

JORGE GELVANE TOSTES

INVESTIGAÇÃO DO PAPEL DA
NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA NO
COLÍCULO INFERIOR DE RATOS SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA PELO HALOPERIDOL

Bragança Paulista-SP
2011

JORGE GELVANE TOSTES

INVESTIGAÇÃO DO PAPEL DA
NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA NO
COLÍCULO INFERIOR DE RATOS SOBRE A
CATALEPSIA INDUZIDA PELO HALOPERIDOL

ORIENTADORA
PROFA. DRA. LIANA LINS MELO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco (USF) para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Bragança Paulista - SP
2011

WM 197 Tostes, Jorge Gelvane.
T659i Investição do papel da neurotransmissão gabaérgica
no colículo inferior de ratos sobre a catalepsia induzida
pelo haloperidol / Jorge Gelvane Tostes . -- Bragança
Paulista, 2011.
47 p.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-
Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da
Universidade São Francisco.
Orientação de: Liana Lins Melo.

1. Colículos inferiores. 2. Midazolam. 3. Catalepsia.
4. Ratos. I. Melo, Liana Lins.. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada pelas bibliotecárias do Setor de
Processamento Técnico da Universidade São Francisco.



TOSTES, Jorge Gelvane "INVESTIGAÇÃO DO PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA NO COLÍCULO INFERIOR DE RATOS SOBRE A CATALEPSIA INDUZIDA PELO HALOPERIDOL ". Dissertação defendida e aprovada no programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em dezessete de Março de 2011 pela Banca examinadora constituída pelos professores:

Profª. Dra. Liana Lins Melo
Universidade São Francisco

Profª. Dra. Gannabathula Sree Vani
Universidade São Francisco

Profª. Dra. Isabel Cristina Céspedes
Universidade Federal de São Paulo

CÂMPUS DE BRAGANÇA PAULISTA Av. São Francisco de Assis, 218 - CEP 12916-900 Fone (11) 4034-8000 - FAX (11) 4034-1825
CÂMPUS DE CAMPINAS Rod. Cen. Milton Tavares de Lima, 1572 - CEP 13083-680 - Distrito de Barão Geraldo - Fone: (19)3754-3300
CÂMPUS DE ITATIBA Rua Alexandre Rodrigues Barbosa, 45 - CEP 13251-900 Fone (11) 4534-8000 - FAX (11) 4524-1933
CÂMPUS DO PARI - SÃO PAULO Rua Hannemann, 352 - Pari - CEP 03031-040 Fone (11) 3315-2000 - FAX (11) 3315-2036

Dedicatória

À esposa Rozana e minha filha Larissa que toleraram as ausências, o cansaço e serviram como fonte de energia e inspiração para continuar.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Liana Lins Melo, pelo profissionalismo, competência, paciência e carinho sempre presentes.

À Enfermeira Priscila Medeiros, por sua dedicação e capacidade, pois sem a mesma este trabalho seria muito mais árduo e talvez impossibilitado.

À FAPESP pelo incentivo financeiro.

À Farmacêutica Wanessa Werner pela colaboração.

Por fim, agradeço a Deus por mais esta conquista e por me proteger nas estradas da vida.

RESUMO

O colículo inferior (CI) é uma estrutura mesencefálica envolvida primariamente no processamento de informações auditivas. Também parece estar envolvido na elaboração de comportamentos aversivos além de estabelecer conexões com sistemas motores. É sabido também, que o CI é uma estrutura rica em neurotransmissores inibitórios como o GABA. Por outro lado, sabe-se que o sistema GABAérgico exerce um efeito inibitório sobre os receptores de dopamina nos núcleos da base (NB). Dessa maneira, é possível que, ao se intensificar a neurotransmissão GABAérgica no CI, ocorra influência na neurotransmissão dopaminérgica nos NB. Para estudo dessas relações, utilizou-se um modelo animal de catalepsia e acredita-se que receptores dopaminérgicos estejam envolvidos com esse fenômeno. Assim, o presente trabalho procurou investigar o papel da neurotransmissão GABAérgica no CI sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol (Halo) administrado sistemicamente. Para os procedimentos comportamentais os animais receberam uma microinjeção de midazolam (MDZ) ou salina fisiológica (Sal) no CI e haloperidol ou salina fisiológica intraperitoneal (i.p.). Para estudo do efeito do antagonista de receptores GABA_A sobre a catalepsia, os animais receberam haloperidol, i.p. seguido da microinjeção de bicuculina (BIC) diretamente no CI. Os resultados foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de análise post hoc student-Newman-Keuls quando necessário e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os animais do grupo Sal/Halo apresentaram uma catalepsia significativa quando comparados com os animais do grupo controle (Sal/Sal) ($H=32,017$; $p < 0,001$). Entretanto, essa catalepsia foi potencializada pela microinjeção prévia de MDZ diretamente no CI no último intervalo investigado (50-60 min). A catalepsia induzida pelo haloperidol administrado sistemicamente foi atenuada pela microinjeção de BIC no CI [$H=21,12$, $p < 0,001$] no primeiro intervalo de observação (10-20 min). Os resultados obtidos mostram que a catalepsia induzida em ratos, pela administração de haloperidol, i.p., foi potencializada pela microinjeção de MDZ no CI e a BIC, quando administrada no CI, em doses subconvulsivantes, foi capaz de reduzir o tempo de catalepsia nos animais. Dessa maneira, a presença de conexões GABAérgicas entre o CI e os NB fortalecem os dados obtidos no presente estudo e é possível que a intensificação da neurotransmissão GABAérgica no CI module a neurotransmissão dopaminérgica nos NB através de conexões entre o CI, a substância negra e o globo pálido.

Palavras-chave: colículo inferior, midazolam, catalepsia

ABSTRACT

The inferior colliculus (IC) is a mesencephalic structure involved primarily in processing auditory information and also seems to be involved in the elaboration of aversive behavior and establish connections with motor systems. It is also known that the IC is a structure rich in inhibitory neurotransmitters such as GABA. Moreover, it is known that the GABAergic system exerts an inhibitory effect on dopamine receptors in the basal ganglia (BG). Thus it is possible that, when enhancing GABA neurotransmission in the IC, influence occurs in dopaminergic neurotransmission in BG. To study these relationships, we used an animal model of catalepsy, and it is believed that dopamine receptors are involved in this phenomenon. Thus, this study sought to investigate the role of GABAergic neurotransmission in the IC on the catalepsy induced by haloperidol (Halo) administered systemically. For the behavioral procedures, animals received a microinjection of midazolam (MDZ) or saline (Sal) in IC and haloperidol or saline intraperitoneal (ip). To study the effect of antagonist of GABA on catalepsy, the animals received haloperidol, i.p. followed by microinjection of bicuculline (BIC) directly into the IC. The results were analyzed by nonparametric Kruskal-Wallis followed by post hoc analysis Student-Newman-Keuls test where appropriate and P values <0.05 were considered statistically significant. The animals in group Sal / Halo showed a significant catalepsy compared to control animals (Sal / Sal) ($H = 32.017$, $p < 0.001$). However, the catalepsy was potentiated by previous microinjection of MDZ in the IC directly investigated in the last interval (50-60 min). The catalepsy induced by haloperidol administered systemically was attenuated by microinjection of BIC in the IC [$H = 21.12$, $p < 0.001$] in the first interval of observation (10-20 min). The results show that the catalepsy induced in rats by administration of haloperidol, i.p., was enhanced by microinjection of MDZ in the IC and BIC, when administered in the IC, subconvulsant doses, was able to reduce the time of catalepsy in animals. Thus, the presence of GABAergic connections between the IC and BG strengthen the data obtained in this study and it is possible that an enhancement of GABAergic neurotransmission in the IC module dopaminergic neurotransmission in NB through connections between the IC, the substantia nigra and globus pallidus.

Keywords: inferior colliculus, midazolam, catalepsy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA: A-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato

AP7: Ácido 2-amino-7-fosfonoheptanóico

Aq.M.: Aqueduto Mesencefálico

BIC: Bicuculina

CI: Colículo Inferior

CS: Colículo Superior

DP: Doença de Parkinson

EPM: Erro Padrão Médio

Fig.: Figura

GABA: Ácido Gama-Aminonibutírico

GP: Globo Pálido

GPe: Globo Pálido Externo

GPI: Globo Pálido Interno

5HT: 5 Hidroxitriptamina

i.p.: intraperitonealmente

MDZ: Midazolam

MK-801: dizocilpine

NB: Núcleos da Base

NMDA: N-methyl D-aspartato

NST: Núcleos Subtalâmicos

SCA: Sistema Cerebral Aversivo

SCP: Substância Cinzenta Periaqueductal

SN: Substância Negra

SNpc: Substância Negra parte compacta

SNpl: Substância Negra parte lateral

SNpr: Substância Negra parte reticulada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos animais no experimento com Midazolam.....21

Tabela 2: Distribuição dos animais no experimento com Bicuculina.....21

LISTA DE FIGURAS

- Fig.1.** Corte coronal do mesencéfalo mostrando a localização do Colículo inferior (CI), seus núcleos intrínsecos e sua relação com o Aqueduto Mesencefálico.....1
- Fig.2.** Representação esquemática dos núcleos da base (NB).....6
- Fig.3.** Representação esquemática dos circuitos córtico-basais e tálamo-corticais, além da organização intrínseca dos núcleos da base8
- Fig.4.** Fotografia do animal em catalepsia.....12
- Fig.5.** Representação de cortes histológicos do mesencéfalo de rato demonstrando os pontos de microinjeção das drogas no CI a partir da ilustração em anagramas do Atlas de Paxinos e Watson (2007).....23
- Fig.6.** Potencialização do tempo de catalepsia induzida pelo Haloperidol, i.p, após administração de Midazolam no CI.....24
- Fig.7.** Inibição da catalepsia induzida pelo haloperidol, i.p., após microinjeção de bicuculina no CI..... 25
- Fig.8.** Representação esquemática de eferências da substância negra parte reticulada (SNpr) ao CI. Também é apontado a existência de conexões recíprocas entre o globo pálido (GP) e o CI.....30
- Fig.9.** Representação esquemática das possíveis relações entre o sistema auditivo e motor, passando pelo CI. Destaca-se as conexões GABAérgicas entre o CI e o globo pálido interno (GPi) e a SNpr.....32

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
1.1. O colículo inferior.....	1
1.2. Relação do CI com o sistema motor.....	2
1.3. Os Núcleos da Base.....	5
1.4. Disfunções motoras.....	8
1.4.1. Doença de Parkinson.....	10
1.4.2. Catalepsia.....	10
1.4.3. Parkinson e estimulação acústica.....	12
1.5. Relação entre os sistemas de neurotransmissão GABAérgico, glutamatérgico e dopaminérgico.....	13
1.6. Colículo Inferior e GABA.....	15
2. Objetivos.....	18
2.1. Objetivo geral.....	18
2.2. Objetivos específicos.....	18
3. Material e Métodos.....	19
3.1. Animais.....	19
3.2. Barra horizontal.....	19
3.3. Drogas e doses.....	19
3.4. Cirurgia.....	20
3.5. Microinjeção das drogas.....	20
3.6. Distribuição dos grupos.....	21
3.7. Procedimentos Comportamentais.....	21
3.8. Perfusão.....	22
3.9. Histologia.....	22
3.10. Análise Estatística.....	22
4. Resultados.....	23
5. Discussão.....	26
6. Conclusão.....	34
7. Referências bibliográficas.....	35

1. Introdução

1.1 - O Colículo Inferior

O colículo inferior (CI) é uma estrutura mesencefálica envolvida primariamente no processamento de informações auditivas. Solan, *et al.*, 2008 dividiu-o didaticamente em núcleos externo, central e dorsal destacando que a região dorsal contém a maior concentração de células, enquanto a externa apresenta a menor densidade e a central tem uma distribuição intermediária **(ver Figura 1)**.

