o sujeito é submetido à omissão do reforço, a taxa de resposta após as práticas não reforçadas é maior que quando comparada com a taxa de resposta após as práticas reforçadas. Não haveria um efeito energizador específico do não-reforçamento; o que acontece é que o animal continua a responder simplesmente como antes do reforçamento. As

diferenças de desempenho são melhores entendidas como decorrentes de efeitos discriminativos e inibitórios do reforço do que de efeitos frustradores ou energizadores do não-reforçamento.

Posteriormente, Staddon (1974) sugeriu que é possível pensar em pelo menos três razões para a ocorrência do tempo de espera em esquemas de FI. Uma delas é pensar em cada entrega de comida como um marcador de tempo que reajusta o relógio interno do animal. Nesta visão, não há necessidade dos processos de memória, desde que o reajustar do relógio é essencialmente completado ao término de cada entrega de comida, e a resposta depois disso é somente determinada pelo reajuste do relógio interno. Assim, a redução no tempo de espera seguido do não-reforçamento ocorreria pelo não reajuste do relógio interno do animal, que continua respondendo como antes.

A segunda possibilidade, que é uma variação da primeira, é considerar a entrega de comida num esquema de FI como a fonte de uma influência inibitória que se deteriora com tempo. A tendência do animal em parar de responder depende do equilíbrio entre os efeitos inibitório e excitatório que controlam a situação. Quando a tendência inibitória vai se deteriorando diminui o nível do efeito excitatório e a resposta recomeça. Assim, o efeito de frustração definido por Amsel e Roussel (1952), pode aparecer não por que animais correm mais rápido após a prática de não-reforçamento, mas por que eles correm mais devagar após a prática de reforçamento; correr mais devagar pode ser uma consequência da diminuição transitória da motivação após se alimentar.

A terceira possibilidade proposta por Staddon (1974) é que o comportamento do animal a qualquer momento é uma função do contexto temporal precedido. Nesta visão, não se esperaria ver somente uma influência predominante da entrega da comida mais recente (como nos primeiros dois modelos), mas também efeitos de eventos mais precoces na

sucessão temporal. Esta abordagem, embora menos bem articulada que as outras duas, é potencialmente mais inclusiva desde que também lida com efeitos de contexto.

Bueno (1977) examinou o efeito da omissão do reforço empregando um procedimento de liberação não-contingente de reforço e registrando as mudanças que ocorriam não somente na frequência de uma resposta, mas também no repertório comportamental de ratos. Seus resultados mostraram que houve diferenças entre as respostas comportamentais seguidas do reforço e do não-reforço. Após as práticas não reforçadas, houve um aumento do comportamento exploratório e uma modificação no repertório comportamental, o qual não foi estabelecido nas práticas pós-reforço. Deste modo, Bueno (1977) deixa em aberto a discussão sobre as hipóteses para se interpretar os efeitos da omissão do reforço, e aponta a necessidade de se considerar tanto as propriedades motivacionais e emocionais quanto o controle inibitório temporal para a compreensão do efeito de omissão do reforço.

Segundo Mellon, Leak, Fairhurst e Gibbon (1995), a característica comum para a explicação de um efeito de frustração e de um efeito discriminativo para a omissão do reforço é que os sujeitos respondem precipitadamente e com mais vigor porque eles antecipam o reforçamento, o qual não aparece. Entretanto, a hipótese do efeito de frustração assegura que o não-reforçamento induz taxas mais altas de respostas, enquanto a de discriminação assegura que o não-reforçamento não inibe completamente as altas taxas de resposta associadas com o fim do intervalo prévio do não-reforçamento. Assim, ambos recorrem a uma mudança precoce na responsividade no intervalo pós-omissão.

Os efeitos da omissão do reforço em esquemas periódicos podem ser interpretados utilizando um modelo baseado em múltiplas escalas de tempo, proposto por Staddon e Higa (1999). Este modelo propõe que o mecanismo de processamento temporal consiste em discriminações de traços de memória de eventos que funcionam como marcadores de tempo.

O modelo atribui um traço de memória a cada evento discriminado pelo organismo. Os processos de memória - como interferência da memória de eventos passados no comportamento (interferência proativa) e o enfraquecimento da memória de um evento em função do tempo (decaimento de memória) - seriam suficientes para que um organismo discrimine intervalos de tempo. Segundo este modelo, o efeito de omissão ocorre devido a um processo de interferência proativa de memória. O traço de memória do evento reforço decai mais lentamente que o traço de memória do evento não-reforço, pois esse é menos persistente que o traço de memória do reforço. Portanto, quando eventos reforço (R) e não reforço (N) são intercalados em procedimentos que utilizam intervalos longos entre reforços, os valores do traço de memória do N decaem para níveis menores em relação aos valores do traço de memória do R, e o animal responde para o reforço da prática anterior.

A hipótese de que o efeito de omissão do reforço ocorre devido à interferência do traço de memória do reforço sobre o traço de memória do não-reforço foi examinada por Figueiredo (2005) em ratos com lesões hipocâmpais. Os resultados obtidos deste trabalho não confirmaram esta hipótese, pois não houve redução do efeito de omissão em animais com prejuízo em processos de retenção de informação. Segundo Figueiredo (2005), tais resultados apontam para a necessidade de considerar mecanismos motivacionais relacionados à memória na explicação proposta para o efeito de omissão, e o envolvimento de mecanismos atencionais e motivacionais, tanto no efeito de omissão do reforço quanto no processamento de intervalos de tempo. Uma possível estrutura do sistema nervoso envolvida seria a amígdala, pois esta estrutura e não o hipocampo estaria envolvida na separação de padrões baseados no valor do reforço (FIGUEIREDO, 2005).

1.1 Lesões da amígdala e Efeitos de omissão do reforço

Alguns estudos (KEMBLE; BECKMAN, 1969; HENKE, 1973, 1977; HENKE; MAXWELL, 1973; SALINAS; PARENT; MCGAUGH, 1996) mostraram que ratos com lesões na amígdala não alteram seu desempenho frente à redução na quantidade do reforço ou omissão deste. Além disso, estes estudos mostraram que tanto os efeitos da omissão quanto os efeitos causados pela redução na quantidade do reforço possuem propriedades em comum: ocorrem imediatamente após as práticas em que o reforço foi diminuído, ou omitido; diminuem gradualmente após exposição prolongada à condição de reforçamento.

Com o objetivo de examinar o papel do complexo amigdalóide no comportamento alimentar motivado, Kemble e Beckman (1969) mediram a velocidade da corrida de ratos em uma pista quando a quantidade do reforço foi reduzida. Estes autores relataram que os ratos com lesão na amígdala não apresentaram alterações na responsividade frente às mudanças na magnitude da recompensa, as quais foram observadas em ratos controle.

Henke e Maxwell (1973) procuraram verificar se ratos com lesões na amígdala inibiam o aumento da velocidade da corrida, em pistas-duplas, após um não-reforçamento em uma primeira caixa alvo. Seus resultados mostraram que lesões bilaterais na amígdala evitam o efeito de frustração, como definido por Amsel e Roussel (1952), que é observado em animais controle, pois consistentemente com os achados de Kemble e Beckman (1969), os animais lesados não aumentaram a velocidade da corrida após a omissão do reforço. Esses resultados também foram encontrados por Henke (1977).

Para explorar o papel da amígdala em situações onde a omissão do reforço não esperada supostamente produz frustração e conseqüentemente modifica o comportamento

motivado do animal, Henke (1973) submeteu ratos à omissão do reforço após um treinamento e aquisição do desempenho de uma tarefa de FI sempre reforçada. Antes de qualquer treinamento comportamental, os ratos foram submetidos à lesão bilateral do complexo amigdalóide. Posteriormente, os ratos receberam aproximadamente 50 reforços num esquema contínuo de reforçamento e em seguida foram treinados num esquema de FI progressivo (FI 15s; FI 30s; e FI 2 min). Após a estabilização do desempenho na tarefa de FI 2 min, foi introduzido, ocasionalmente, um “*time-out*” (TO) no lugar do reforço. Foram realizadas sessões diárias de 20 ciclos, sendo que um ciclo era composto de dois períodos de FI 2 min. O segundo intervalo de cada ciclo sempre terminava com reforço, mas o primeiro intervalo terminava com reforço ou TO (omissão). Sendo assim, 50% das práticas do primeiro período de FI, em cada ciclo, era seguido por TO e 50% por reforço. Em seguida, foram feitas mais nove sessões de FI 2 min sempre com práticas com liberação de reforço. Os resultados deste estudo não apontaram diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo lesado durante a aquisição inicial do esquema de FI 2 min simples. Ambos os grupos tiveram aumento da taxa de resposta no final do intervalo-fixo. Entretanto, quando o reforço foi substituído pelo TO houve diferenças entre os dois grupos. O grupo lesado respondeu de uma maneira similar nos intervalos pós-R ou pós-N, enquanto o grupo controle apresentou um aumento significativo das taxas de resposta nos intervalos pós-N. A análise da última fase de FI 2 min não produziu diferenças significativas de qualquer tipo.

Resultados opostos ao de Henke (1973) foram encontrados por McDonough e Manning (1979). Estes autores submeteram ratos com lesão da amígdala a 15 sessões de FI 60s sinalizado (100% reforçado), 15 sessões de FI 60s sinalizado (80% reforçado) e 15 sessões de FI 60s sinalizado (50% reforçado), respectivamente. Tanto quando ocorria a omissão quanto a liberação do reforço, a primeira resposta depois do final do FI 60s produzia todos os estímulos associados previamente à liberação do reforço. Os resultados desse

experimento mostraram que os ratos lesados aumentaram mais suas taxas de respostas nos intervalos seguidos do não-reforçamento do que nos seguidos de reforçamento, até mais que os animais do grupo controle. Assim, os animais com lesão da amígdala não responderam como os animais controle frente à omissão do reforço. Entretanto, esta resposta exagerada frente à omissão do reforço exibida pelos animais lesados não é consistente com os resultados e interpretações de estudos anteriormente relatados (MCDONOUGH; MANNING, 1979).

Evidências mais recentes indicam que lesões neurotóxicas na amígdala antes do treino prejudicam os processos atencionais envolvidos na aprendizagem apetitiva (“*appetitive learning*”), sugerindo que tal prejuízo poderia afetar também respostas frente à redução do reforço. Para investigar o envolvimento da amígdala nestas respostas, lesões utilizando ácido ibotênico foram feitas por Salinas, Parent e McGaugh (1996), após a aquisição da tarefa de aproximação numa pista motivada por comida (“*food-motivated runway*”), mas antes da redução do reforço. Esse estudo envolveu dois experimentos, sendo que no primeiro as lesões foram mais extensas (núcleos central e basolateral) e no segundo mais seletivas (núcleo central ou basolateral).

Segundo Salinas, Parent e McGaugh (1996), os resultados do primeiro experimento sugerem que amplas lesões neurotóxicas na amígdala, feitas após a aquisição da tarefa de aproximação numa pista motivada por comida, mas antes da redução do reforçamento, não prejudicam a retenção do treinamento reforçado anteriormente. Tanto o grupo controle quanto o grupo lesado aumentaram sua velocidade de corrida em resposta à redução do reforço. Isto indica que, ao contrário de estudos que utilizaram lesões mais grosseiras, que destruíam fibras de passagem como, por exemplo, o de Henke (1977), lesões neurotóxicas da amígdala não prejudicam a aquisição da informação sobre a aversividade causada por alterações do reforço.

Os resultados do segundo experimento do estudo de Salinas, Parent e McGaugh (1996) dão suporte à idéia de que lesões em um núcleo específico da amígdala têm efeitos

diferenciais na aquisição e expressão de respostas eliciadas pela diminuição do reforçamento. O desempenho dos grupos controle e com lesão do núcleo central não foi diferente, ou seja, ambos aumentaram a velocidade da corrida após a redução do reforço. Isto indica que lesões neste núcleo não prejudicam a aquisição de conseqüências aversivas, e não bloqueiam respostas frente estas alterações. Já os animais com lesão do núcleo basolateral correram mais devagar após a redução do reforço que os animais do grupo controle. Estes achados sugerem que esses animais podem ter sido prejudicados na aquisição de respostas emocionais aversivas, eliciadas pela redução do reforço.

O estudo de Salinas e White (1998) mostrou que ratos com lesão do núcleo basolateral respondem inicialmente à redução do reforço. Nesse estudo, ratos com lesão do núcleo basolateral da amígdala que foram treinados para obter comida em uma pista e que, posteriormente, tiveram uma redução do reforço, responderam inicialmente a essa diminuição reduzindo a velocidade da corrida, mas recuperaram essa velocidade logo nos primeiros dias após a alteração do reforço.

1.2 Núcleos da amígdala

Os resultados de estudos mais antigos (KEMBLE; BECKMAN, 1969; HENKE, 1973, 1977; HENKE; MAXWELL, 1973; MCDONOUGH; MANNING, 1979) sobre os efeitos da omissão do reforço em animais com lesão da amígdala foram obtidos através de lesões extensas, envolvendo todo o complexo amigdalóide e possíveis áreas vizinhas. Nesses estudos, as lesões foram obtidas por corrente eletrolítica ou frequência de rádio, e seus

resultados podem ser atribuídos tanto à lesão dos núcleos da amígdala quanto à destruição das fibras de passagem. Nos últimos anos as técnicas de lesões se aperfeiçoaram e lesões mais seletivas tornaram-se possíveis.

A amígdala, uma estrutura composta por treze núcleos, está imersa no lobo temporal e faz parte do sistema límbico. Está envolvida em uma série de eventos. Há fortes evidências que apóiam a hipótese de que a amígdala está envolvida na modulação do armazenamento da memória de longo prazo (MCGAUGH; CAHILL; ROOZENDALL, 1996). A amígdala também está associada a uma gama de funções cognitivas, inclusive emoção, aprendizagem, memória, atenção e percepção. A maioria das visões atuais das funções da amígdala enfatiza seu papel em emoções negativas, como medo, e unem essas emoções a outros aspectos de cognição, como aprendizagem e memória. Porém, há evidências recentes do papel da amígdala no processamento de emoções positivas, incluindo aprendizagem sobre o valor biológico benéfico de estímulos (BAXTER; MURRAY, 2002), aspectos da aprendizagem associativa motivada por comida e funções freqüentemente caracterizadas como atencionais (HOLLAND; GALLAGHER, 1999). Cada uma dessas funções depende de subsistemas individuais da amígdala, assim como de suas conexões com outros sistemas cerebrais.

A ênfase aqui será dada aos núcleos central e basolateral da amígdala, já que estes parecem estar relacionados com a omissão do reforço. Estes núcleos diferenciam-se tanto anatomicamente quanto em conectividade. Na amígdala, as conexões partem primeiramente do núcleo basolateral e terminam no núcleo central; as projeções no sentido oposto são muito fracas. Os aferentes de informações sobre estímulos condicionados e incondicionados convergem-se do neocórtex, tálamo e hipocampo para o núcleo basolateral. A informação é processada e transmitida para o núcleo central. Este forma a principal via de saída da amígdala, e está envolvido na modulação de processos atencionais (SAH et al., 2003).

O papel do núcleo central da amígdala na exibição de respostas de orientação em procedimentos de condicionamento pavloviano apetitivo foi examinado por Holland e Gallagher (1999). O desencadeamento destas respostas se dá quando ocorrem eventos inesperados. Holland e Gallagher (1999) mostraram que ratos com lesão neurotóxica do núcleo central da amígdala falham em adquirir a resposta de orientação. Assim, estes autores sugerem que o núcleo central da amígdala está envolvido em pelo menos duas funções separáveis comportamentalmente e anatomicamente, que devem ser descritas como atencionais: (1) a modulação da resposta de orientação pela aprendizagem associativa e (2) o aumento da associabilidade de eventos particulares quando expectativas sobre eventos futuros são violadas.

Já o núcleo basolateral, segundo Holland e Gallagher (1999), está envolvido na aquisição do valor de incentivo de um estímulo condicionado, ou seja, na capacidade do estímulo condicionado ganhar o significado motivacional do estímulo incondicionado. Segundo Lindgren, Gallagher e Holland (2003) o núcleo basolateral da amígdala é importante para modificação do significado motivacional de eventos ligados a aprendizagem associativa.

1.3 Objetivos

Como foi visto, existem resultados contraditórios e insuficientes em relação ao efeito da omissão do reforço em animais com lesões da amígdala. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar os componentes motivacionais e atencionais envolvidos na omissão do reforço em esquemas de FI. Isso será possível através da lesão do núcleo central

da amígdala, que é sua principal via de saída e está envolvido na modulação da atenção e aprendizagem associativa, e através da lesão do núcleo basolateral da amígdala, o qual está envolvido na aquisição e representação do valor do reforçamento - aspectos motivacionais. Para tanto, serão feitas comparações entre o desempenho dos animais com lesões do núcleo central da amígdala, dos animais com lesão do núcleo basolateral da amígdala e dos animais do grupo controle em todas as etapas do experimento. A principal comparação será feita nas sessões de reforçamento parcial da fase do treino pós-lesão, na qual será avaliado o efeito da omissão do reforço em esquemas de FI nos três grupos. Deste modo, será possível verificar se as lesões seletivas da amígdala prejudicam o efeito da omissão do reforço.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Sujeitos

Foram utilizados 30 ratos albinos machos, Wistar, experimentalmente ingênuos, com aproximadamente 90 dias, provenientes do Biotério Central da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto – Campus de Ribeirão Preto, mantidos inicialmente em gaiolas coletivas e instalados, posteriormente, em gaiolas individuais de moradia.

2.2 Equipamentos

O experimento foi realizado em um cubículo revestido com eucatex acústico para isolamento de ruídos externos, onde há estantes de madeira com oito caixas experimentais (modelo Lafayette 80001). As caixas, medindo 20x20x23cm, possuem paredes laterais e piso (em barras) de aço inoxidável; parede frontal, fundo e teto de acrílico; um bebedouro e uma barra cilíndrica de 5 cm, sendo que o bebedouro localiza-se no centro da parede lateral esquerda e a barra à direita dele. Além da iluminação ambiental (luz vermelha) localizada no teto das caixas, uma outra iluminação foi proporcionada por uma lâmpada de 7W e 110 v (luz branca) normalmente ligada, sendo desligada conforme o procedimento.

O controle experimental foi realizado por uma interface desenvolvida no Laboratório de Processos Associativos, Controle Temporal e Memória e um computador que acionava automaticamente os mecanismos de reforço de acordo com um programa que foi preparado especialmente para este experimento. O momento de cada pressão à barra foi registrado e gravado por esse programa.

Os equipamentos utilizados para a neurocirurgia e histologia foram um aparelho estereotáxico (modelo David Kopf), um sistema de perfusão e um micrótomo para cortes em parafina.

2.3 Neurocirurgia

Todos os ratos foram submetidos à neurocirurgia durante fase experimental. Inicialmente cada rato foi anestesiado com injeção intraperitoneal de Equitesina, na dose de 0,3ml para cada 100g de peso corporal. Logo após o efeito da anestesia foi feita aplicação intramuscular de 0,2ml de Pentabiótico (antibiótico). Em seguida, o animal foi fixado no aparelho estereotáxico e teve os pêlos da parte superior da cabeça raspados. Foi então efetuada uma incisão longitudinal da pele na altura da linha média da cabeça, de aproximadamente 2,5cm de comprimento, com a finalidade de expor parcialmente os ossos parietais, temporais e occipitais. As bordas da pele foram rebatidas e o perióstio retirado, expondo as linhas de suturas dos ossos e evidenciando o Bregma, usado como ponto “zero” para coordenadas ântero-posterior e médio-lateral.

Para a aplicação tópica de pequenas quantidades das substâncias neurotóxicas foram utilizadas microseringas conectadas a um microinjetor. Ambos ficavam acoplados ao aparelho extereotáxico. Na ponta da agulha da microseringa foi colada uma micropipeta de vidro estirado. A ponta da micropipeta de vidro foi a única porção que penetrou no encéfalo para a aplicação da neurotoxina.

Foi utilizada uma broca odontológica para abrir um orifício no crânio sobre cada hemisfério de modo a permitir a passagem da micropipeta de vidro; todo cuidado foi tomado para não danificar a dura-máter. Após a abertura dos orifícios, o conjunto micropipeta e microseringa foi conduzido até à primeira coordenada ântero-posterior, médio-lateral e a micropipeta de vidro foi aproximada da dura-máter; o local onde a ponta de vidro encostou na superfície da meninge foi anotado como ponto “zero” para a coordenada dorso-ventral. A micropipeta foi então posicionada no ponto de infusão e a neurotoxina liberada lentamente com o auxílio do injetor manual. Esse procedimento foi repetido para cada um dos pontos em cada um dos hemisférios.

Ao final da neurocirurgia, a pele foi suturada e o animal retirado do aparelho extereotáxico. Foi aplicada injeção subcutânea de Banamine (analgésico, antipirético e antiinflamatório) na dose de 0,1ml para cada 100g de peso corporal. Em seguida, o rato foi recolocado em sua gaiola e recebeu aplicação de Rifocina Spray no local da sutura.

Os animais do grupo controle foram submetidos a uma pseudo-cirurgia, onde os procedimentos realizados foram todos iguais com exceção da aplicação da neurotoxina.

2.3.1 Lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala

As lesões do núcleo central da amígdala foram realizadas por meio de micro-injeções de 0,25µL de ácido ibotênico (10mg/ml) por ponto, em cada uma das coordenadas (em mm) indicadas na tabela 1.

Tabela 1 - Coordenadas (em mm) utilizadas para as micro-injeções de ácido ibotênico, conforme Atlas de Paxinos e Watson (1996).

Ântero-Posterior	Meso-Lateral	Dorso-Ventral
-2.3	+4.2	-7.9
-2.3	-4,2	-7.9

As lesões do núcleo basolateral da amígdala foram realizadas por meio de micro-injeções de 0,2µL de N-methyl-D-aspartic (NMDA, 12,5mg/ml) nos pontos mais profundos e de 0,1µL de NMDA (12,5mg/ml) nos pontos mais superficiais em cada uma coordenadas (em mm) indicadas na tabela 2.