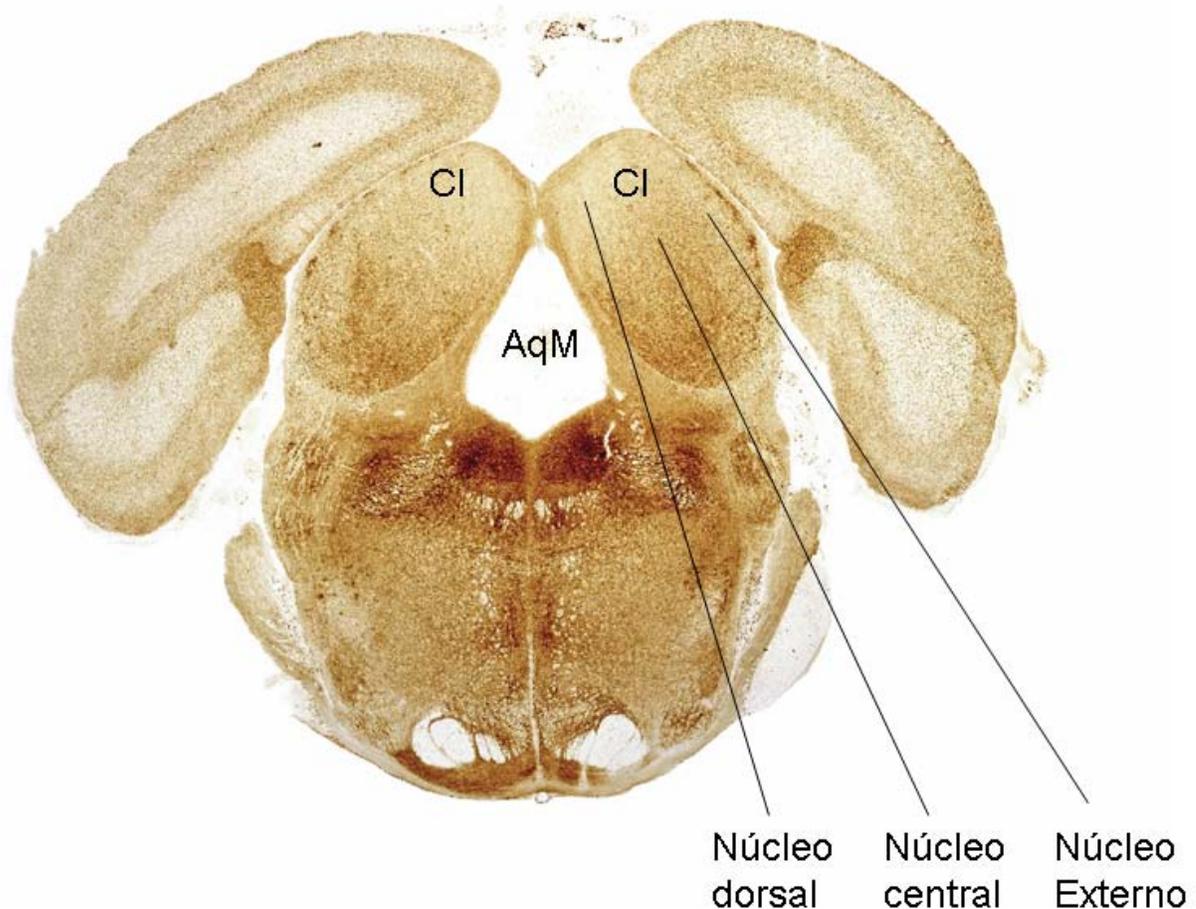


Figura 1- Corte coronal do mesencéfalo mostrando a localização do Colículo inferior, seus núcleos intrínsecos e sua relação com o Aqueduto Mesencefálico. CI: Colículo inferior; AqM.: Aqueduto Mesencefálico.

Fonte: Modificado a partir do Atlas de Paxinos e Watson (2007).

Neurônios do CI são sensíveis a diferentes tonalidades de sons funcionando como um modulador dos sons recebidos do ambiente (Knudsen, 1985). Além disso, os neurônios auditivos do mesencéfalo seriam sensíveis a sons biologicamente importantes, que exigem uma ação imediata, produzidos por predadores ou outro animal da mesma espécie. Esses neurônios funcionariam como filtros para esses tipos de sons (Carey *et al.*, 1971).

Têm sido fornecidas evidências do envolvimento do núcleo central do CI na elaboração de comportamentos aversivos e estudos utilizando técnicas imunohistoquímicas reforçam esse envolvimento (Brandão *et al.*, 1988, Silveira *et al.*, 1993). O chamado sistema cerebral aversivo (SCA) é composto pelo hipotálamo medial, a amígdala, a substância cinzenta periaqueductal (SCP) e também pelo CI (Brandão *et al.*, 2003).

Existem conexões funcionais do CI com a amígdala (um importante filtro para informações aversivas) e lesões no núcleo central da amígdala reduzem a aversividade conseqüente à estimulação elétrica do CI enquanto efeitos opostos ocorrem com lesões no complexo basolateral da amígdala (Maisonnette *et al.*, 1996). As conexões anatômicas ascendentes entre amígdala e CI parecem estar ligadas indiretamente ao núcleo geniculado medial do tálamo (LeDoux *et al.*, 1986; Iwata *et al.*, 1987). É interessante observar que o CI distingue-se das outras estruturas do SCA por manter conexões com sistemas motores (Knudsen, 1985). Lesões na substância negra (SN) aumentam a aversividade provocada pela estimulação do CI (Maisonnette *et al.*, 1996). Neurônios do CI disparam potenciais de ação durante exposição a estímulos externos ou estimulação da SCP, mas não antes do início da vocalização, como ocorre com a SCP, uma importante estrutura motora-vocal mesencefálica (Pieper e Jurgens, 2003).

Estudos neurofisiológicos e comportamentais identificaram que há uma maciça convergência das vias auditivas paralelas para o CI e interações entre essa estrutura e sistemas motores (Casseday e Covey, 1996).

1.2 - Relação do CI com o sistema motor

Cajal, 1911 (Apud Casseday e Covey, 1996) acreditava que o CI era um centro reflexo para sons e que fibras auditivas provenientes do tronco encefálico, a caminho

do tálamo, enviavam colaterais para o CI. Com o uso de técnicas de traçamento retrógrado e anterógrado, sabe-se hoje que o CI é um terminal para uma grande quantidade de fibras auditivas ascendentes provenientes de regiões inferiores do tronco encefálico e que o tálamo auditivo recebe quase todas as aferências ascendentes do CI (Casseday e Covey, 1996). Com exceção dos circuitos relacionados ao reflexo de sobressalto ao som, o CI é a primeira estrutura do sistema auditivo que envia grande quantidade de eferências para vias motoras e para sistemas que coordenam os movimentos. Por exemplo, o CI envia projeções para a camada intermediária e profunda do colículo superior (CS; Covey *et al.*, 1987). As camadas profundas do CS controlam movimentos da cabeça, dos olhos e movimentos de observação e localização espacial (Henkel e Edwards, 1978; Jay e Sparks, 1987; Sparks e Nelson, 1987; Masino e Kanudsen, 1993).

A descoberta de que o CS é o ordenador dos movimentos sacádicos estimulou a busca do circuito neural completo. Os axônios das células dos neurônios coliculares não se projetam diretamente aos núcleos motores dos globos oculares, mas o fazem através de neurônios da formação reticular pontina e estes emitem fibras aos núcleos dos nervos cranianos que inervam os músculos extra-oculares (Lent, 2005). O CS recebe projeções da área 8 do córtex frontal (campo ocular frontal) e dos núcleos da base (NB). São essas regiões as responsáveis pelo comando consciente dos movimentos sacádicos. O CS dá origem ao feixe tecto-espinhal, que é o ordenador dos motoneurônios cervicais que comandam a musculatura do pescoço (Lent, 2005).

O CI, por sua vez, envia informações auditivas para os centros motores e estes participam de comportamentos como captura de presas, fuga de predadores, análise de novos sons ou comunicação sonora (Casseday e Covey, 1996). Esses comportamentos podem ser estudados no âmbito do SCA. De fato, como discutido anteriormente, comportamento de alerta, congelamento e fuga podem ser obtidos pela estimulação elétrica (Brandão *et al.*, 1993) ou pela microinjeção de NMDA (*N*-methyl *D*-aspartato) no CI (Cardoso *et al.*, 1994). É interessante observar que a microinjeção de NMDA no núcleo central do CI produz tanto a fuga quanto a imobilidade (Cardoso *et al.*, 1994). Sabe-se que essa estrutura possui grande quantidade de neurotransmissores excitatórios e inibitórios (Oliver e Morest, 1984; Ribak e Roberts, 1986; Rockel e Jones,

1973; Saint Marie *et al.*, 1989). O que pode, em parte, explicar esses comportamentos antagônicos.

Além das projeções do CI para os sistemas motores, há evidências de que esses sistemas também se projetam para o CI. Olazábal e Moore (1989) relataram projeções a partir da SN em gatos, ratos e morcegos enquanto Moriizumi e Hattori (1991) relataram projeções a partir do globo pálido (GP) para o CI de ratos.

Tem sido imputado à SN o papel de influenciar a modulação dos movimentos de cabeça e dos olhos através de suas projeções de sua parte reticulada (SNpr) para o CS (Chevalier *et al.*, 1984, 1985; Hikosaka e Wurtz, 1983). Entretanto, o papel subjacente às projeções nigrotectais originadas na parte lateral da SN (SNpl) para o CI permanece desconhecido (Yasui *et al.*, 1991). Observa-se, contudo, que o núcleo externo do CI envia projeções para o CS (Edwards *et al.*, 1979; Kudo e Niimi, 1980) e desse modo, eferências nigrais da SNpl também poderiam ser conduzidas ao CS via núcleo externo do CI, possivelmente modulando a orientação de movimentos dos olhos e da cabeça (Yasui *et al.*, 1991).

A microinjeção de traçadores no CI produz marcação retrógrada em células no córtex auditivo, na SNpl, no GP e no núcleo geniculado lateral do tálamo. O GP, junto com o córtex auditivo e a SNpl, possuem núcleos que enviam projeções descendentes para o CI. As projeções palidotectais mostram evidências de que o GP caudal relaciona-se com o sistema auditivo (Moriizumi e Hattori, 1991). Contrariamente à situação encontrada na porção rostral do GP cujas projeções para o mesencéfalo estão restritas ao complexo nigral, as eferências do GP caudal aparentemente inervam diversas partes do mesencéfalo além da SN, como por exemplo, o núcleo do *brachium* do CI, núcleos externo e dorsal do CI, núcleo pedunculopontino, cuneiforme e SCP (Mcbride e Larsen, 1980; Jackson e Crossman, 1981; Moriizumi *et al.*, 1988; Schmued *et al.*, 1989; Yasui *et al.*, 1990; Moriizumi e Hattori, 1991, Shinonaga *et al.*, 1992).

Shammah-Lagnado *et al.* (1996), confirmaram que o GP caudal faz conexões com estruturas auditivas do tálamo posterior e núcleo lateral terminal do sistema óptico acessório. O significado funcional dessas conexões não está claro, entretanto, parece que esses segmentos palidais estão envolvidos em processamento motor visual e auditivo, o que está de acordo com o fato de que recebem aferências primariamente de

áreas corticais auditivas e visuais.

Castelan-Baldan *et al.* (2006) investigaram as conexões entre o neostriado, a SNpr, o CI e a SCP bem como as funções desempenhadas pelo circuito córtex–neostriado-nigral–nigrotectal na mediação de estados aversivos induzidos pela estimulação do CI. Os achados farmacológicos e neuroanatômicos obtidos demonstraram claramente que essas estruturas estão conectadas por fibras GABAérgicas neostriado-nigrais desinibitórias e formam circuitos inibitórios nigrotectais. De fato, evidências prévias sugerem que neurônios nigrocoliculares estão organizados através de conexões GABAérgicas estriado-nigral/nigrotectais (Jayaraman *et al.*, 1977; Grofová *et al.*, 1978; Faull e Mehler, 1978; Vincent *et al.*, 1978; Feger e Crossman, 1984; Takada *et al.*, 1988; Williams e Faull, 1988). A pesquisa realizada por Castelan- Baldan *et al.* (2006) obteve as primeiras evidências morfológicas de que circuitos GABAérgicos provenientes da SNpr projetam-se ao CI. A neuroanatomia funcional das vias GABAérgicas estriado-nigrais e nigrotectais, conectando a SNpr, o núcleo pericentral e central do CI também evidenciam um substrato neural morfológico que sugere a influência modulatória da SN sobre o CI (Maisonnette *et al.*, 1996; Castellan-Baldan e Coimbra, 2003; Nobre *et al.*, 2004).