Tabela 2: Coordenadas (em mm) utilizadas para as micro-injeções de NMDA, conforme Atlas de Paxinos e Watson (1996).

Ântero-Posterior	Meso-Lateral	Dorso-Ventral
-2.8	+5.0	-8.7
-2.8	-5.0	-8.7
-2.8	+5.0	-8.4
-2.8	-5.0	-8.4

Testes pilotos foram realizados previamente a fim de assegurar que o emprego dessas coordenadas estereotáxicas resultasse em lesões seletivas dos núcleos central e basolateral da amígdala.

2.4 Procedimento comportamental

Inicialmente cada animal foi submetido ao treino de manipulação, que consistiu na retirada do rato da gaiola, conservá-lo sobre o braço durante um minuto, colocá-lo sobre a bandeja da balança por aproximadamente 15 segundos e, finalmente, reintroduzi-lo na gaiola

de moradia. Em seguida, os animais foram adaptados ao regime de privação, no qual eles foram privados de água até atingirem, gradativamente, o peso correspondente a 85% do peso ad lib.

Os 30 ratos utilizados foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: grupo controle (10 animais), grupo com lesão do núcleo central (10 animais) e grupo com lesão do núcleo basolateral (10 animais).

Em seguida, o experimento prosseguiu com (1) modelagem e CRF (“*continuous reinforcement*”); (2) treino pré-lesão; (3) lesão; (4) treino pós-lesão: esquema de reforçamento 100%, esquema de reforçamento 50%, e volta à linha de base.

2.4.1 Modelagem e CRF

Todos os ratos foram submetidos a uma sessão de modelagem, na qual a aproximação dos animais ao bebedouro e/ou a pressão à barra foram reforçadas por meio da liberação de uma gota de água. A sessão teve a duração de 40 minutos ou, então, a realização de 50 respostas de pressão à barra seguidas pela ingestão da água. A modelagem teve como objetivo a inclusão da pressão à barra no repertório comportamental, preparando os animais para as etapas subseqüentes do experimento. Após a modelagem, todos os animais foram submetidos a uma sessão de CRF, na qual a pressão à barra, a qualquer momento, era seguida de reforço. A sessão, para cada animal, teve a duração de 30 minutos.

2.4.2 Treino pré-lesão

Todos os grupos foram submetidos a um treino pré-lesão no qual cada prática consistiu em um esquema de FI de 60 segundos (FI 60s), sendo que a primeira pressão à barra ocorrida após esse intervalo sempre foi seguida da liberação de água (reforçamento 100%). Durante a liberação de reforço, a luz branca da caixa experimental era apagada por 3 segundos (“*blackout*”).

Foram realizadas 20 sessões de treino diárias, com interrupção de dois dias por semana. Cada sessão teve a duração de 50 minutos. Os ratos estavam com aproximadamente 23 horas de privação de água antes do início de cada sessão.

Nesta fase os animais adquiriram uma linha de base estável, ou seja, mantiveram uma concentração de 70% das respostas no final do FI 60s. Em seguida, os animais permaneceram por duas semanas sob uma dieta ad lib para serem submetidos à cirurgia.

2.4.3 Lesão

Foi realizada a neurocirurgia dos núcleos central e basolateral da amígdala e a pseudo-cirurgia do grupo controle. Depois da recuperação pós-cirúrgica, os animais foram novamente submetidos a um regime de privação e atingiram o peso correspondente a 85% do peso ad lib. Este critério de peso foi mantido durante a próxima etapa do experimento.

2.4.4 Treino pós-lesão

Os procedimentos, nas primeiras 20 sessões, foram os mesmos que os do treino pré-lesão (reforçamento 100%). Em seguida foram realizadas 20 sessões de 50 minutos de FI 60s, nas quais a omissão do reforço foi introduzida em 50% das práticas (reforçamento 50%). A primeira pressão à barra ocorrida após os 60s produzia, nas práticas reforçadas, a liberação de uma gota de água acompanhada do “*blackout*” e, nas práticas não-reforçadas, apenas o “*blackout*”. Assim, este esquema gerou intervalos pós-reforço (pós-R) e intervalos pós-não-reforço (pós-N). Os eventos reforço e não-reforço foram randomicamente distribuídos durante a sessão, com o critério de no máximo três intervalos seguidos iniciados em não-reforço ou em reforço.

Além disso, houve a introdução de um esquema de reforço em tempos-variáveis (VT) nas sessões em que a omissão do reforço foi introduzida. O procedimento de esquema concorrente FI-VT foi utilizado para equalizar o número de reforços por sessão, evitando o efeito específico da quantidade de reforço sobre o comportamento do animal. Assim, não há uma depleção de desempenho em função da redução do número de reforços, mas sim o efeito local da omissão do reforço.

Em seguida foram realizadas 8 sessões iguais as do treino pré-lesão para que os animais retornassem à linha de base.

Esse esquema experimental gerou 5 condições: (1) reforçamento 100% do treino pré-lesão; (2) reforçamento 100% do treino pós-lesão; (3) intervalos pós-R do reforçamento 50% do treino pós-lesão; (4) intervalos pós-N do reforçamento 50% do treino pós-lesão; e (5) volta à linha de base.

2.4.5 Histologia

Ao término dos experimentos os animais foram anestesiados com Equitesina (0,3ml para cada 100g de peso corporal) e perfundidos intracardiacamente com 400ml de solução de sulfeto tamponada. Após a perfusão, os encéfalos foram retirados da caixa craniana, fixados em carnoy e processados até sua inclusão final em parafina. Depois de emblocados, os blocos de cérebros foram fatiados no micrótomo. Secções de 40 μ m de espessura foram cortadas e a cada 15° corte, uma fatia foi coletada para a montagem de lâminas, que foram coradas com violeta cresil, que permite evidenciar corpúsculos de Nissl e, portanto, a ocorrência de perda celular nos núcleos central e basolateral da amígdala.

2.5 Análise de dados

Foram registrados, em cada prática, ao longo de todas as sessões: o número de pressões à barra, o segundo em que ocorriam no intervalo e o tempo entre a liberação ou omissão do reforço e a primeira pressão à barra (Tempo de Espera). A partir desses registros foram calculados, para cada sessão, nas cinco condições estudadas (condição de reforçamento 100% pré e pós-lesão, condição de reforçamento 50% pós-R e pós-N, volta à linha de base): (1) Tempo de Espera Médio (TEM) - somatória dos tempos de espera de todas as práticas de uma sessão dividida pelo número total de práticas; (2) Porcentagem Média de Resposta

(PMR) em intervalos de 15 segundos - somatória do número de pressões à barra de cada intervalo de 15 segundos dividida pelo número total de pressões à barra da sessão, multiplicado por 100.

Os TEMs e as PMRs diários dos animais dos grupos controle, basolateral e central ao longo das sessões foram usados em uma Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA), utilizando-se: (1) TEM: para análise estatística e apresentação dos gráficos os TEMs foram agrupados em blocos de 4 sessões utilizando-se “Grupo” como fator entre-sujeitos e “Blocos” e/ou “Condição” como fatores intra-sujeitos. (2) PMR: para análise estatística e apresentação dos gráficos as PMRs foram agrupadas em intervalos de 15 segundos utilizando-se “Grupo” como fator entre-sujeitos e “Intervalos” e/ou “Condição” como fatores intra-sujeitos. Esta análise permitiu a comparação entre as curvas de desempenho dos três grupos ao longo das sessões nas diferentes condições. Foram feitas análises *post hoc* para identificação da origem das diferenças utilizando-se o teste de Newman Keuls para comparações múltiplas. Foram consideradas diferenças significativas às comparações cujos níveis de significância foram menores ou iguais do que 0,05 ($p \leq 0,05$).

3 RESULTADOS

3.1 Resultados Histológicos

A Figura 1 mostra fotomicrografias de coloração de Nissl das secções coronais da região da amígdala dos cérebros de um animal controle (A), um animal com lesão do núcleo basolateral da amígdala (B) e um animal com lesão do núcleo central da amígdala (C).

Dos 10 ratos submetidos à cirurgia para a produção da lesão do núcleo basolateral da amígdala, dois morreram e dois não foram incluídos na análise dos dados comportamentais devido a apresentar lesões muito pequenas do núcleo basolateral. Os 6 ratos lesados incluídos na análise apresentaram lesão da porção anterior do núcleo basolateral e a maioria dos sujeitos teve lesada parte da porção posterior do núcleo basolateral. Em nenhum caso houve lesão do núcleo central.

Dos 10 ratos submetidos à cirurgia para a produção da lesão do núcleo central, um morreu e um não foi incluído na análise dos dados comportamentais devido a apresentar lesão unilateral do núcleo central. Os 8 ratos lesados incluídos na análise apresentaram lesão da porção medial do núcleo central, sendo que 2 deles apresentaram lesão unilateral do núcleo basolateral.

Ademais, não foi observado qualquer dano nos encéfalos dos ratos do grupo controle, a não ser aqueles produzidos pela passagem da micropipeta no procedimento cirúrgico, que por sua vez se apresentaram muito pequenos.

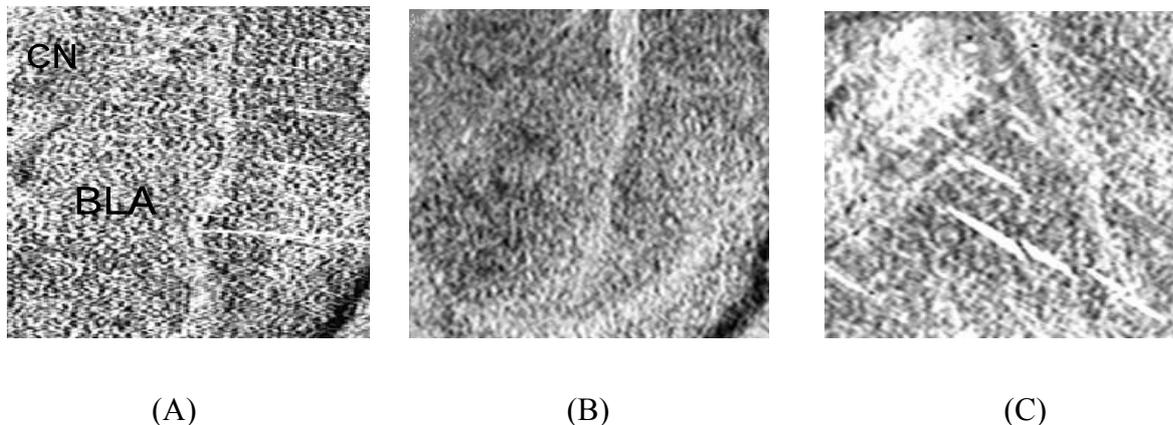


Figura 1. Fotomicrografias de coloração de Nissl das secções coronais da região do núcleo basolateral da amígdala (BLA) e do núcleo central da amígdala (CN) de cérebros de um animal controle (A), de um animal com lesão do BLA (B) e de um animal com lesão do CN (C).