1.3 – Os Núcleos da Base

Os núcleos da base (NB), como observado na **Figura 2**, são uma série de agrupamentos neuronais de origem telencefálica, localizados na base do cérebro, na intimidade da substância branca. Anatomicamente, vários grupos neuronais telencefálicos podem ser considerados NB, mas do ponto de vista funcional, considera-se o caudado, o putâmen e o globo pálido. O conjunto formado pelo caudado e o putâmen constitui o estriado (Mello e Villares, 1997). A SN, apesar de ter origem mesencefálica, e o núcleo subtalâmico (NST), cuja origem é diencefálica, também são considerados funcionalmente como parte dos NB (Mello e Villares, 1997).

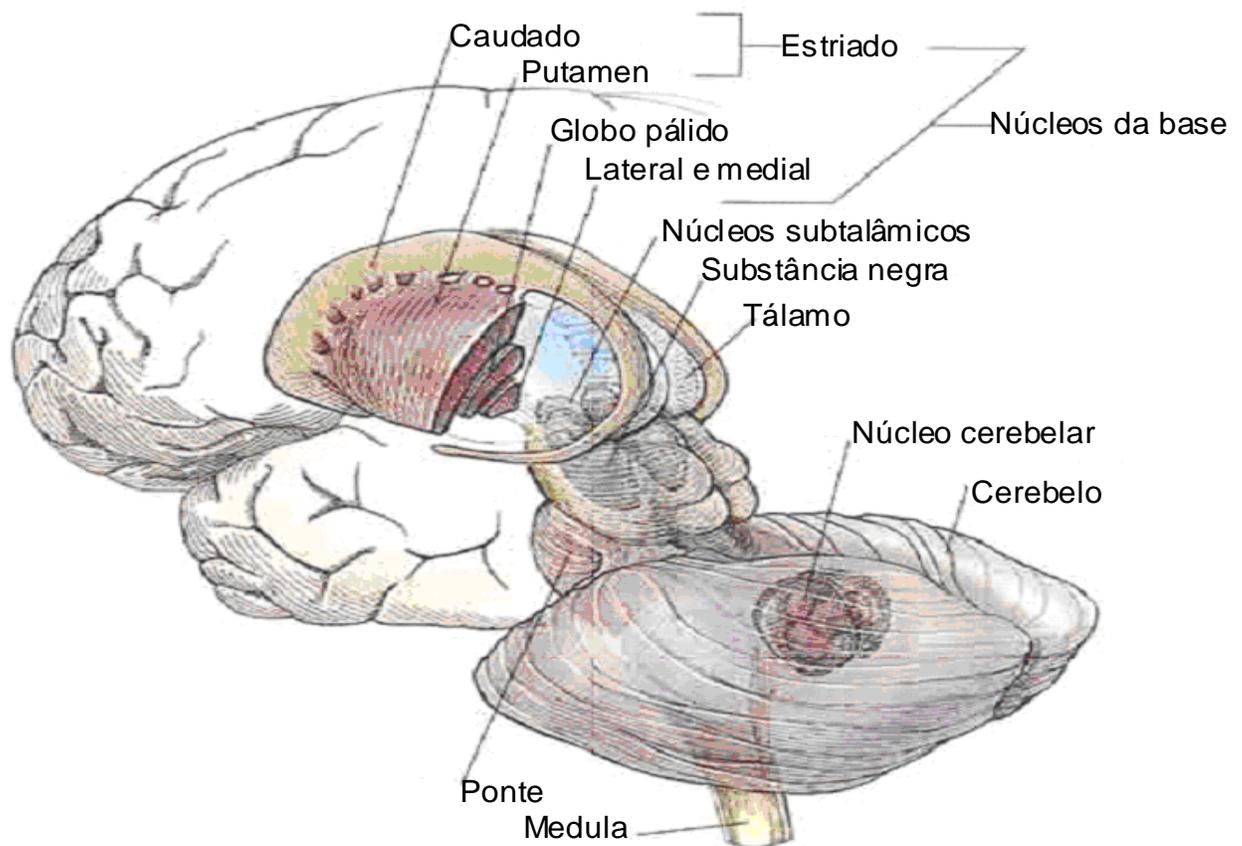


Figura 2- Representação esquemática dos núcleos da base.

Fonte: Modificado de St. Clair et al. [Acesso em 27/05/2010]. Disponível em <<http://www.epistemic-forms.com/Limbic-system.html>>.

A origem das projeções para os NB encontra-se em áreas distintas do córtex frontal. O estriado é porta de entrada do circuito e recebe projeções glutamatérgicas de inúmeras áreas do córtex e de vários núcleos talâmicos. O estriado está ligado à SNpr e ao globo pálido interno (GPi) por duas vias que exercem efeitos opostos, conhecidas como vias direta e indireta (Albin *et al.*, 1989). A via direta é constituída pela conexão do estriado diretamente com o GPi e a SNpr. Já a via indireta, é formada pela conexão do estriado com o globo pálido externo (GPe), em seguida ao NST e finalmente ao GPi e SNpr (Teixeira Jr e Cardoso, 2004). As fibras provenientes do córtex são glutamatérgicas, portanto excitatórias e fazem sinapses com neurônios do estriado denominados células espinhosas médias, que constituem cerca de 90% da população

neuronal deste núcleo (Young e Penney, 1993).

Os neurônios estriatais que participam da via direta são estimulados pelas fibras dopaminérgicas provenientes da substância negra parte compacta (SNpc) por possuírem receptores D1, enquanto os envolvidos na via indireta possuem receptores D2 e são inibidos (Young e Penney, 1993). A atividade inibitória preponderante dos NB sobre o tálamo resultaria na inibição de movimentos indesejados, enquanto a atividade facilitadora possibilitaria a execução do movimento desejado. Seriam então responsáveis pela facilitação dos movimentos desejados e supressão de movimentos indesejados e isto é respaldado pela fisiopatologia de transtornos de movimentos hiperkinéticos e hipocinéticos (Mink, 1999; Young e Penney, 1993).

Aferências dopaminérgicas da SNpc interagem com aferências glutamatérgicas do córtex para regular a atividade estriatal. Além disso, as células estriatais de projeção (neurônios espinhosos) recebem aferências GABAérgicas de interneurônios, de axônios colaterais e do GPe (Bolam e Smith, 1990; Tepper e Bolam, 2004). Todos os neurônios espinhosos médios estriatais são GABAérgicos. As células que dão origem à via direta expressam preferencialmente Substância P, encefalina e receptores dopaminérgicos do tipo D1, enquanto as células estriatais que se projetam para o GPe expressam principalmente encefalina e receptores dopaminérgicos do tipo D2 (Gerfen e Wilson, 1996). O GPe recebe inervações GABAérgicas provenientes do estriado e de axônios colaterais locais, como também aferências glutamatérgicas dos NST e tálamo. Células subtalâmicas são, por sua vez, conectadas por vias GABAérgicas ao GPe e recebem aferências glutamatérgicas do córtex, tálamo e núcleos pedúnculopontinos mesencefálicos. Neurônios do GPi e SNpr recebem suas principais aferências glutamatérgicas dos NST e maciças aferências GABAérgicas do estriado e GPe. O GPi e a SNpr são considerados as vias de saída dos núcleos da base porque suas projeções motoras GABAérgicas direcionam-se para o núcleo intralaminar do tálamo, habênula, CS, núcleos pedunculopontinos e para a formação reticular (Gerfen e Wilson, 1996). Células dopaminérgicas na SNpc recebem um significativo número de aferências glutamatérgicas dos núcleos pedunculopontinos e mais discretamente aferências do córtex cerebral e NST. O estriado, o GPe e o pálido ventral bem como axônios colaterais da SNpr, contribuem para a sua inervação GABAérgica. Células da

implicações clínicas nas desordens de movimento, têm sido alvo de muitas pesquisas. Estudos demonstram a participação destes núcleos no planejamento e execução dos movimentos voluntários pela integração com regiões corticais (Brooks, 1995; Aparício, Diedrichsen, 2005). Algumas dessas disfunções são caracterizadas pela incapacidade ou lentidão para iniciar movimentos voluntários, além de alterações na velocidade e amplitude de movimentos, como acontece na Doença de Parkinson (DP; Robinson, 2002; Moore, 2003).

O GP e o núcleo entopeduncular de roedores são homólogos aos segmentos externo e interno do GP de primatas, respectivamente. Enquanto o GP é o principal elemento intrínseco dos NB, o núcleo entopeduncular junto com a SNpr representam a principal estação de saída dos NB principalmente para estruturas talâmicas e tronco encefálico (Heimer *et al.*, 1995; Parent e Hazrati, 1995). Pesquisas mostram que a aplicação de muscimol, um agonista de receptores GABAérgicos, dentro do núcleo ventromedial do tálamo de ratos produz catalepsia enquanto que o bloqueio da transmissão GABAérgica dentro dessa estrutura, por aplicação de bicuculina (BIC), resulta em incremento da atividade locomotora (Klockgether *et al.*, 1986). Por outro lado, a desinibição de neurônios nigrais e palidais eferentes pela microinjeção de antagonistas GABAérgicos diretamente na SNpr ou no núcleo entopeduncular do tálamo em roedores e felinos e no GPi de primatas, resulta em catalepsia, enquanto que a inibição desses neurônios por aplicação de agonista GABAérgico resulta em atividade locomotora (Di Chiara *et al.*, 1981; Scheel-Kruger, 1983).

Ellenbroek *et al.* (1984) demonstraram que a rigidez muscular poderia ser desencadeada a partir de uma região que contém terminações GABAérgicas nigrocoliculares. Demonstrou-se também, que o decréscimo na atividade GABAérgica estriadonigral poderia levar a um aumento nesta mesma atividade no circuito nigrocolicular. A rigidez muscular, pelo menos em parte, seria mediada pelo circuito nigrocolicular. Entretanto, a catalepsia seria mediada por circuitos nigrotalâmicos (Di Chiara *et al.*, 1979).

1.4.1 - Doença de Parkinson

A DP é causada por uma degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos na SNpc, resultando em deficiência de dopamina no estriado. Os sintomas mais evidentes são acinesia, tremores e rigidez muscular. Sua etiologia ainda permanece não esclarecida (Yuan *et al.*, 2010). Na DP, a perda de dopamina é observada também em todas as estruturas extra-estriatais dos NB como, por exemplo, os núcleos eferentes, isto é: GPe, GPi, SNpr e NST. No estriado, a relação ácido homovanílico/dopamina está desviada a favor do primeiro indicando um aumento da taxa de renovação de dopamina (Hornykiewicz, 2001). Sendo assim, é muito provável que o fluxo de dopamina no estriado tenha um papel relevante no controle dos impulsos gerados nos NB e a perda de dopamina extraestriatal na DP pode resultar no conjunto de disfunções motoras observadas nessa patologia (Hornykiewicz, 1998). Em portadores de DP as concentrações de GABA no estriado estão geralmente acima do normal, especialmente no putamen posterior e essa elevação também pode ser observada no GPi e GPe correlacionando-se inversamente com a severidade da perda de dopamina (Kish *et al.*, 1986). De forma semelhante, as concentrações de glutamato estão elevadas no estriado de portadores de DP, com um significativo acréscimo no putamen e uma tendência a elevação de suas concentrações nos NST (Hornykiewicz, 2001). No sentido contrário, os neuropeptídeos correspondentes, metaencefalina e Substância P, apresentam concentrações abaixo do normal no putamen dos portadores desta patologia (Agid e Javoy-Agid, 1985; Nisbet *et al.*, 1995; Fernandez *et al.*, 1996). Uma vez que na DP os circuitos neurais intrínsecos aos NB estão preservados, as mudanças nas concentrações de GABA, glutamato e neuropeptídeos provavelmente são o resultado de alterações funcionais de neurônios que compõem os NB nesses pacientes (Hornykiewicz, 2001).

1.4.2 - Catalepsia

A catalepsia em animais de laboratório pode ser definida como uma dificuldade em corrigir uma postura imposta externamente (Sanberg *et al.*, 1988; ver **Fig. 4**). Existem diversos métodos para induzir catalepsia em animais e o teste mais utilizado consiste em colocar o animal numa postura não usual e registrar o tempo

necessário para ele corrigir tal postura (Sanberg *et al.*, 1988).

Os receptores dopaminérgicos parecem estar claramente relacionados com este fenômeno (Sanberg, 1980), uma vez que o haloperidol, antagonista de receptores dopaminérgicos, administrado intraperitonealmente (i.p.) nas doses de 0,5 a 2mg/kg em ratos reduz a atividade motora espontânea e o interesse por estímulos externos (Campbell e Baldessarini, 1982). Drogas que deprimem a neurotransmissão dopaminérgica no estriado, como os neurolépticos, induzem catalepsia em roedores e sintomas parkinsonianos em humanos (Koffer *et al.*, 1978; Sanberg *et al.*, 1988). Antagonistas de receptores D1 de dopamina atuam como potentes agentes cataleptogênicos (Calderon *et al.*, 1988; Lappalainen *et al.*, 1989; Wanibuchi e Usuda, 1990) e compartilham efeitos comuns com os antagonistas D2 como o haloperidol. Diversos estudos utilizando técnicas de lesão neuroquímica (administrando-se ácido Kaínico e Kinolínico) indicam que os receptores dopaminérgicos do estriado estão implicados na catalepsia induzida por neurolépticos (Sanberg *et al.*, 1981; Calderon *et al.*, 1988). Também é possível que mecanismos noradrenérgicos, colinérgicos e GABAérgicos estejam também implicados na modulação da catalepsia (Sanbeg *et al.*, 1988).



Figura 4 - Fotografia do animal em catalepsia

Nesse Sentido, Balsara *et al.* (1980), demonstraram que a administração de GABA em doses de 0,25 a 1,0g/kg (i.p.), previamente à administração de haloperidol (i.p.) potencializa a catalepsia em ratos, enquanto que a administração apenas de GABA na dose de 2,0g/kg (i.p.) desencadeia a catalepsia. Esse efeito pode ser explicado pelo fato de que neurônios GABAérgicos que se originam no estriado e terminam na SN exercem um efeito inibitório sobre os neurônios dopaminérgicos nigro-estriatas (Bartholini e Stadler, 1975).

1.4.3 - Parkinson e estimulação acústica

Estímulos acústicos podem imprimir comportamentos motores antecipatórios através da ativação de vias neurais auditivas dedicadas ao comportamento (Anderson *et al.*, 2006, Mooney *et al.*, 2003). Acredita-se que esses sistemas auditivos consistem

de circuitos não-leminiscais e leminiscais que contribuem diferentemente para a ativação comportamental associada ao processamento tonotópico do som (Chomiak *et al.*, 2008; Hu, 2003; Mooney *et al.*, 2003). Deste modo, haveria um subsistema no sistema auditivo que estaria seletivamente envolvido na estimulação de movimentos em resposta à estimulação sonora (Clark *et al.*, 2009).

Como já mencionado, sabe-se que a perda gradual de dopamina nigral na DP está relacionada a mudanças progressivas em movimentos espontâneos, incluindo acinesia e bradicinesia (Jenkins *et al.*, 2004). Surpreendentemente a estimulação auditiva pode ajudar pacientes com DP a superar deficiências na iniciação de movimentos e na sua execução (Del Olmo *et al.*, 2006; Suteerawattananon *et al.*, 2004; Thaut, 2003).

Estímulos auditivos podem interromper a catalepsia e endireitar a postura em ratos, ou seja, o som pode ativar mecanismos de suporte postural em ratos catalépticos. O som induziria uma ativação do sistema motor através da ativação de conexões intrínsecas áudio-motoras que são sensíveis à estimulação externa (Clark *et al.*, 2009).

Há muito tempo se sabe da presença de aferências auditivas para os NB. Desta forma, déficits no processamento auditivo em neurônios do núcleo caudado têm sido demonstrados em modelos animais de DP (Schneider, 1991). A depleção de dopamina no estriado que resulta nos sintomas motores Parkinsonianos é coincidente com a perda de resposta sensorial dos neurônios desta área (Schneider, 1991).

1.5 - Relação entre os sistemas de neurotransmissão GABAérgico, glutamatérgico e dopaminérgico

Estudos demonstram que a neurotransmissão GABAérgica exerce uma influência inibitória nos terminais dopaminérgicos (Smolders *et al.*, 1996; Glowinski *et al.*, 1988). Além disso, essa via inibitória pode ser ativada pela estimulação de receptores NMDA levando a uma maior liberação de GABA e subsequentemente, inibição da liberação de dopamina (Krebs *et al.*, 1994). Deste modo, o bloqueio farmacológico das vias GABAérgicas, demonstra uma facilitação da liberação de

dopamina mediada por NMDA (Krebs *et al.*, 1994).

Há uma considerável capacidade de homeostase do sistema dopaminérgico nigroestriatal (Grace, 1991). Células GABAérgicas na SNpr modulam a atividade de células dopaminérgicas na SNpc (Grace e Bunney, 1979, 1985). Pesquisadores têm proposto que neurônios GABAérgicos que se originam no estriado e que terminam na SN exercem uma influência inibitória sobre os neurônios dopaminérgicos nigro-estriatais (Bartholini e Stadler, 1975). Desta forma, neurônios dopaminérgicos parecem ser controlados em parte por neurônios GABAérgicos (Andén e Stock, 1973; Roberts, 1974).

É esperado que drogas que influenciam o sistema GABAérgico podem também influenciar a catalepsia induzida por neurolépticos. Compostos que mimetizam a ação do GABA potencializam a catalepsia induzida pelo haloperidol enquanto antagonistas GABAérgicos como a BIC e alilglicina em doses subconvulsivantes, diminuem significativamente os efeitos catalépticos do haloperidol (Worms *et al.*, 1978).

Aminoácidos excitatórios, especialmente o glutamato, têm um papel relevante na mediação de sinapses neuronais. Rukoyatkina *et al.* (2003) identificaram diversos subtipos de receptores de glutamato em diferentes estruturas cerebrais. A neurotransmissão mediada por glutamato interage com a neurotransmissão dopaminérgica no estriado e tem um papel importante no controle do comportamento motor (Calabresi *et al.*, 1997; West *et al.*, 2002). O glutamato é um neurotransmissor encontrado em todo o córtex e este envia eferências glutamatérgicas aos NB. O estriado, como principal estação de aferências corticais, recebe neurônios glutamatérgicos de todo o córtex, mas também cerca de 10 a 15% do tálamo. No estriado, há um equilíbrio entre os efeitos inibitórios da dopamina (receptores D2) e efeitos glutamatérgicos excitatórios (receptores NMDA). O déficit de dopamina, como ocorre na DP, resulta numa hiperatividade glutamatérgica dos neurônios pálido-estriatais (Schmidt, 1998).

Uma importante questão é identificar as características funcionais dos muitos subtipos de receptores de glutamato nas diferentes estruturas. Dados acumulados até a presente data mostram que os receptores de glutamato NMDA e não-NMDA (AMPA e Kainato) permitem uma abordagem farmacológica do papel funcional a ser

desenvolvido (Rukoyatkina *et al.*, 2003).

Receptores de glutamato estão reconhecidamente envolvidos em uma variedade de disfunções motoras (Danysz e Parsons, 1998; Greenamyre e Porter, 1994; Parsons *et al.*, 1998 e 1999). Com isso, os receptores de glutamato são candidatos em potencial para corrigir essas disfunções, e a possibilidade do uso de antagonistas de glutamato na DP, em combinação com agentes que mimetizam a ação da dopamina, tem sido alvo de muitas discussões. Modelos experimentais para a DP, que se baseiam na indução de deficiência de dopamina no encéfalo, têm demonstrado que diversos bloqueadores de receptores NMDA apresentam atividade anticataléptica, incluindo dizocilpine (MK-801), phencyclidine, memantina e outros (Elliot *et al.*, 1990; Mele *et al.*, 1998; Ossowska, 1994; Parsons *et al.*, 1999; Carlsson e Carlsson, 1990; Greenamyre e O'Brien, 1991). O uso de antagonistas NMDA seria justificado uma vez que a redução na atividade dopaminérgica produz mudanças na taxa de disparos em diversas vias eferentes. A hipofunção dopaminérgica leva a uma redução na atividade de eferências para a SNpr e globo pálido medial e aumenta a atividade de eferências GABAérgicas para o globo pálido lateral, que por sua vez leva a um aumento na atividade de eferências glutamatérgicas excitatórias. Esse aumento da atividade glutamatérgica pode, por sua vez, ser reduzido por antagonistas de receptores NMDA (Greenamyre e O'Brien, 1991). Desse modo, a redução da atividade glutamatérgica córtico-estriatal deveria levar a um efeito comportamental semelhante aquele obtido após uma intensificação na modulação dopaminérgica (Carlsson, 1988; Yoshida *et al.*, 1991).

Estudos nos quais foram realizadas microinjeções de antagonistas de receptores ionotrópicos de glutamato no estriado, na presença de um bloqueador de transportador de dopamina, demonstraram que o glutamato exerce uma influência facilitatória sutil sobre a quantidade extracelular de dopamina, que é demonstrada a seguir pelo bloqueio da recaptação de dopamina (Moghaddam e Bolinao, 1994).

1.6 – Colículo Inferior e GABA

Como descrito previamente, além das projeções do CI para os sistemas motores, há evidências de que estes sistemas também se projetam para o CI. Olazábal e Moore (1989) relataram projeções da SN em gatos, ratos e morcegos enquanto

Moriizumi e Hattori (1991) relataram projeções a partir do GP para o CI de ratos.

Pesquisa realizada por Castellan-Baldan *et al.* (2006) obteve as primeiras evidências morfológicas de que circuitos GABAérgicos projetam-se ao CI, vindos da SNpr. A neuroanatomia funcional das vias GABAérgicas estriado-nigrais e nigrotectais, conectando a SNpr e SNpl, o núcleo pericentral e central do CI também evidenciam um substrato neural morfológico que sugere a influência modulatória da SN sobre o CI (Maisonnette *et al.*, 1996; Castellan-Baldan e Coimbra, 2003; Nobre *et al.*, 2004).

Como discutido anteriormente, a neurotransmissão GABAérgica exerce uma influência inibitória nos terminais dopaminérgicos (Smolders *et al.*, 1996; Glowinski *et al.*, 1988). Balsara *et al.* (1980) demonstraram que a administração de GABA em doses de 0,25 a 1,0g/kg (i.p.), previamente à administração de haloperidol (i.p.) potencializa a catalepsia em ratos, enquanto que a administração apenas de GABA na dose de 2,0g/kg (i.p.) desencadeia a catalepsia. Esse efeito pode ser explicado pelo fato de que neurônios GABAérgicos que se originam no estriado e terminam na SN exercem um efeito inibitório sobre os neurônios dopaminérgicos nigro-estriatas (Bartholini e Stadler, 1975). Dessa forma, a neurotransmissão dopaminérgica nos NB poderia ser influenciada pelo estímulo ou inibição da neurotransmissão GABAérgica vinda do CI.

A participação da neurotransmissão GABAérgica no CI está bastante descrita em estudos que investigam o SCA. Os substratos neurais responsáveis pelo comportamento de defesa no CI são regulados por mecanismos GABAérgicos, e drogas como os benzodiazepínicos, podem causar efeitos antiaversivos por aumentarem ou mimetizarem a ação inibitória endógena do GABA no CI (Brandão *et al.*, 1993). Em pesquisa realizada por Melo *et al.* (1992), observou-se que microinjeções de muscimol diretamente no CI atenuou os efeitos aversivos da estimulação elétrica dessa estrutura. O GABA medeia esta importante função do CI como tem sido observado por estudos imunohistoquímicos, mostrando que o CI possui altas concentrações de GABA e sintetiza a enzima descarboxilase do ácido glutâmico (Roberts e Ribak, 1987; Thompson *et al.*, 1985).