3.2 Resultados Comportamentais

3.2.1 Treino pré-lesão

A Figura 2 apresenta as médias do tempo de espera agrupadas em blocos de 4 sessões da condição de reforçamento 100% do treino pré-lesão. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central) e “Bloco” (5 blocos). Os resultados da ANOVA mostraram apenas um efeito de bloco ($F_{(4,64)} = 128,21$; $p \leq 0,05$), não sendo estatisticamente significativas as diferenças entre os grupos ($F_{(2,16)} = 0,12$; $p = 0,88$). Uma análise *post hoc* foi realizada para o fator “Bloco”, mostrando

que os blocos 1 e 2 apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si e em relação aos demais blocos; o bloco 3 apresenta diferenças estatisticamente significativas em relação aos demais blocos; e os blocos 4 e 5 não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si mas em relação aos demais blocos.

Esses dados em conjunto indicam um aumento do TEM e, portanto, a aquisição da tarefa de FI 60s, estabelecendo uma linha de base estável de desempenho dos três grupos ao longo dos blocos.

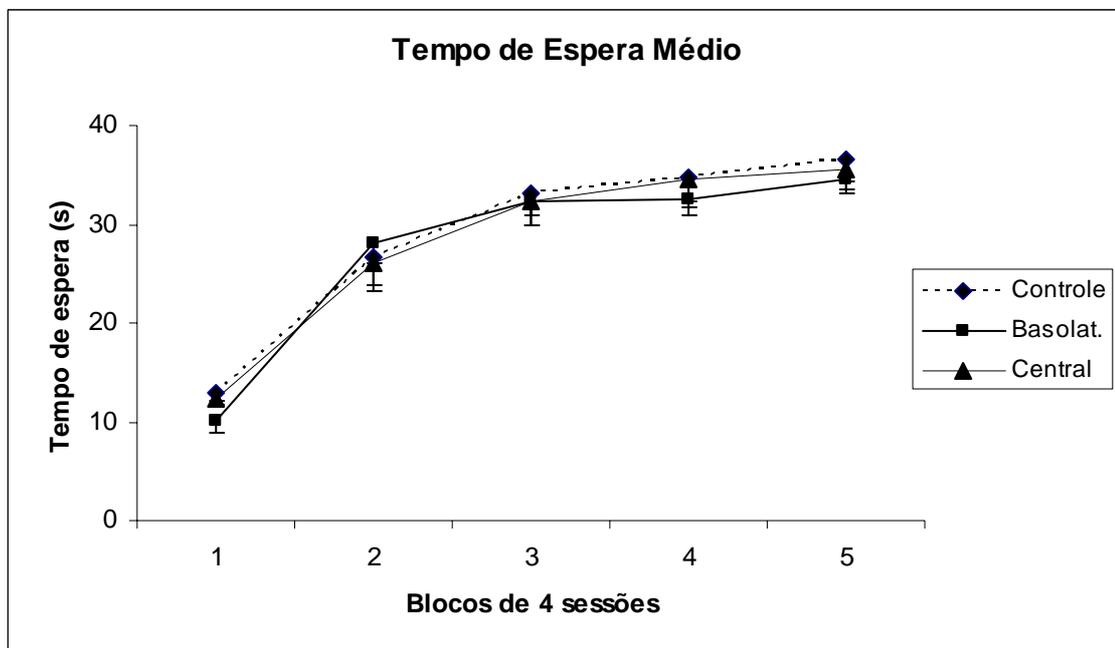


Figura 2. Médias do Tempo de Espera agrupadas em blocos de 4 sessões da condição de reforçamento 100% do treino pré-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

As Figuras 3 e 4 apresentam a porcentagem média de resposta em intervalos de 15 segundos nas três primeiras e três últimas sessões, respectivamente, da condição de reforçamento 100% do treino pré-lesão. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central), “Condição” (primeiras e últimas sessões da condição 100% de reforçamento pré-lesão) e “Intervalo” (5 intervalos). Os resultados da ANOVA mostraram diferenças estatisticamente significativas entre as condições ($F_{(1,16)} =$

13,92; $p \leq 0,05$) e entre os intervalos ($F_{(4,64)} = 333,29$; $p \leq 0,05$), mas não apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 1,73$; $p = 0,6$). Os resultados da ANOVA também mostraram um efeito da interação condição-intervalo ($F_{(4,64)} = 266,12$; $p \leq 0,05$).

Uma análise *post hoc* foi realizada para os fatores “Condição” e “Intervalo”. Quanto às primeiras sessões da condição 100% de reforçamento pré-lesão, a análise mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre o intervalo 1 e os demais; os intervalos 2, 3 e 4 não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si; e o intervalo 5 apresenta diferença estatisticamente significativa comparado com os demais. Quanto às últimas sessões da condição 100% de reforçamento pré-lesão, a análise mostrou que os intervalos 2 e 5 não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si, mas apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação aos demais blocos; os intervalos 1, 3 e 4 apresentam diferenças estatisticamente significativas entre si e entre os demais blocos. Quanto à análise das primeiras e últimas sessões da condição 100% de reforçamento pré-lesão, os resultados mostraram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os intervalos 3 e 5 das primeiras sessões para as últimas, mas há entre os demais intervalos (1,2 e 4).

Esses dados em conjunto indicam que houve um deslocamento da curva de resposta para a direita, ou seja, uma concentração de respostas mais alta no final do FI 60s. Sendo assim, houve a aquisição da tarefa de FI 60s e o estabelecimento de uma linha de base estável dos três grupos ao longo das sessões.

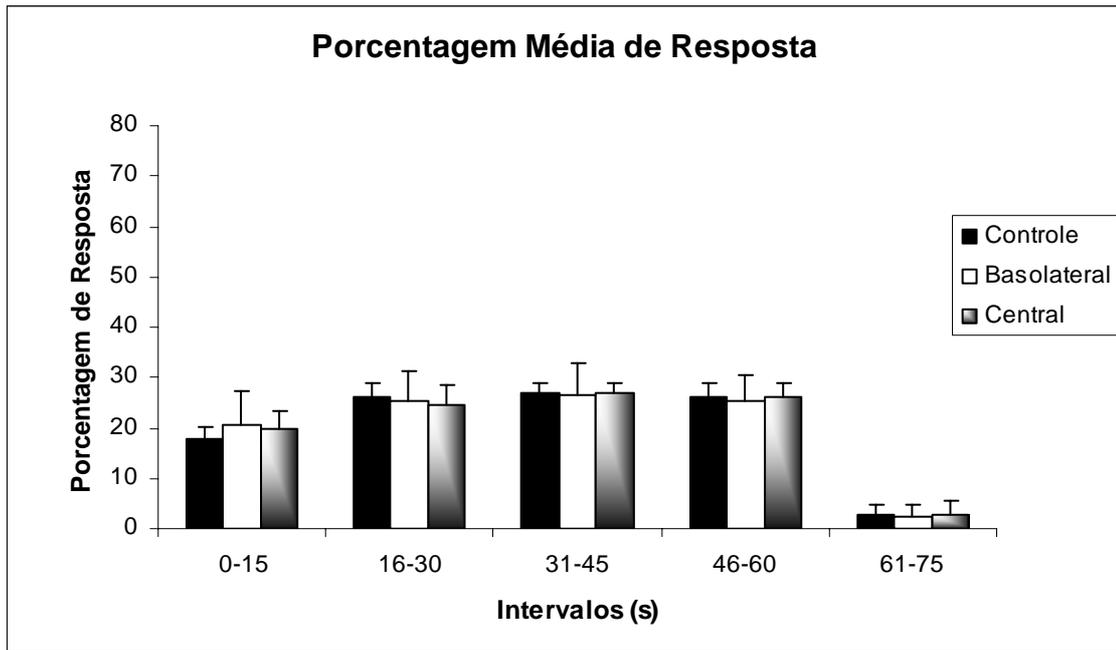


Figura 3. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 100% do treino pré-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

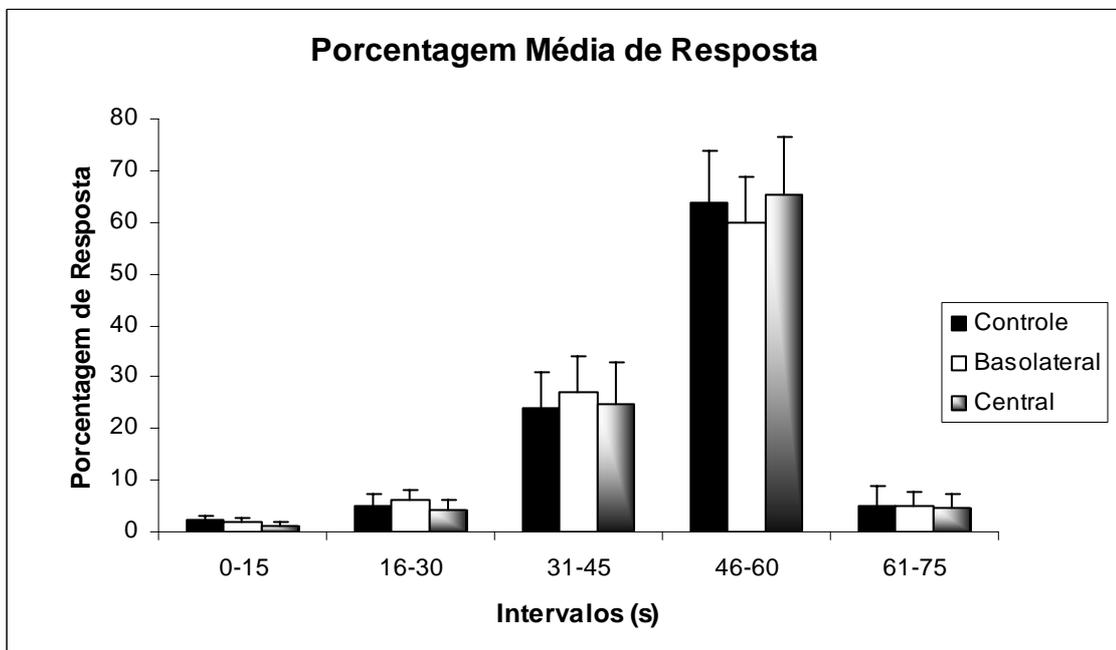


Figura 4. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s nas três últimas sessões da condição de reforçamento 100% do treino pré-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

3.2.2 Treino pós-lesão

Dos 30 animais pré-treinados, oito morreram, sendo cinco pertencentes ao grupo controle, dois pertencentes ao grupo com lesão do núcleo basolateral e um pertencente ao grupo com lesão do núcleo central. Os dados dos animais que foram retirados da análise do treino pós-lesão foram também retirados da análise do treino pré-lesão.

3.2.2.1 Reforçamento 100%

A Figura 5 apresenta as médias do tempo de espera agrupadas em blocos de 4 sessões da condição de reforçamento 100% do treino pós-lesão. Esses dados foram submetidos a: (1) uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central) e “Bloco” (2 blocos – 5º do treino pré-lesão e 1º do treino pós-lesão). Os resultados da ANOVA mostraram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 0,27$; $p = 0,77$) nem entre os blocos ($F_{(1,16)} = 1,37$; $p = 0,26$). (2) Uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central) e “Bloco” (5 blocos do treino pós-lesão). Os resultados da ANOVA mostraram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 0,53$; $p = 0,60$) nem entre os blocos ($F_{(4,64)} = 1,39$; $p = 0,25$).

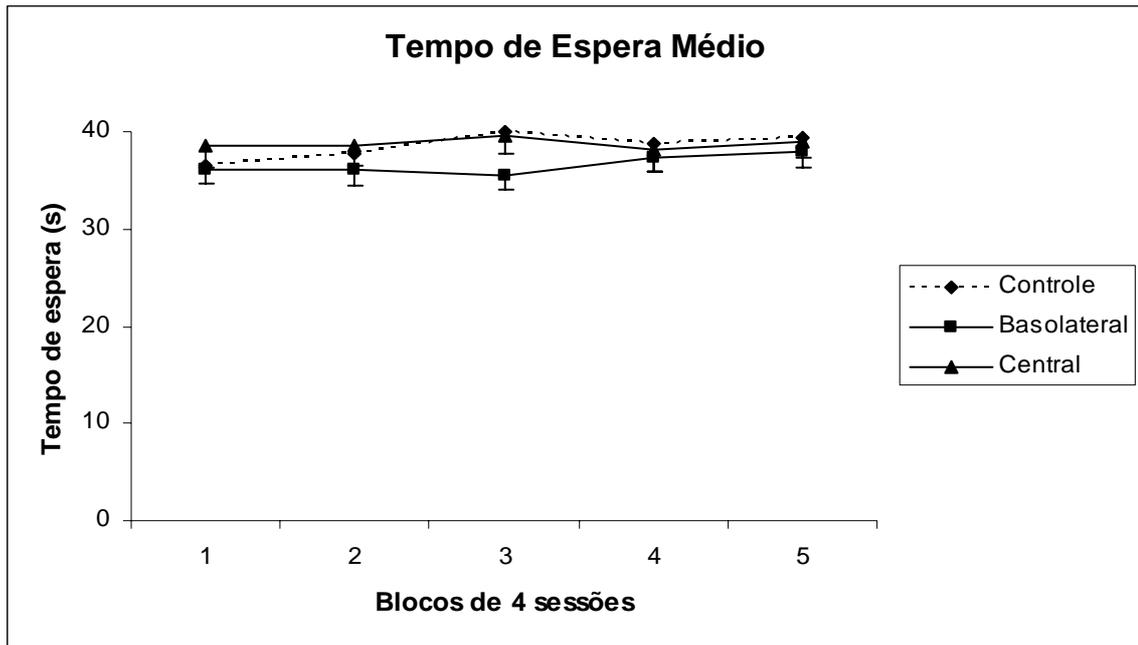


Figura 5. Médias do Tempo de Espera agrupadas em blocos de 4 sessões da condição de reforçamento 100% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

A Figura 6 apresenta a porcentagem média de resposta em intervalos de 15 segundos nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 100% do treino pós-lesão. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central), “Condição” (três últimas sessões do treino pré-lesão e três primeiras sessões da condição de reforçamento 100% do treino pós-lesão) e “Intervalo” (5 intervalos). Os resultados da ANOVA não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 1,21$; $p = 0,32$), nem entre as condições ($F_{(1,16)} = 0,56$; $p = 0,47$), mas apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os intervalos ($F_{(4,64)} = 456,98$; $p \leq 0,05$), ou seja, em uma mesma condição os intervalos são diferentes. Os resultados da ANOVA também mostraram um efeito da interação condição-intervalo ($F_{(4,64)} = 2,52$; $p \leq 0,05$). Uma análise *post hoc* foi realizada para interação dos fatores condição-intervalo. Os resultados dessa análise mostraram que há diferenças estatisticamente significativas somente entre o 5º intervalo das três últimas sessões do treino pré-lesão e o 5º intervalo das três

primeiras sessões do treino pós-lesão, não sendo diferentes estatisticamente os demais intervalos.

Esses dados em conjunto indicam que tanto as lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala quanto o tempo decorrente até o início do treino pós-lesão não interferiram na aquisição do desempenho da tarefa de FI 60s.

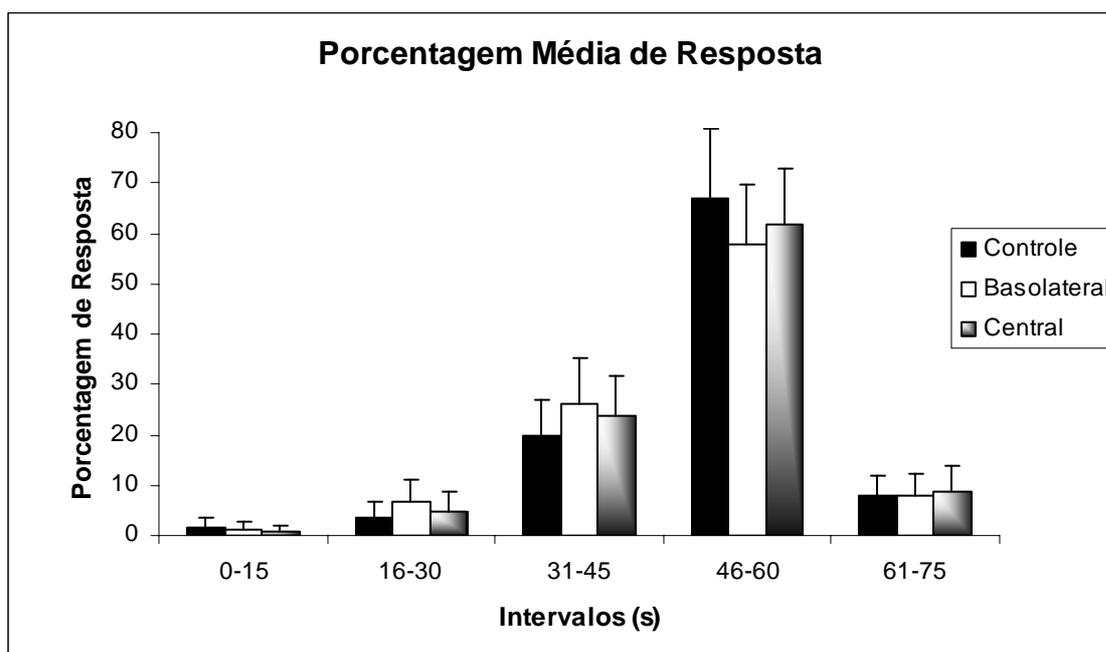


Figura 6. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 100% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

3.2.2.2 Reforçamento 50%

As Figuras 7 e 8 apresentam as médias do tempo de espera agrupadas em blocos de 4 sessões dos intervalos pós-R e pós-N, respectivamente, da condição de reforçamento 50% do

treino pós-lesão. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central), “Condição” (intervalos pós-R e pós-N) e “Bloco” (5 blocos). Os resultados da ANOVA não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 1,29$; $p = 0,3$), mas mostraram diferenças estatisticamente significativas entre as condições ($F_{(1,16)} = 6,61$; $p \leq 0,05$) e entre os blocos ($F_{(4,64)} = 5,07$; $p \leq 0,05$). Os resultados da ANOVA também mostraram um efeito da interação condição-bloco ($F_{(4,64)} = 14,06$; $p \leq 0,05$). Uma análise *post hoc* foi realizada para interação dos fatores condição-bloco. Os resultados dessa análise mostraram que há diferenças estatisticamente significativas somente entre o 1º bloco do intervalo pós-R e o 1º bloco do intervalo pós-N, não sendo diferentemente significativas as diferenças entre os demais blocos de condição para condição.

Esses dados em conjunto indicam que tanto os animais com lesão dos núcleos central e basolateral da amígdala quanto os animais do grupo controle apresentaram o efeito de omissão do reforço, e que este efeito não permaneceu ao longo das sessões.

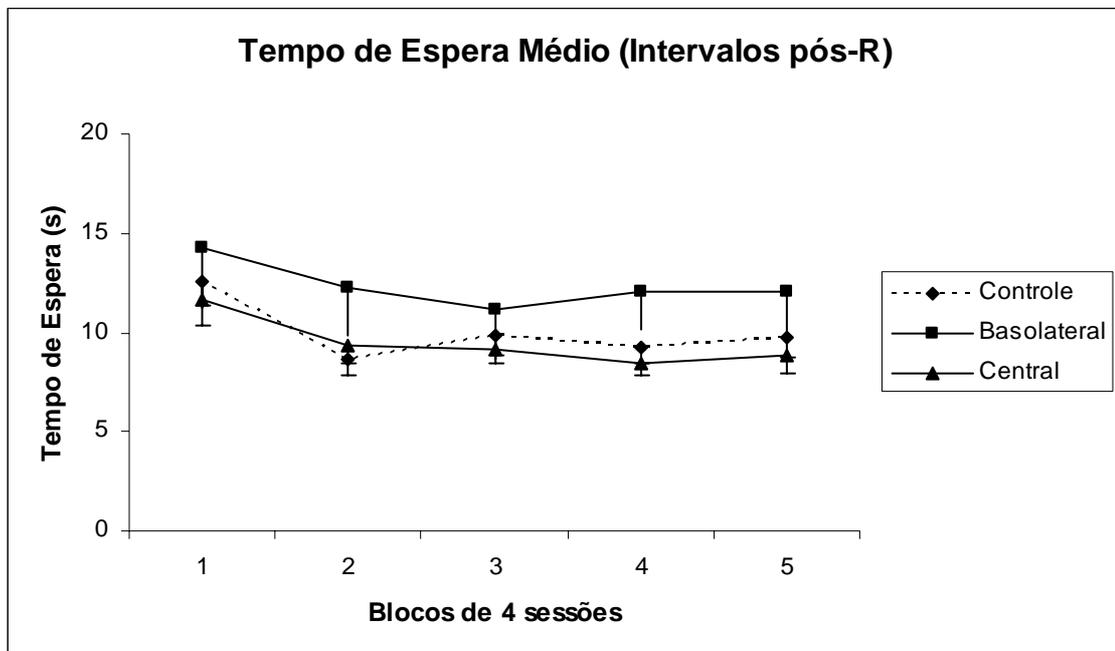


Figura 7. Médias do Tempo de Espera agrupadas em blocos de 4 sessões dos intervalos pós-R da condição de reforçamento 50% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