Estudos comportamentais demonstram que a estimulação elétrica ou química do CI produz respostas de medo como “freezing” e comportamento de fuga. Isto tem sido observado com microinjeções de BIC, um antagonista GABA_A no CI, produzindo

ativação comportamental além de respostas autonômicas, semelhantes às reações de defesa induzidas pela estimulação química ou elétrica da SCP, amígdala, hipotálamo e outras estruturas do SCA (Brandão *et al.*, 1988, 1993, 1994). Ao contrário, a neurotransmissão GABAérgica é acentuada pela injeção de midazolam, um agonista benzodiazepínico, e do muscimol, um agonista GABAérgico nessa estrutura, aumentando a latência e diminuindo a frequência de respostas de fuga em animais submetidos a um modelo de esQUIVA ativa (Melo *et al.*, 1992).

O CI é uma estrutura mesencefálica, primariamente associado ao sistema auditivo, além de ter também um papel relevante no SCA e ainda estabelecer conexões com o sistema motor e estruturas que coordenam os movimentos como os NB. Acredita-se que esses sistemas e estruturas se correlacionem funcionalmente e que o GABA e a dopamina representem um substrato neural importante para essas funções. O processamento neural exercido pelo CI possibilitaria uma integração entre as informações aversivas, motoras e auditivas. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo investigar essa proposição.

2- Objetivos

2.1-Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo investigar a influência do CI sobre funções motoras, utilizando o modelo animal de catalepsia induzida pelo haloperidol, que reproduz experimentalmente alguns dos distúrbios motores observados na DP.

2.2-Objetivos específicos

- elucidar o papel da neurotransmissão GABAérgica no CI sobre a catalepsia induzida pela administração i.p. de haloperidol, um antipsicótico típico, que atua bloqueando os receptores dopaminérgicos nos NB;

- avaliar os efeitos da administração intracolicular de Midazolam (MDZ), um agonista de receptores benzodiazepínicos e de BIC, um antagonista de receptores GABA_A sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol.

3. Material e Métodos

3.1. Animais

Para os experimentos, foram respeitados os princípios éticos na experimentação animal, de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, sendo utilizados 108 ratos Wistar machos, pesando entre 250 e 300g, provenientes do Centro de Bioterismo – UNICAMP. Os animais foram alojados no biotério da Universidade São Francisco e permaneceram por um período de adaptação de no mínimo 5 dias até o início dos experimentos. Durante os experimentos, os animais tiveram livre acesso à água e alimento e permaneceram com um ciclo claro-escuro de 12/12 horas. Após a cirurgia os animais foram mantidos em gaiolas individuais. O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade São Francisco

3.2. Barra Horizontal

Consiste em uma barra horizontal feita em madeira apresentando 0,5cm de diâmetro colocada a 8 cm de altura do solo. Esse aparato foi colocado no centro de um cilindro construído em acrílico, apresentando 60 cm de diâmetro, e 50 cm de altura. A luminosidade da sala foi controlada de maneira que no centro do aparato houvesse 60 Lux. O comportamento do animal foi registrado por meio de uma câmera filmadora e observado em um computador localizado em uma sala contígua. Esse procedimento evitou que a presença do observador interferisse no comportamento do animal e permitiu que o registro fosse analisado por mais de um experimentador.

3.3. Drogas e doses

Foi utilizado haloperidol (Janssen-Cilag) na dose de 0,5mg/Kg, dissolvido em solução salina fisiológica. O haloperidol comercial formulado para uso endovenoso é apresentado em solução contendo ácido lático como veículo e foi diluído em solução salina fisiológica.

Para a microinjeção, foram utilizados o Maleato de Midazolam (Nortec Química, Brasil) nas doses de 10 ou 20 nmol/0,5 μ l (Melo et al., 1992) e a BIC (Sigma Aldrich, USA) nas doses de 100 ou 150 ng/0,5 μ l.

3.4. Cirurgia

Os ratos foram anestesiados com Cloridrato de Ketamina (100 mg/kg) e Cloridrato de Xilasina (200 mg/kg) em uma relação 1:1 (i.p.). Em seguida foram fixados a um aparelho estereotáxico. Após a injeção subcutânea de um anestésico local (xilocaína a 2%), o calvário foi exposto e o perióstio removido por raspagem com o auxílio de um bisturi. Com o crânio em posição horizontal entre bregma e lambda, dois orifícios foram perfurados por meio de uma broca, para introdução de pequenos parafusos de aço inoxidável, que serviram para ancorar a prótese ao crânio do animal. Em seguida, uma cânula foi implantada em direção a um dos colículos inferiores, seguindo as seguintes coordenadas, tendo lambda como referência de acordo com o Atlas de Paxinos e Watson (2007): AP= -1,2 mm; L= -1,5 mm e P= -4,5 mm. A seguir, afixou-se a cânula ao crânio por meio de cimento de acrílico autopolimerizável. Ao final da cirurgia introduziu-se na cânula um fio de aço inoxidável para impedir sua obstrução.

3.5. Microinjeção das drogas

Para a microinjeção das drogas ou veículo utilizou-se uma seringa de Hamilton de 10µl, acoplada a uma agulha dental 26G por meio de uma cânula de polietileno (P10). Através dessa agulha, que foi conectada à cânula previamente fixada no animal, 0,5 µl da solução foi microinjetada com velocidade controlada em 0,5 µl/min utilizando-se uma bomba de microinfusão. A agulha foi retirada 1 min após a microinjecao das drogas.

3.6. Distribuição dos grupos

Tabela 1: Distribuição dos animais no experimento com Midazolam

Grupos	Intracolicular	Intraperitoneal (i.p.)	n
Grupo 1	Sal (0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	11
Grupo 2	Sal (0,5µl)	Halo (0,5mg/Kg)	9
Grupo 3	MDZ (10nmol/0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	11
Grupo 4	MDZ (20nmol/0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	11
Grupo 5	MDZ (10nmol/0,5µl)	Halo (0,5mg/Kg)	8
Grupo 6	MDZ (20nmol/0,5µl)	Halo (0,5 mg//Kg)	8

Tabela 2: Distribuição dos animais no experimento com Bicuculina

Grupos	Intracolicular	Intraperitoneal (i.p.)	n
Grupo 1	Sal (0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	11
Grupo 2	Sal (0,5µl)	Halo (0,5mg/Kg)	9
Grupo 3	BIC (100 ng/0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	5
Grupo 4	BIC (150 ng/0,5µl)	Sal (0,1ml/100g)	8
Grupo 5	BIC (100 ng/0,5µl)	Halo (0,5mg/Kg)	8
Grupo 6	BIC (150 ng/0,5µl)	Halo (0,5 mg//Kg)	9

3.7. Procedimentos Comportamentais

Após uma semana de recuperação da cirurgia esterotáxica, os animais receberam uma microinjeção de MDZ 10 ou 20 nmol/0,5µl ou solução salina fisiológica (0,5µl) no CI e 10 min após foi administrado haloperidol (0,5 mg/Kg), i.p. ou solução salina fisiológica (1ml/Kg), i.p.

Para estudo do efeito do antagonista de receptores GABA_A sobre a catalepsia, os animais receberam haloperidol (0,5mg/Kg), i.p. e após 10 min foi realizada a microinjeção de BIC (100 ou 150 ng/0,5µl), diretamente no CI. Os animais foram colocados na barra horizontal imediatamente após a injeção de BIC e mediu-se o tempo

de catalepsia.

A catalepsia foi determinada posicionando-se cuidadosamente os animais com as patas anteriores sobre a barra horizontal. O tempo durante o qual o animal se mantinha nessa posição foi registrado até no máximo 10 min, sendo permitidas até no máximo 3 tentativas de reposicionamento do animal na barra. Considerou-se finalizado o tempo de catalepsia quando as patas anteriores do animal tocavam o assoalho.

Foram realizadas 3 medidas de catalepsia durante 10 min cada (nos intervalos 10-20, 30-40, e 50-60 min) no decorrer de 60 min. A catalepsia foi determinada pela soma dos tempos de permanência, em posição anormal em cada intervalo.

3.8. Perfusão

Após o término dos experimentos, os animais foram sacrificados com uma overdose de Cloridrato de Ketamina (300 mg/kg) e Cloridrato de Xilasina (600 mg/kg) em uma relação 1:1 (i.p.). Em seguida foram perfundidos intracardiacamente com solução salina fisiológica seguida por solução de formalina (10%). As cânulas foram retiradas e os encéfalos removidos e colocados em solução de formalina a 10% para posterior análise histológica.

3.9. Histologia

Três dias após a perfusão, os encéfalos foram congelados e foram realizados cortes coronais com espessura de 50 μ m com o auxílio de um micrótomo (Leica, USA). Os sítios de microinjeção das drogas foram identificados de acordo com o Atlas de Paxinos e Watson (2007).

3.10. Análise Estatística

Os tempos de permanência em catalepsia foram representados como a média \pm Erro Padrão Médio (EPM) e foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de análise post hoc student-Newman-Keuls quando necessário. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 – Resultados

Os sítios de microinjeção das drogas encontram-se representados em cortes coronais de diagramas esquemáticos do Atlas de Paxinos e Watson (2007). O número de sítios representados é menor que o número de animais utilizados devido à sobreposição (ver **Fig. 5**).

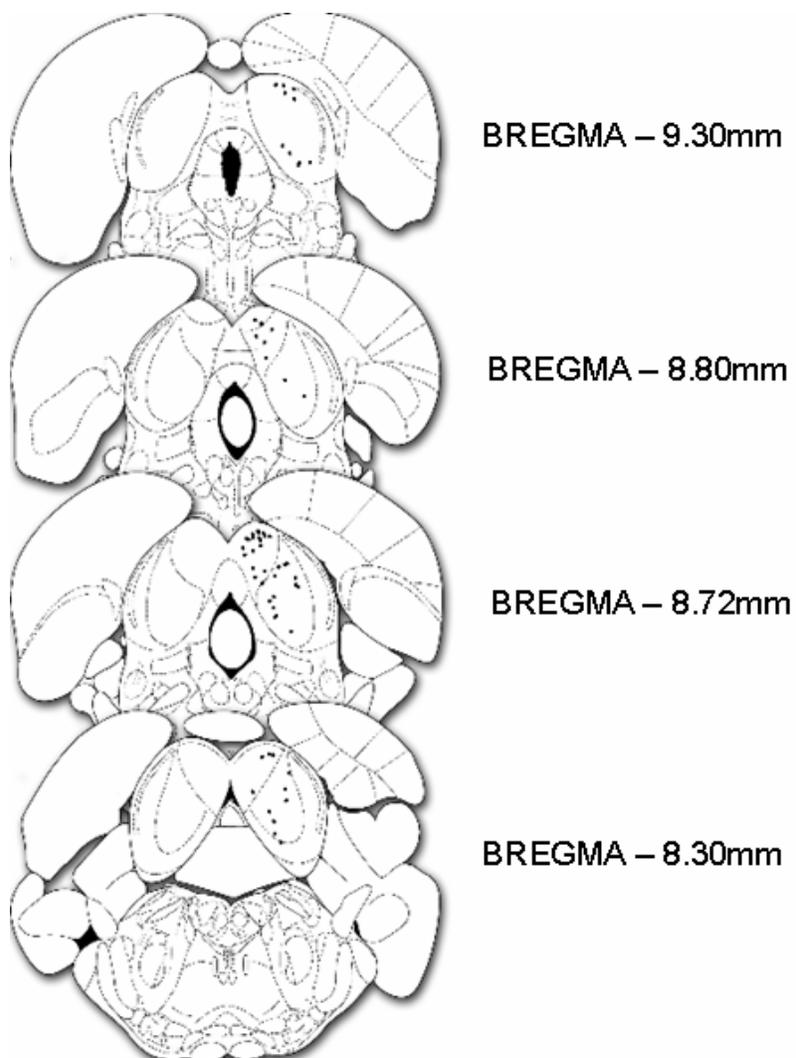


Figura 5. Representação de cortes histológicos do mesencéfalo de rato demonstrando os pontos de microinjeção das drogas no Colículo inferior a partir da ilustração em anagramas do Atlas de Paxinos e Watson (2007).