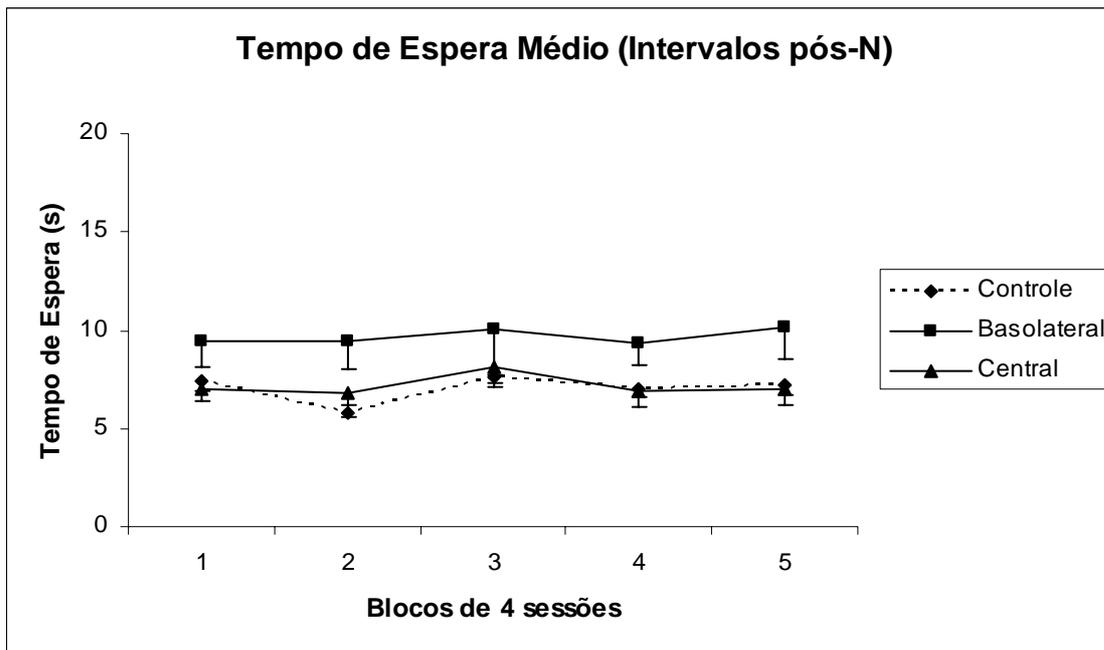


Figura 8. Médias do Tempo de Espera agrupadas em blocos de 4 sessões dos intervalos pós-N da condição de reforçamento 50% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

As Figuras 9 e 10 apresentam a porcentagem média de resposta em intervalos de 15 segundos dos intervalos pós-R e pós-N, respectivamente, nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 50% do treino pós-lesão. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central), “Condição” (intervalos pós-R e pós-N) e “Intervalo” (5 intervalos). Os resultados da ANOVA não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 0,70$; $p = 0,51$), mas mostraram diferenças estatisticamente significativas entre as condições ($F_{(1,16)} = 39,79$; $p \leq 0,05$) e entre os intervalos ($F_{(4,64)} = 81,97$; $p \leq 0,05$). Os resultados da ANOVA também mostraram um efeito da interação condição-intervalo ($F_{(4,64)} = 26,92$; $p \leq 0,05$). Uma análise *post hoc* foi realizada para interação dos fatores condição-intervalo. Os resultados dessa análise mostraram que há diferenças estatisticamente significativas entre os intervalos 1, 3, 4 e 5 do intervalo pós-R para o pós-N, não sendo estatisticamente significativas as diferenças somente entre o intervalo 2 de condição para condição.

Esses dados em conjunto confirmam que tanto os animais com lesão dos núcleos central e basolateral da amígdala quanto os animais do grupo controle apresentaram o efeito de omissão do reforço.

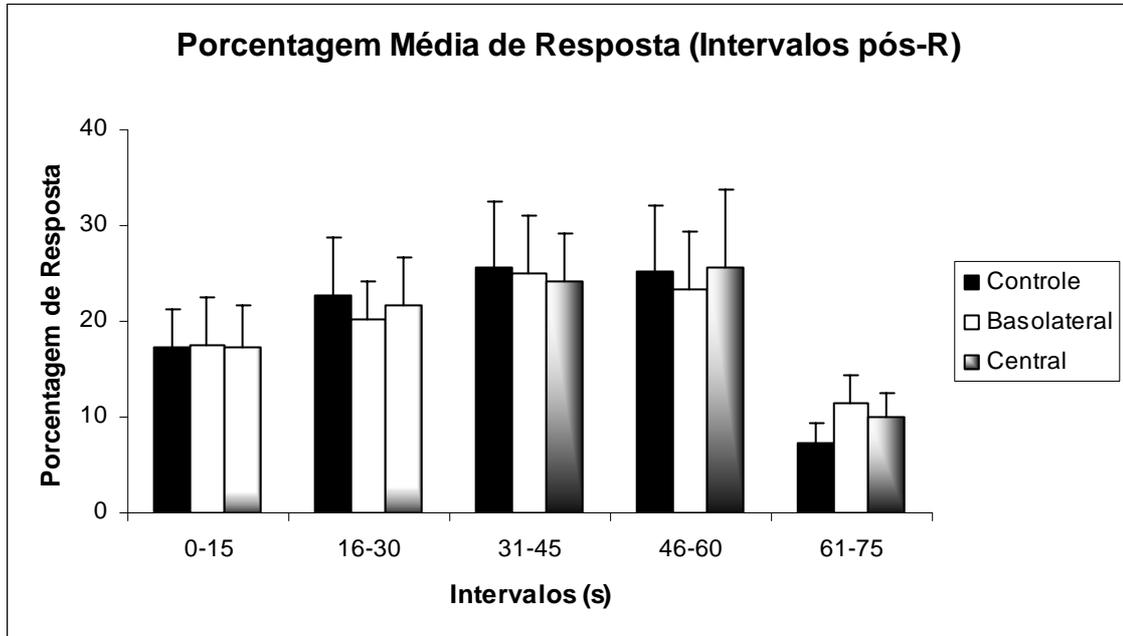


Figura 9. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s dos intervalos pós-R nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 50% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

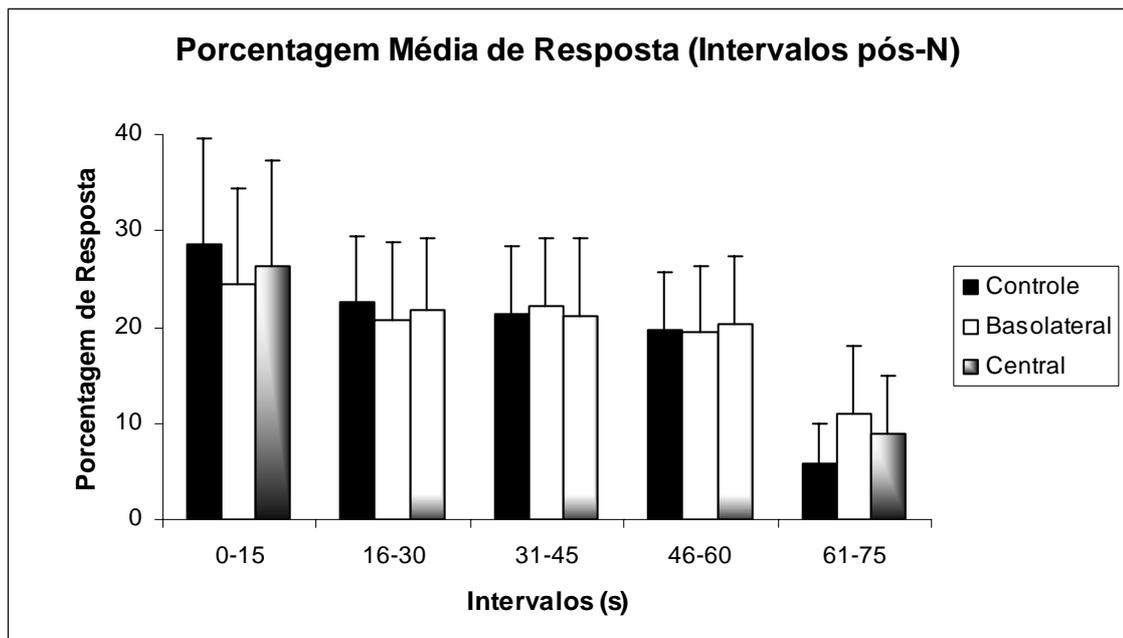


Figura 10. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s dos intervalos pós-N nas três primeiras sessões da condição de reforçamento 50% do treino pós-lesão dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

3.2.2.3 Volta à linha de base

A Figura 11 apresenta as médias do tempo de espera agrupadas em blocos de 4 sessões do treino pós-lesão – volta à linha de base. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central) e “Bloco” (2 blocos: 5º do treino pré-lesão e 2º da volta à linha de base). Os resultados da ANOVA não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 0,05$; $p = 0,95$), nem entre os blocos ($F_{(1,16)} = 2,33$; $p = 0,15$).

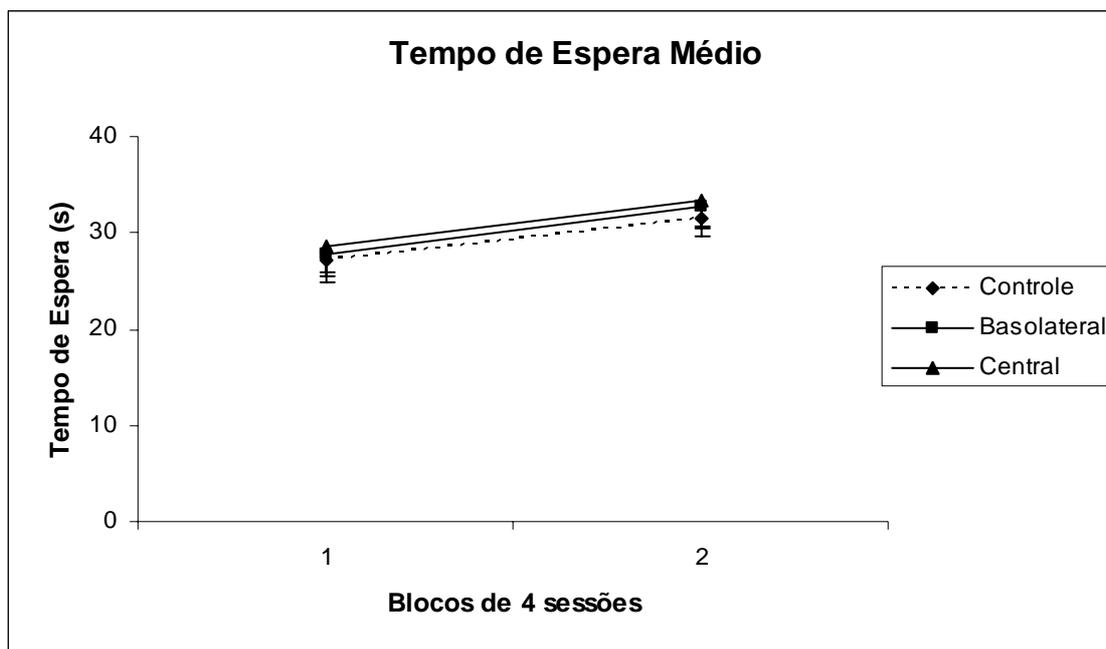


Figura 11. Médias do Tempo de Espera agrupadas em blocos de 4 sessões do treino pós-lesão – volta à linha de base - dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

A Figura 12 apresenta a porcentagem média de resposta em intervalos de 15 segundos nas três últimas sessões do treino pós-lesão - volta à linha de base. Esses dados foram submetidos a uma ANOVA com os fatores “Grupo” (Controle, Basolateral e Central), “Condição” (três últimas sessões do treino pré-lesão e três últimas sessões da volta à linha de base) “Intervalo” (5 intervalos). Os resultados da ANOVA não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($F_{(2,16)} = 3,34$; $p = 0,06$), nem entre as condições ($F_{(1,16)} = 3,27$; $p = 0,09$), mas apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os intervalos ($F_{(4,64)} = 618,52$; $p \leq 0,05$), ou seja, dentro de uma mesma condição os intervalos são diferentes.

Esses dados em conjunto indicam que todos os animais retornaram à linha de base adquirida no treino pré-lesão da tarefa de FI 60s.

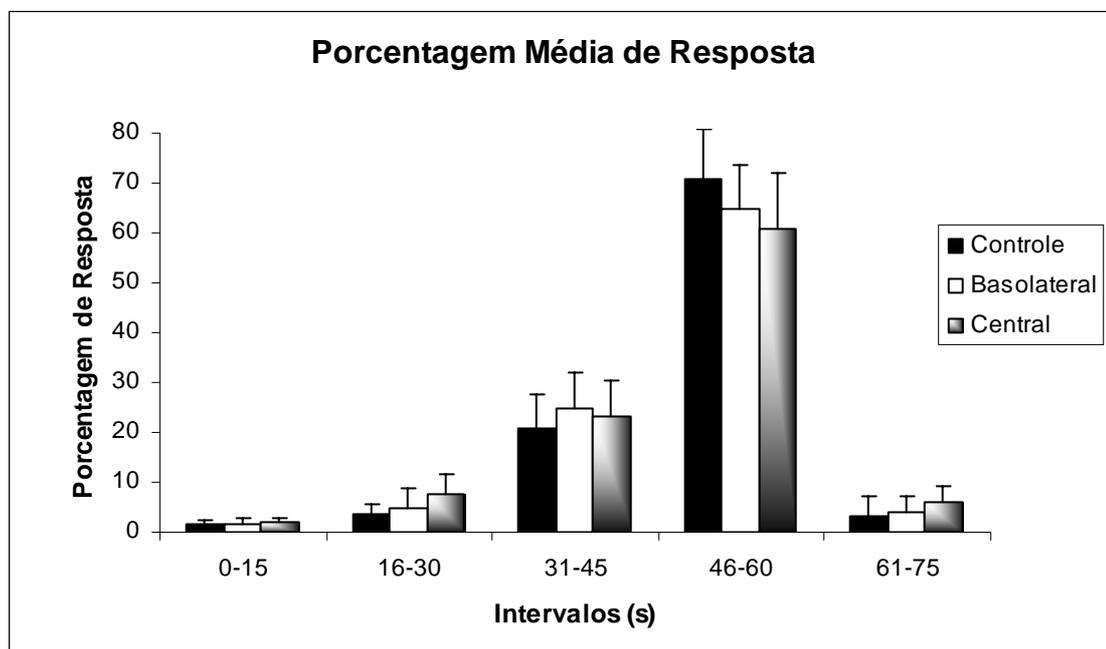


Figura 12. Porcentagem Média de Resposta agrupada em intervalos de 15s nas três últimas sessões da fase de treino pós-lesão - volta à linha de base - dos grupos controle, basolateral e central na tarefa de FI60s.

4 DISCUSSÃO

Segundo Staddon (1967), quando ratos são submetidos a esquemas de FI o padrão comportamental apresentado é uma pausa pós-reforço, ou tempo de espera, seguida por um aumento na frequência de resposta até a próxima liberação do reforço. Em conjunto, os resultados do presente trabalho obtidos no treino pré-lesão indicam que os animais apresentam esse padrão de desempenho quando estão realizando a tarefa em esquema de FI 60s, e este padrão se repete ao longo das sessões do treino pré-lesão.

Os resultados do presente trabalho obtidos no treino pós-lesão, na condição de reforçamento 100%, não mostraram diferenças entre o desempenho dos animais dos grupos com lesão dos núcleos central e basolateral da amígdala e dos animais do grupo controle. Além disso, o padrão comportamental do treino pré-lesão dos três grupos foi mantido no treino pós-lesão na condição de reforçamento 100%, indicando que a lesão destes núcleos não interferiu na manutenção da aquisição da tarefa de FI (60s).

O procedimento de FI oferece uma linha de base para se estudar o efeito da omissão, pois permite examinar aspectos motivacionais e/ou atencionais. O esquema de FI exige do organismo uma discriminação temporal que é associada à expectativa da liberação do reforço, que pode ou não acontecer. A discriminação temporal e a violação da liberação do reforço podem envolver componentes atencionais e/ou motivacionais.

A hipótese de que o efeito de omissão do reforço teria um componente motivacional foi descrita por Amsel e Roussel (1952). Estes autores interpretaram esse efeito como efeito de frustração. Os efeitos do não-reforçamento seriam uma garantia de que houve uma ativação do estado motivacional do organismo. Sendo assim, era de se esperar que uma lesão

na área que quando ativada está envolvida na modulação de aspectos motivacionais, como a do núcleo basolateral da amígdala, interferisse na ativação do estado motivacional do animal, inibindo ou atenuando o efeito de omissão.

O envolvimento do núcleo basolateral da amígdala em processos motivacionais foi descrito por Hatfield et al. (1996). Estes autores submeteram ratos com lesão do núcleo basolateral da amígdala a um procedimento de condicionamento pavloviano de 2ª ordem. Neste tipo de condicionamento há transferência do valor de incentivo de um estímulo incondicionado para um estímulo condicionado primário e, posteriormente, de um estímulo condicionado primário para um estímulo condicionado secundário. Hatfield et al. (1996) verificaram que os ratos lesados não adquiriram o valor de incentivo do estímulo condicionado primário. Portanto, a lesão do núcleo basolateral tornou os ratos insensíveis à mudança do valor do reforçamento. Assim, o desempenho de ratos com lesão deste núcleo em procedimentos que desvalorizam o reforço pode ser comprometido.

Staddon e Innis (1969) sugeriram que o comportamento do animal frente ao não-reforçamento ocorre devido a uma discriminação temporal. Segundo estes autores, o animal aprende a responder quando o reforço não está disponível e, assim, por um condicionamento temporal aprende a não responder no intervalo imediatamente posterior à liberação do reforço. O reforço adquire um controle inibitório temporal. Essa hipótese invoca aspectos atencionais uma vez que envolve um condicionamento temporal. Sendo assim, o comportamento dos animais frente à omissão do reforço pode não ser devido a componentes motivacionais, mas sim decorrente do contexto temporal. Portanto, uma lesão na área relacionada à modulação de componentes motivacionais não afetaria a resposta do animal, mas talvez a lesão da área que quando ativada está envolvida na modulação de componentes atencionais sim. A lesão do núcleo central causaria um prejuízo atencional e, conseqüentemente, na discriminação temporal. Desse modo, era de se esperar que animais com lesão desse núcleo fossem

prejudicados nesta discriminação e, portanto, não exibissem diferença de comportamento nos intervalos pós-R e pós-N.

O envolvimento do núcleo central da amígdala em processos atencionais foi descrito por Holland e Gallagher (1993). Estes autores submeteram ratos com lesão do núcleo central da amígdala a um procedimento de condicionamento pavloviano e, posteriormente, omitiram um evento esperado (surpresa). Estes autores verificaram que os animais lesados tiveram prejuízo no aumento do processamento atencional do estímulo condicionado que precedeu a surpresa. Diante destes dados, Holland e Gallagher (1993) sugeriram que o núcleo central da amígdala está envolvido no aumento da atenção para sinais de eventos significantes e, conseqüentemente, no aumento da surpresa-induzida quando eventos esperados são omitidos (HOLLAND; GALLAGHER, 1993; HOLLAND, 2006).

A atribuição de funções aos núcleos central e basolateral da amígdala foi descrita por Holland e Gallagher (1993), Hatfield et al. (1996) e Holland (2006) a partir de prejuízos no desempenho de ratos com lesão destes núcleos em procedimentos de condicionamento pavloviano. Porém, estes procedimentos envolveram tanto a omissão de um evento esperado quanto a desvalorização do reforço; são contextos semelhantes àqueles encontrados na omissão do reforço.

Assim, tanto se o efeito da omissão do reforço invocar aspectos motivacionais quanto atencionais ele estaria sob o controle de núcleos específicos da amígdala, uma vez que há evidências na literatura sobre as funções de cada um destes núcleos. Porém, no procedimento operante (FI 60s) envolvido no presente trabalho, a lesões dos núcleos central e basolateral não trouxeram prejuízo algum ao efeito da omissão do reforço.

No presente estudo, o efeito da omissão do reforço foi examinado num procedimento de esquema concorrente FI-VT. A introdução não-contingente de reforço sobre uma linha de base previamente bem estabelecida foi feita visando equalizar o número de reforços por

sessão, evitando o efeito específico da quantidade de reforço sobre o comportamento do animal. Assim, não haveria uma depleção de desempenho em função da redução do número de reforços, mas sim o efeito local da omissão do reforço. Sabe-se que o procedimento de esquema concorrente FI-VT produz aumento geral da taxa de resposta durante o FI, mas não altera o padrão de desempenho previamente estabelecido (LATTAL; BRYAN, 1976). Assim, o procedimento empregado no presente estudo não parece ter afetado o efeito da omissão do reforço uma vez que houve diferença entre os intervalos pós-R e pós N.

Em conjunto, os resultados do presente trabalho obtidos no treino pós-lesão, na condição de reforçamento 50%, mostraram que houve diferenças no desempenho dos animais dos três grupos quando comparados os intervalos pós-R e pós-N. O tempo de espera foi menor nos intervalos pós-N do que nos intervalos pós-R e a concentração das taxas de resposta foi mais alta no início dos intervalos pós-N que no início dos intervalos pós-R. Isso indica que tanto os animais do grupo controle quanto os animais lesados apresentaram o efeito de omissão; as lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala não inibiram este efeito.

Além disso, não foram encontradas diferenças no desempenho dos animais dos três grupos quanto aos intervalos pós-N. Os resultados mostraram que os três grupos exibiram o mesmo padrão comportamental, ou seja, altas taxas de resposta nos intervalos após a omissão do reforço. Isso indica os animais lesados não tiveram diminuição do efeito de omissão. Portanto, estes resultados não apontaram efeitos específicos de lesão.

A ausência de diferenças entre os grupos não permitiu identificar a associação dos componentes atencionais e motivacionais do efeito de omissão de reforço à ativação de núcleos específicos da amígdala. Assim, não é possível afirmar que a ativação do núcleo basolateral da amígdala por si só está correlacionada com os efeitos da omissão do reforço e seus componentes associados, assim como a ativação do núcleo central da amígdala.

Kemble e Beckman (1969), Henke e Maxwell (1973), Henke (1977), Henke (1973), McDonough e Manning (1979) e Salinas, Parent e McGaugh (1996) analisaram o envolvimento da amígdala no efeito da omissão do reforço, porém em contextos diferentes – tipo de lesão, tipo de procedimento. Apesar disto, estes contextos podem envolver os mesmos processos; por exemplo, o procedimento de pista engloba os mesmos elementos motivacionais e motores do FI. Assim, os resultados destes estudos permitem comparações, dependendo dos parâmetros examinados, com os resultados do presente trabalho que envolveu num mesmo contexto: (a) omissão do reforço, (b) lesão seletiva de núcleos específicos da amígdala; (c) procedimento de FI (60s).