A **Figura 6** representa os efeitos da microinjeção intracolicular de MDZ sobre a catalepsia induzida pelo haloperidol. Os animais do grupo Sal/Halo apresentaram uma catalepsia significativa quando comparado com os animais do grupo controle (Sal/Sal) ($H=32,017$; $p<0,001$). Entretanto, essa catalepsia foi potencializada pela microinjeção prévia de MDZ diretamente no CI. Os animais que receberam uma microinjeção de MDZ (20nmol/0,5 μ l) diretamente no CI antes da injeção de haloperidol (i.p.) apresentaram maior tempo de catalepsia, apenas no intervalo 50-60min ($p<0,05$). Os animais dos grupos MDZ10/Sal e MDZ20/Sal não foram diferentes dos animais do grupo controle Sal/Sal ($p>0,05$).

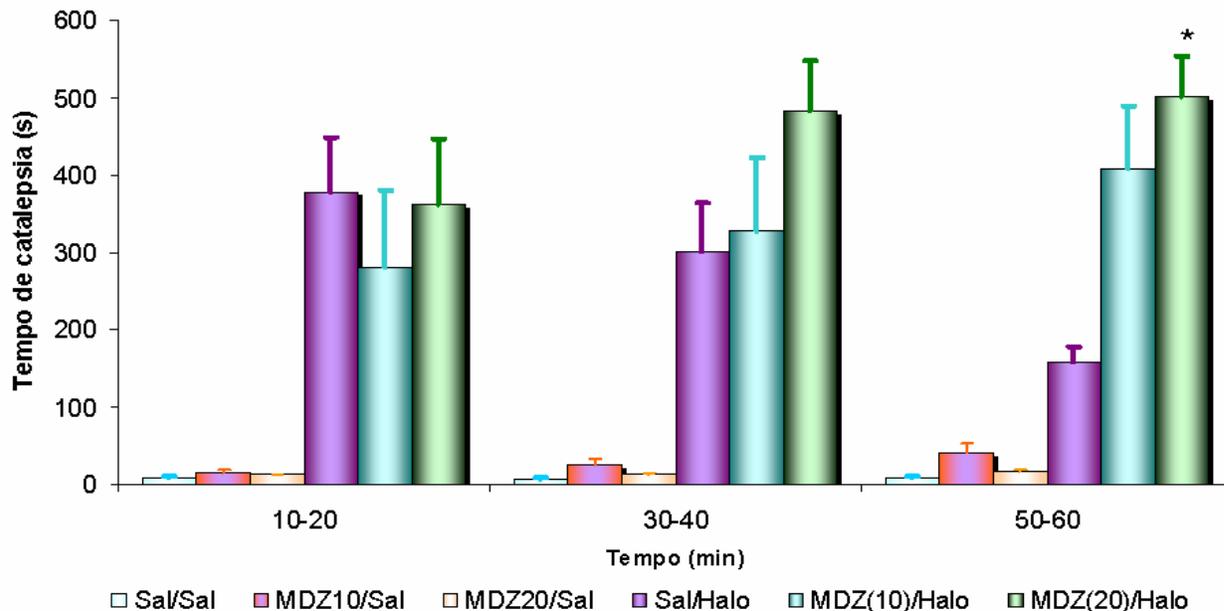


Figura 6: Potencialização do tempo de catalepsia induzida pelo Haloperidol, i.p., após administração de MDZ no CI (10 ou 20 nmol).

Os tempos de permanência em catalepsia foram representados como a média \pm Erro Padrão Médio e foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de análise post hoc student-Newman-Keuls quando necessário.

** $p<0,05$ em relação aos grupos Sal/Sal e Sal/Halo.*

A **figura 7** mostra que a catalepsia induzida pelo haloperidol administrado sistemicamente foi atenuada pela microinjeção de BIC no CI [$H=21,12$, $p<0,001$] no primeiro intervalo de observação (10-20 min). Esse efeito da BIC desapareceu no segundo [$H=17,25$; $p>0,05$] e terceiro [$H=19,66$; $p>0,05$] intervalos. Não foi observado convulsão nos animais que receberam administração intracolicular de BIC no presente estudo. Os animais pertencentes aos grupos BIC100/Sal e BIC150/Sal apresentaram alguma agitação locomotora (dados não mostrados).

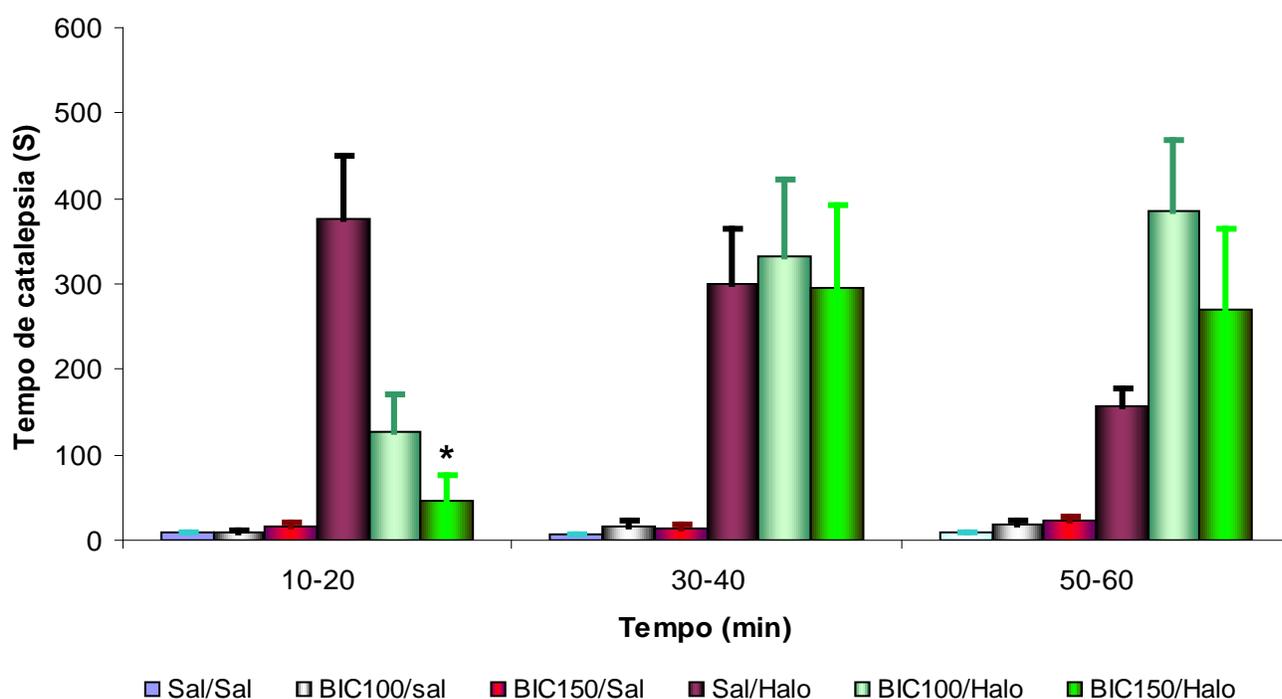


Figura 7. Inibição da catalepsia induzida pelo haloperidol, i.p., após microinjeção de BIC no CI.

Os tempos de permanência em catalepsia foram representados como a média \pm Erro Padrão Médio e foram analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de análise post hoc student-Newman-Keuls quando necessário.

** $p < 0,001$ em relação ao grupo Sal/Halo.*

5- Discussão

A catalepsia tem sido definida como uma falha em corrigir uma postura externamente imposta ao animal. Existem vários procedimentos para induzir catalepsia em ratos e o mais utilizado consiste em colocar o animal com as patas anteriores apoiadas em uma barra horizontal a uma altura de 8 cm e registrar o tempo necessário para corrigir tal postura (Sanberg *et al.*, 1988). No presente trabalho, a catalepsia foi induzida pela administração i.p. de haloperidol, um fármaco antipsicótico, indicado especialmente em estados de agitação psicomotora, alucinações e psicoses maníaco-depressivas (Mason e Granacher, 1980; Carlsson, 1982). Pesquisas em animais utilizando técnicas de lesão (com ácido kaínico ou ácido quinolínico) reforçam a proposição de que os receptores dopaminérgicos no estriado estão implicados na catalepsia induzida pelo haloperidol (Sanberg *et al.*, 1981; Calderon *et al.*, 1988).

Vários estudos demonstraram que a neurotransmissão GABAérgica exerce uma influência inibitória nos terminais dopaminérgicos (Smolders *et al.*, 1996; Glowinski *et al.*, 1988). Dessa forma, drogas que influenciam o sistema GABAérgico podem influenciar a catalepsia induzida pela administração de haloperidol, i.p., uma vez que compostos que mimetizam o GABA podem ser capazes de potencializar essa catalepsia, enquanto antagonistas de receptores GABA como a BIC administrada sistemicamente em doses subconvulsivantes, diminuem significativamente os efeitos catalépticos do haloperidol (Worms *et al.*, 1978). Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que o CI parece exercer alguma participação nesse efeito.

A administração intracolicular de MDZ, um agonista de receptores benzodiazepínicos, potencializou a catalepsia induzida pelo haloperidol, i.p. (Ver **Fig.6**). Esse efeito não pode ser atribuído a uma possível sedação provocada pelo MDZ, uma vez que os animais do grupo controle que receberam a microinjeção de MDZ (10 ou 20nmol) diretamente no CI e salina fisiológica, i.p. não apresentaram sedação. Nesses animais o tempo de permanência na barra horizontal foi igual ao do grupo Sal/Sal. Por outro lado, os animais que receberam a microinjeção de BIC, um antagonista de receptores GABA_A, diretamente no CI, apresentaram uma redução no tempo de catalepsia, quando se utilizou a menor dose, ou um bloqueio total com a maior dose.

Como pode ser observado na **figura 7**, a BIC exerceu um bloqueio da catalepsia somente no primeiro intervalo de tempo pesquisado (10-20min), sendo que nos dois outros intervalos os animais retornavam à catalepsia. Isso se deve provavelmente ao efeito fugaz dessa droga. A dose mais elevada de BIC (150ng/0,5 μ l) provocou certa agitação nos animais, mas não induziu convulsão. É possível que a droga utilizada no presente estudo tenha sofrido alguma alteração uma vez que Cairasco (2002) demonstrou que doses superiores a 80ng/0,2 μ l são potencialmente convulsivantes (Cairasco, 2002). No entanto, apesar disso, esses resultados sugerem que o substrato neural GABAérgico do CI é capaz de interferir na catalepsia induzida pelo haloperidol.

Como descrito no início dessa discussão, a catalepsia induzida pela administração de haloperidol, i.p. é atribuída ao bloqueio de receptores dopaminérgicos do subtipo D2 no estriado. Os nossos resultados sugerem que a potencialização da neurotransmissão GABAérgica no CI, provocada pela microinjeção de MDZ, pode levar a uma maior ação inibitória sobre a neurotransmissão dopaminérgica no estriado através de conexões entre o CI e a SN ou outras estruturas pertencentes ao circuitos motores. Entretanto, o mecanismo específico responsável por essa inibição necessita de maiores investigações.

A participação do CI na catalepsia induzida pelo haloperidol já foi demonstrada em trabalho pioneiro recentemente realizado em nosso laboratório sugerindo o envolvimento do substrato neural glutamatérgico nesse circuito. Esse estudo demonstrou que antagonistas de receptores de glutamato (AP7 e MK-801) administrados diretamente no CI atenuaram a catalepsia induzida pelo haloperidol administrado sistemicamente, enquanto a microinjeção do agonista (NMDA) aumentou o tempo de catalepsia. Esses resultados sugerem que o substrato neural glutamatérgico no CI é capaz de influenciar o estado de imobilidade produzido pelo enfraquecimento da neurotransmissão dopaminérgica nigroestriatal (Melo *et al.*, 2010).