Os estudos de Kemble e Beckman (1969), Henke e Maxwell (1973) e Henke (1977) envolvendo a lesão do complexo amigdalóide mostraram que ratos lesados não aumentam a velocidade da corrida após a omissão ou redução do reforço. Porém, as lesões destes estudos foram extensas e, portanto, seus resultados podem ser atribuídos tanto a lesões da amígdala quanto a de áreas subjacentes. Além disso, os procedimentos empregados nestes estudos foram pistas de corrida e os dados analisados foram as latências da velocidade da corrida.

Resultados opostos aos de Kemble e Beckman (1969), Henke e Maxwell (1973) e Henke (1977) foram encontrados por Salinas, Parent e McGaugh (1996). Estes autores relataram que ratos com lesões dos núcleos central e basolateral da amígdala exibem a mesma velocidade de corrida que ratos controle em uma pista, após a redução na magnitude do reforço na caixa alvo. Salinas, Parent e McGaugh (1996) atribuem os resultados dos estudos de Kemble e Beckman (1969), Henke e Maxwell (1973) e Henke (1977) às lesões grosseiras do complexo amigdalóide, que possivelmente também destruíram fibras de passagem.

Os estudos que examinaram o efeito da omissão do reforço em esquemas de FI (HENKE, 1973; MCDONOUGH; MANNING, 1979) em ratos com lesão do complexo amigdalóide apresentaram resultados contraditórios. Henke (1973) não encontrou aumento

nas taxas de resposta dos ratos lesados nos intervalos pós-N num procedimento de FI (2 min). Porém, McDonough e Manning (1979) mostraram que ratos lesados aumentaram suas taxas de resposta nos intervalos pós-N num procedimento FI (60s) até mais do que os ratos controle. Entretanto, McDonough e Manning (1979) admitiram que esta resposta exagerada frente à omissão do reforço exibida pelos animais lesados não é consistente com os resultados e interpretações de estudos anteriormente relatados.

Os resultados de estudos que envolvem lesões mais finas da amígdala foram obtidos em procedimentos de pistas. Segundo Salinas, Parent e McGaugh (1996), ratos com lesão do núcleo central da amígdala não bloqueiam as respostas frente à redução na magnitude do reforço; e ratos com lesão do núcleo basolateral da amígdala respondem inicialmente a redução na magnitude do reforço, correndo mais devagar que ratos controle na pista nos primeiros dias após a redução do reforço na caixa alvo.

Diante desses resultados, é necessário reconsiderar a distinção apresentada na literatura entre as propriedades atencionais da ativação do núcleo central da amígdala e das propriedades motivacionais da ativação do núcleo basolateral da amígdala. Essa distinção tem sido ressaltada por Holland e Gallagher (1999) baseando-se em procedimento de condicionamento pavloviano. Entretanto, os dados sobre o efeito da omissão do reforço têm sido coletados em procedimentos de condicionamento operante. Assim como em outras áreas essa diferença de procedimento pode gerar processamentos distintos.

Segundo Holland e Gallagher (1999), apesar de dissociações entre as funções dos subsistemas da amígdala, elas devem interagir a algum nível. A motivação tem papel fundamental na atenção, e a direção da atenção pode ter influência significativa no processamento emocional. Além disso, anatomicamente, há muitas possibilidades para a convergência de informações nestes subsistemas.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho não mostraram uma eliminação ou redução do efeito de omissão em animais com lesão dos núcleos central e basolateral da amígdala. Portanto, tais resultados apontam para a necessidade de se considerar uma rede neural mais complexa envolvida no efeito de omissão do reforço. Para tanto, deve ser considerado o envolvimento de conexões entre os núcleos central e basolateral da amígdala com outros sistemas. Possivelmente, as conexões com os sistemas dopaminérgico e colinérgico estariam envolvidas no efeito de omissão, uma vez que estudos atuais (HOLLAND, 2007; EL-AMAMY; HOLLAND, 2007) têm relacionado estes sistemas ao processamento motivacional e atencional.

Estudos recentes (LEE et al., 2005; LEE et al., 2006; EL-AMAMY; HOLLAND, 2007) mostraram a importância da conexão entre o núcleo central da amígdala e o sistema dopaminérgico (substância negra compacta) no processamento atencional e motivacional de um estímulo inicialmente neutro. Estes estudos mostraram que lesões que desconectam a circuitaria núcleo central-substância negra compacta prejudicam a aquisição da resposta orientada e eliminam o aumento da atenção pela surpresa-induzida.

Também há evidências na literatura recente (HOLLAND, 2007) que atribuem à conexão entre o núcleo central da amígdala e o sistema colinérgico (substância innominata/núcleo magnocelular basal) a modulação atencional em novas aprendizagens.

Os resultados obtidos por Kemble e Beckman (1969), Henke (1973), Henke e Maxwell (1973) e Henke (1977) podem ser atribuídos à lesão de toda circuitaria envolvida

nos processos atencionais e motivacionais, inclusive estruturas que fazem parte dos sistemas dopaminérgico e colinérgico.

Assim, componentes atencionais e/ou motivacionais envolvidos no efeito da omissão do reforço não podem ser atribuídos exclusivamente à ativação dos núcleos central e basolateral da amígdala.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMSEL, A.; ROUSSEL, J. Motivational properties of frustration: I. Effect on a running response of the addition of frustration to the motivational complex. **Journal of Experimental Psychology**, v. 43, p. 363-368, 1952.

BAXTER M. G.; MURRAY E. A. The amygdala and reward. **Neuroscience**, v. 3, p. 563-573, 2002.

BUENO, J. L. O. **Efeitos da sinalização e do não-reforçamento sobre o repertório comportamental do rato**, 1977. Tese (Doutorado em Psicologia Experimental) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1977.

EL-AMAMY, H.; HOLLAND, P. C. Dissociable effects of disconnection amygdala central nucleus from the ventral tegmental area or substantia nigra on learning orienting and incentive motivation. **European Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 1557-1567, 2007.

FIGUEIREDO, T. H. **Efeito de omissão de reforço em esquemas de intervalo fixo em animais com lesões seletivas do giro denteado hipocampal**. 2005. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

HATFIELD, T.; HAN, J.; CONLEY, M.; GALLAGHER, M.; HOLLAND, P. C. Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. **The Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 16, p. 5256-5265, 1996.

HENKE, P. G. Effects of reinforcement omission on rats with lesion in the amygdala. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 84, n. 1, p. 187-193, 1973.

HENKE, P. G. Dissociation of frustration effect and partial-reinforcement extinction effect after limbic lesions in rats. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 91, n. 5, p. 1032-1038, 1977.

HENKE, P. G.; MAXWELL, D. Lesions in the amygdala and the frustration effect. **Physiology and Behavior**, v. 10, p. 647-650, 1973.

HOLLAND, P. C. Enhanced conditioning produced by surprising increases in reinforcer value are unaffected by lesions of the amygdala central nucleus. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 85, p. 30-35, 2006.

HOLLAND, P. C. Disconnection of the amygdala central nucleus and substantia innominata/nucleus basalis magnocellular disrupt performance in a sustained attention task. **Behavioral Neuroscience**, v. 121, n. 1, p. 80-89, 2007.

HOLLAND, P. C.; GALLAGHER, M. Effects of amygdala central nucleus lesions on blocking and unblocking. **Behavioral Neuroscience**, v. 107, n. 2, p. 235-245, 1993.

HOLLAND, P. C.; GALLAGHER, M. Amygdala circuitry in attentional and representational processes. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 3, n. 2, p. 65-73, 1999.

KEMBLE, E. D.; BECKMAN, G. J. Runway performance of rats following amygdaloid lesions. **Physiology and Behavior**, v. 5, p. 45-47, 1969.

LATTAL, K. A.; BRYAN, A. J. Effects of concurrent response-independent reinforcement on fixed-interval schedule performance. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**, v. 26, n. 3, p. 495-504, 1976.

LEE, H. J.; GROSHEK, F.; PETROVICH, G. D.; CANTALANI, J. P.; GALLAGHER, M.; HOLLAND, P. C. Role of amygdala-nigral circuitry in conditioning of a visual stimulus paired with food. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 15, p. 3881-3888, 2005.

LEE, H. J.; YOUN, J. M.; O J. M.; GALLAGHER, M.; HOLLAND, P. C. Role of substantia nigra-amygdala connections in surprise-induced enhancement of attention. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 22, p. 6077-6081, 2006.

LINDGREN, J. L.; GALLAGHER, M.; HOLLAND, P. C. Lesions of basolateral amygdala impair extinction of CS motivational value, but not of explicit conditioned responses, in pavlovian appetitive second-order conditioning. **European Journal of Neuroscience**, v. 17, p. 160-166, 2003.

MCDONOUGH, J. H.; MANNING, F. J. The effects of lesion in amygdala or dorsomedial frontal cortex on reinforcement omission and noncontingent reinforcement in rats. **Physiological Psychology**, v. 7, p. 167-172, 1979.

MCGAUGH, J. L.; CAHILL, L.; ROOZENDAAL, B. Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 93, p. 13508-3514, 1996.

MELLON, R. C.; LEAK, T. M.; FAIRHURST, S.; GIBBON, J. Timing processes in the reinforcement-omission effect. **Animal, Learning and Behavior**, v. 23, n. 3, p. 286-296, 1995.

PAPINI, M. R.; DUDLEY, T. Consequences of surprising reward omissions. **Review of General Psychology**, v. 1, p. 175-197, 1997.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. London: Academic Press, 1996.

SAH, P.; FABER E. S. L.; ARMENTIA, M. L.; POWER, J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. **Physiological Review**, v. 83, p. 803-834, 2003.

SALINAS, J. A.; PARENT, M. B.; MCGAUGH, J. L. Ibotenic acid lesions of the amygdala basolateral complex or central nucleus differentially effect the response to reductions in reward. **Brain Research**, v. 742, p. 283-293, 1996.

SALINAS, J. A.; WHITE, N. M. Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction. **Behavioral Neuroscience**, v. 112, n. 4, p. 812-826, 1998.

STADDON, J. E. R. Attention and temporal discrimination: factors controlling responding under a cyclic-interval schedule. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**, v. 10, p. 349-359, 1967.

STADDON, J. E. R. Temporal Control, Attention, and Memory. **Psychological Review**, v. 81, n. 5, p. 375-391, 1974.

STADDON, J. E. R.; INNIS, N. K. Reinforcement omission on fixed-interval schedules. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**, v. 12, p. 689-700, 1969.

STADDON, J. E. R.; HIGA, J. J. Time and memory: towards a pacemaker-free theory of interval timing. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**, v. 71, p. 215-251, 1999.

STOUT, S. C.; BOUGHNER, R. L.; PAPINI, M. R. Reexamining the frustration effect in rats: Aftereffects of surprising reinforcement and nonreinforcement. **Learning and Motivation**, v. 34, p. 437- 456, 2003.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)