Em condições normais, o sistema dopaminérgico nigroestriatal mantém-se em equilíbrio (Grace, 1991). Células GABAérgicas na SNpr modulam a atividade de células dopaminérgicas na SNpc (Grace e Bunney, 1979, 1985). Neurônios GABAérgicos que se originam no estriado e que terminam na SN exercem uma influência inibitória sobre os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (Bartholini e Stadler, 1975), mostrando,

dessa forma, que neurônios dopaminérgicos parecem ser controlados em parte por neurônios GABAérgicos (Andén e Stock, 1973; Roberts, 1974).

Células estriatais, por sua vez, recebem aferências glutamatérgicas do córtex e tálamo, aferências dopaminérgicas da SNpc (Graybiel, 2005) e são intrinsecamente inervadas por interneurônios GABAérgicos e colinérgicos (Tepper *et al.*, 2004). Noventa e cinco por cento das células estriatais enviam projeções GABAérgicas a partir de neurônios espinhosos médios (Venance e Glowinski, 2003) através de dois caminhos que são: (i) o estriado-palidal (via indireta), que expressa receptores dopaminérgicos do subtipo D2 e inibe o movimento ou (ii) estriado-nigral (via direta) que expressa receptores do subtipo D1 e facilita o movimento (Gerfen *et al.*, 1990). A DP é decorrente da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNpc (Alexi *et al.*, 2000) e essa degeneração provoca um desequilíbrio da atividade inibitória e/ou excitatória do córtex motor, levando a diversos comprometimentos motores, além de resultar em degeneração dos circuitos córtico (fronto)-basais (Braak *et al.*, 1995; Damier *et al.*, 1999; Hirsch *et al.*, 1988; Taylor e Saint-Cyr, 1995). Além disso, ocorre aumento da excitabilidade celular e inibição das aferências dos neurônios espinhais médios estriado-palidais (Filion e Tremblay, 1991; Raz *et al.*, 2000). Esse efeito tem sido associado a mudanças no controle GABAérgico dos neurônios estriatais médios no disparo de potenciais de ação (Mallet *et al.*, 2006).

Cobb e Abercrombie (2002) demonstraram que o bloqueio de receptores GABA_A pela microinjeção de BIC na SN, apesar de induzir aumento da liberação dendrítica de dopamina nessa estrutura, não alterou os efeitos sistêmicos do haloperidol. No que diz respeito ao glutamato, foi demonstrado que o efluxo espontâneo de dopamina não foi significativamente afetado pela aplicação local de antagonistas de glutamato, mas diminuiu significativamente a liberação dendrítica de dopamina induzida pela administração sistêmica de haloperidol. Esses dados sugerem que a liberação de dopamina da SN, quando os circuitos dos NB encontram-se intactos, parece estar submetida a uma forte regulação de aferentes GABAérgicos com pouca ou nenhuma influência da neurotransmissão glutamatérgica. Entretanto, quando a neurotransmissão dopaminérgica dessa circuitaria encontra-se prejudicada pela administração sistêmica de haloperidol, os efeitos excitatórios do glutamato sobre a liberação dendrítica de

dopamina se sobrepõem à inibição tônica exercida pelo GABA e aumentam a liberação de dopamina na SN. Portanto, esses resultados revelam que as aferências GABAérgicas e glutamatérgicas para a SN, exercem papéis distintos sobre a regulação da liberação dendrítica de dopamina nessas duas condições. Esses resultados apontam para a necessidade de maiores investigações sobre o verdadeiro substrato anatômico envolvido nessa liberação dopaminérgica, no sentido de elucidar seu papel em condições normais e patológicas. Além disso, a partir das evidências do presente trabalho, os resultados apontam para o envolvimento do CI nesse processo.

O CI recebe aferências GABAérgicas vindas da SNpr, que por sua vez, conecta-se reciprocamente ao neocórtex (Castelan-Baldan *et al.*, 2006). Há evidências também de que existem conexões não-dopaminérgicas, vindas da SNpl, direcionadas ao CI (Yasui *et al.*, 1991; Moriizumi e Hattori, 1991). Por outro lado, também existem evidências da presença de conexões recíprocas entre o globo pálido caudal, o *brachium*, núcleos externo e dorsal do CI (Shinonaga *et al.*, 1992; Yasui *et al.*, 1990; Moriizumi e Hattori, 1991; Shammah-Lagnado *et al.*, 1996). Como já foi demonstrada a presença de conexões GABAérgicas entre o CI e o GP (Shinonaga *et al.*, 1992; Yasui *et al.*, 1990; Moriizumi e Hattori, 1991; Shammah-Lagnado *et al.*, 1996), é possível que a potencialização da neurotransmissão GABAérgica, através da administração intracórtex de MDZ, influencie no controle de movimentos, uma vez que o GP envia projeções GABAérgicas para o tálamo e NST.

Os resultados obtidos no presente estudo trazem novas informações sugerindo que o substrato neural GABAérgico, no CI, modula a atividade motora, provavelmente influenciando a neurotransmissão dopaminérgica. A **Figura 8** representa algumas conexões que podem ajudar a compreender como se dá essa modulação.

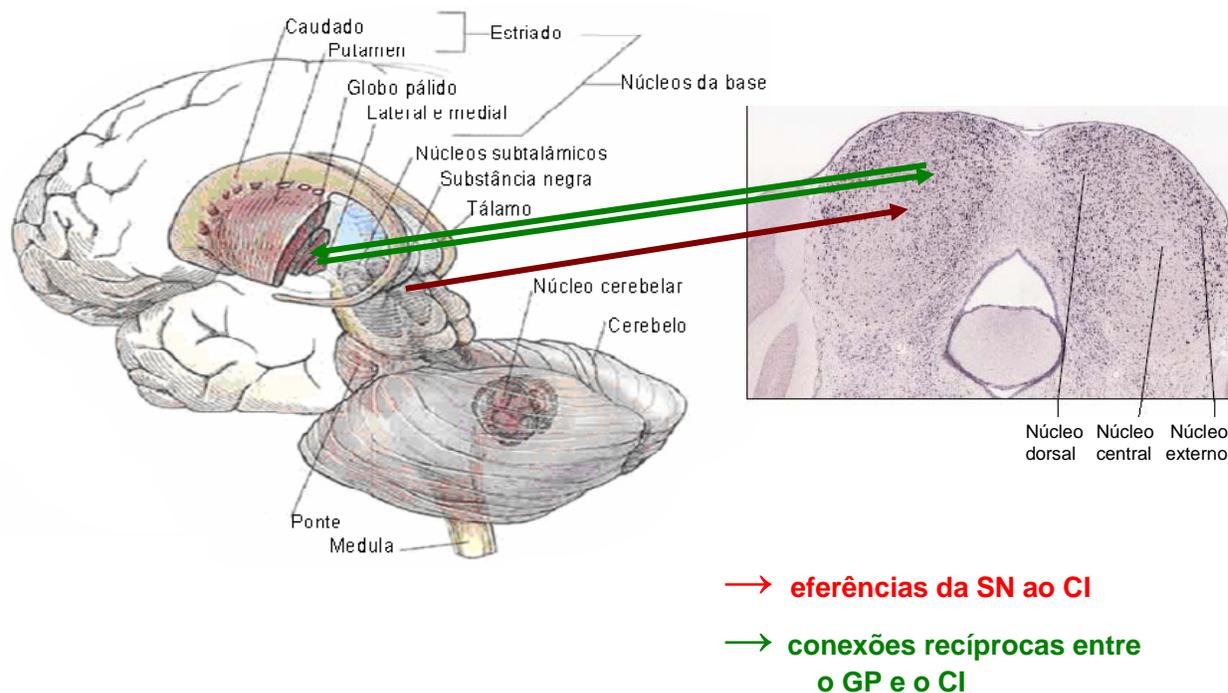


Figura 8: Representação esquemática de eferências da SNpr ao CI segundo Castellan-Baldan et al. (2006) e de conexões recíprocas entre o GP e o CI segundo Shinonaga et al. (1992); Yasui et al. (1990); Morrizumi e Hattori (1991); Shammah-Lagnado et al. (1996).

O CI pertence ao SCA, que é composto também pelo hipotálamo medial, a amígdala e a SCP (Brandão et al., 2003). Há evidências do envolvimento do núcleo central do CI na elaboração de comportamentos aversivos (Brandão et al., 1988, Silveira et al., 1993) envolvendo conexões dopaminérgicas (Cuadra et al., 2000) entre o núcleo central do CI e o córtex pré-frontal através do núcleo geniculado medial, amígdala e tálamo dorsomedial (Brodal, 1992; Fuster, 1989). Projeções dessas estruturas telencefálicas podem modular neurônios em estruturas do tronco encefálico (Koch, 1999) e podem ter um papel importante na modulação do componente emocional de respostas motoras. Nesse sentido, é possível considerar que a bradicinesia observada em portadores de DP pode ser dependente do estado emocional do paciente. Na verdade, há relatos de que pacientes com imobilidade

podem fazer movimentos rápidos como pegar uma bola ou ser capazes de se movimentar rapidamente se alguém grita "Fogo!" (Jankovic, 2008). Esse fenômeno (cinesia paradoxal) sugere que pacientes com DP possuem alguns circuitos motores intactos, mas existe uma dificuldade em acessá-los sem estímulos externos. Dessa forma, a estimulação sensorial visual ou auditiva poderia ativar esses circuitos motores (Matsui *et al.*, 2006; Baker *et al.*, 2007; Willems *et al.*, 2007; Arias e Cudeiro, 2008; Jankovic, 2008; Clark *et al.*, 2009).

É possível que o CI desempenhe um papel na integração sensório-motora como acima descrita e que mecanismos mediados pelo GABA estejam envolvidos, uma vez que a potencialização da neurotransmissão GABAérgica no CI, resulta em uma potencialização da catalepsia. Dessa maneira, é provável que o CI estabeleça conexões com os NB, especialmente através de vias GABAérgicas direcionadas para o GP e a SN. Essa evidência é suportada por trabalho recente realizado por Clark *et al.* (2009), demonstrando que estímulos sonoros induzem o endireitamento da postura em ratos em catalepsia. Os sinais sonoros induziriam a ativação do sistema motor através de conexões intrínsecas sensíveis à estimulação externa (Ver **Fig. 9**). Estímulos acústicos podem desencadear comportamentos motores antecipatórios através da modulação dedicada à ativação auditiva de comportamentos (Anderson *et al.*, 2006; Mooney *et al.*, 2003). Sendo assim, o esclarecimento dos mecanismos que envolvem o CI e suas conexões com os sistemas motores pode contribuir de maneira importante para a compreensão e o tratamento da DP em humanos.

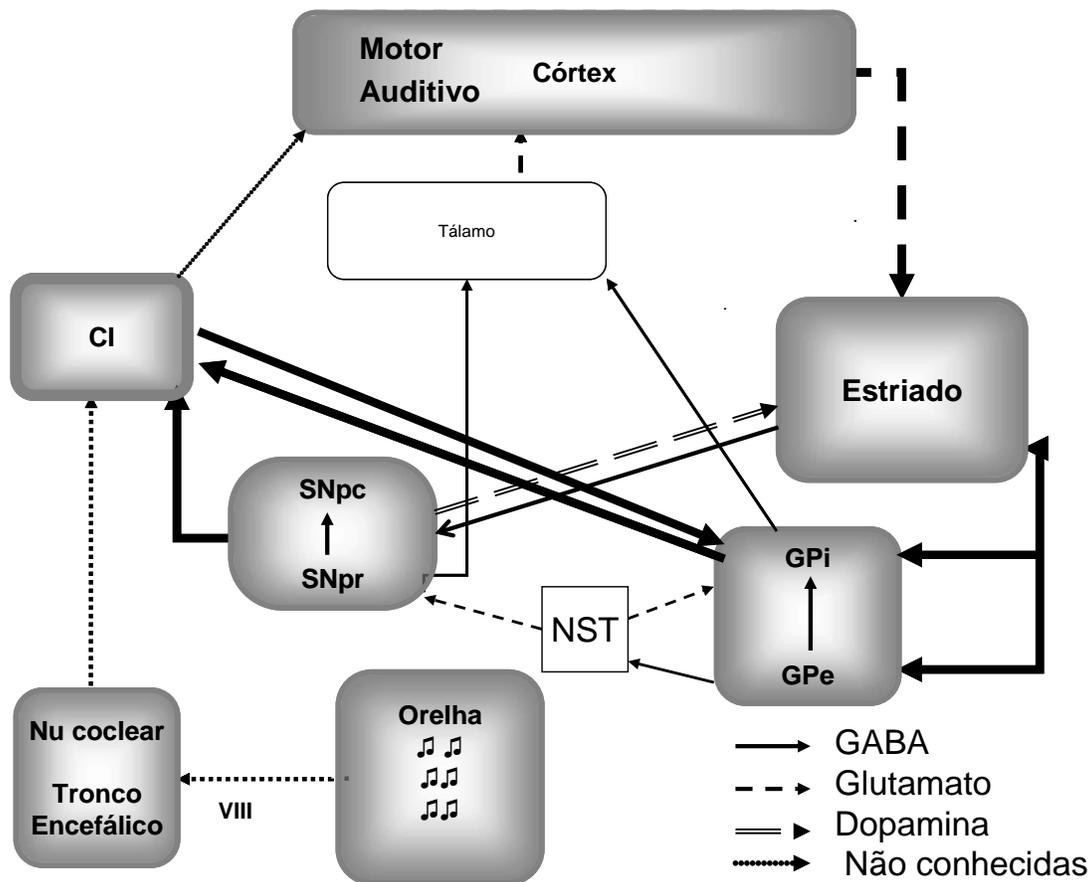


Figura 9: Representação esquemática das possíveis relações entre o sistema auditivo e motor, passando pelo CI. Destacam-se as conexões GABAérgicas entre o CI e o GPi e a SNpr. Abreviações: CI= colículo inferior; Nu Coclear= núcleo coclear; SNpc e SNpr= substância negra parte compacta e parte reticulada respectivamente; GPi e GPe= globo pálido interno e externo respectivamente; NST= núcleo subtalâmico; VIII= oitavo par craniano.

Há evidências de que o córtex auditivo envia eferências para o putâmen e o núcleo caudado em gatos (Reale e Imig, 1983) e estudos da atividade de células individuais indicam que neurônios estriatais podem representar uma via de entrada do sistema auditivo para os NB (Sedwick e Willims, 1967). Em estudo realizado por Schneider (1991), utilizando-se estimulação sensorial periférica em gatos expostos ao MPTP, observou-se que a resposta sensorial auditiva dos neurônios estriatais, especialmente no núcleo caudado, diminuía após a aplicação do MPTP. Neurônios no estriado (Hikosaka *et al.*, 1989), bem como na SNpr e no GP (ambas as áreas recebem aferências do estriado) têm sido associados com funções auditivas espaciais (Gardiner e Kitai, 1992; Hikosaka e Wurtz, 1983; Joseph e Boussaoud, 1985; Schultz, 1986).

Assim, a existência de projeções da SNpr, SNpl e do GP para o CI sugere um potencial papel dessas estruturas pertencentes aos NB nas funções auditivas (Moriizumi e Hattori, 1991; Olazabal e Moore, 1989; Shammah-Lagnado *et al.*, 1996; Tokunaga *et al.*, 1984; Winer *et al.*, 2002). Em um estudo utilizando corujas, Cohen e Knudsen (1994) reforçam essa suposição e demonstram que a seletividade espacial dos neurônios auditivos do estriado é homóloga àquela encontrada em mamíferos e foi comparável à observada em áreas sabidamente envolvidas no processamento de informações auditivas espaciais como o núcleo externo do CI e o CS (Knudsen, 1982; Knudsen e Konishi, 1978).

Em conclusão, é razoável supor que o sistema nigroestriatal desempenhe um importante papel na percepção dos estímulos auditivos e que ocorra um distúrbio de localização espacial auditiva nos portadores de DP (Lewald *et al.*, 2004). Considerando que a catalepsia, desencadeada pela administração de haloperidol, i.p., resulta da inibição de circuitos dopaminérgicos estriatais (Koffer *et al.*, 1978; Sanberg *et al.*, 1988), a potencialização da catalepsia, observada após a administração intracolicular de MDZ, poderia ser explicada pela presença de conexões anatômicas entre o CI e a SN (Olazabal e Moore, 1989) e por conexões recíprocas entre o globo pálido caudal, o *brachium* e núcleos externo e dorsal do CI (Shinonaga *et al.*, 1992; Yasui *et al.*, 1990; Moriizumi and Hattori, 1991; Shammah-Lagnado *et al.*, 1996).

Os resultados obtidos no presente estudo trazem novas informações sugerindo que mecanismos GABAérgicos no CI podem exercer um papel modulatório em circuitos motores. Esses resultados são fortalecidos pelas evidências (i) do envolvimento do circuito nigroestriatal no processamento de informações auditivas; (ii) da presença de um prejuízo desse processamento na DP (Lewald *et al.*, 2004); (iii) que o CI é reconhecidamente uma estrutura relevante no processamento destas mesmas informações (Knudsen, 1982; Knudsen e Konishi, 1978) e (iv) da existência de conexões entre o CI e duas estruturas motoras importantes como a SN e o GP.

A intensificação da neurotransmissão GABAérgica, obtida com a microinjeção de MDZ no CI, resultando em aumento da catalepsia, sugere fortemente que a relação entre o CI e o sistema motor deve ser melhor investigada. Tais proposições podem contribuir para a elucidação dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DP.

6- Conclusão

Os resultados obtidos no presente trabalho mostram que:

A catalepsia induzida em ratos, pela administração de haloperidol, i.p., foi potencializada pela microinjeção de MDZ, no CI.

A BIC, quando administrada no CI, em doses subconvulsivantes, foi capaz de reduzir o tempo de catalepsia nos animais.

Concluimos então, que o CI é uma estrutura que parece estar envolvida não somente nas funções auditivas e aversivas, mas também pode estar de alguma maneira interligada aos sistemas motores, especialmente aos núcleos da base exercendo alguma modulação sobre o seu funcionamento.

7- Referências bibliográficas

- Agid, Y., Javoy-Agid, F. Peptides and Parkinson's disease. **Trends Neurosci**, 8:30-35, 1985.
- Albin, R.L., Young, A.B. Penney, J.B. The Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. **Trends in Neurosci**, 12:366-375, 1989.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. **Trends Neurosci**, 13:266–271, 1990.
- Alexi, T., Borlongan, C.V., Faull, R.L., Williams, C.E., Clark, R.G., Gluckman, P.D., Hughes, P.E. Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. **Prog Neurobiol**, 60:409–470, 2000.
- Andén, N.F., Stock, G. Inhibitory effect of gammahydroxybutyric acid and gammahydroxybutyric acido on the dopamine cells in the substantia nigra. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol**, 279:89-92, 1973.
- Anderson, T.R., Hu, B., Iremonger, K., Kiss, Z.H.T. Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest. **The Journal of Neurosci**, 26(3):841–50, 2006
- Aparicio, P., Diedrichsen, J., Ivry, R.B. Effects of focal basal ganglia lesions on timing and force control. **Brain Cogn**, 58:62-74, 2005.
- Arias, P., Cudeiro, J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. **Exp. Brain Res**, 186:589–601, 2008.
- Baker, K., Rochester, L., Nieuwboer, A. The immediate effect of attentional, auditory, and a combined cue strategy on gait during single and dual tasks in Parkinson's disease. **Arch. Phys. Med. Rehabil**, 88:1593–1600, 2007.
- Balsara, J.J., Jadhav, J.H. and Chandorkar, A.G. Effect of intraperitoneally administered GABA on haloperidol-induced catalepsy in rat. **Psychopharmacology**,; 68:105-107, 1980.
- Bartholini, G., Stadler, H.: Cholinergic and GABA-ergic influences on the dopamine turnover in extrapyramidal system. Regulation of catecholamine turnover, Almgreen, O., Carlsson, A., Engel J. eds. **In: Chemical tools in catecholamine research**, 2:235-241, 1975.
- Bolam, J.P., Smith, Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. **Brain Res**, 529:57–78, 1990.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A., Bevan, M.D. Synaptic organisation of the basal ganglia. **J Anat**, 196:527–542, 2000.

Braak H., Braak, E., Yilmazer, D., Schultz, C., De Vos, R.A.I., Jansen, E.N.H. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease, **J. Neural Transm Suppl**, 46:15-31; 1995,

Brandao, M.L., Tomaz, P.C., Leão Borges, N.C., Bagri, A. Defense reaction induced by microinjections of bicuculline into the inferior colliculus. **Physiol Behav**, 44:361- 365, 1988.

Brandão, M.L., Melo, L.L., Cardoso, S.H. Mechanisms of defense in the inferior colliculus. **Behav Brain Res**, 58: 49-55, 1993.

Brandão, M.L., Melo, L.L., Cardoso, S.H., Motta, V., Coimbra, N.C. The neural substrate of defensive behavior in the midbrain tectum. **Neurosci Biobehav Rev**, 107:135-139, 1994.

Brandão, M.L., Troncoso, A.C., Souza Silva, M.A., Huston, J.P., The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. **Eur J Pharmacol**, 463(1-3):225-33, 2003.

Brodal, P. The central nervous system: structure and function. Oxford University Press, New York, 1992, p.144.

Brooks, D.J. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. **J Neurol Sci**, 128:1-13, 1995.

Cairasco, N.G. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. **Hearing Research**, 168: 208-222, 2002.

Calabresi, P., Pisani, A., Centonze, D., Bernardi, G., Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamine and glutamate in striatum. **Neurosci Biobehav Rev** 21(4):519-523, 1997.

Calderón, S.F., Sanberg, P.R., Norman, A.B. Quinolinic acid lesions of rat striatum abolish D1 and D2-dopamine receptor-mediated catalepsy. **Brain Res** 450:403-407, 1988.

Campbell, A., Baldessarini, R.J. Circadian changes in behavioural effects of haloperidol in rats. **Psychopharmacology**, 77:150-155, 1982.

Cardoso, S.H., Coimbra, N.C., Brandão, M.L. Defensive reactions evoked by activation of NMDA receptors in distinct sites of the inferior colliculus. **Behav Brain Res**, 29;63(1):17-24, 1994.

Carey, C.L., Webster, D.B. Ascending and Descending Projections of the Inferior Colliculus in the Kangaroo Rat (*Dipodomys merriami*). **Brain Behav Evolution**, 4(6):401-12, 1971.

Carlson, A. Mecanismos de acción de los neurolépticos. En M.A. Lipton, A. Dismascio y K.F. Killam (eds): **Psicofarmacología, Espaxs**, Barcelona, 1185-1200, 1982.

Carlsson, A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, 1:179-186, 1988.

Carlsson, M., Carlsson, A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia- implications for schizophrenia and Parkinson's disease, **trends Neurosci** 13:272, 1990.

Casseday, J.H., Covey, E. A neuroethological Theory of the Operation of the Inferior Colliculus. **Brain Behav Evol**, 47:311-336, 1996.

Castellan-Baldan, L., Coimbra, N.C. Neurofunctional study of the GABAergic nigro-tectal pathway influence on the defensive behavior elicited by stimulation of the inferior colliculus. **Revista de Etologia** (Abstr.), 5:142-143, 2003.

Castellan-Baldan, L., Kawasaki, M.C., Ribeiro, S.J., Calvo, F., Corrêa, V.M.A., Coimbra, N.C. Topographic and functional neuroanatomical study of GABAergic disinhibitory striatum-nigral inputs and inhibitory nigrocollicular pathways: Neural hodology recruiting the substantia nigra, pars reticulata, for the modulation of the neural activity in the inferior colliculus involved with panic-like emotions. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, 32:1-27, 2006.

Chevalier, G., Vacher, S., Deniau, J.M. Inhibitory nigral influence on tectospinal neurons: a possible implication of basal ganglia in orienting behavior. **Exp Brain Res**, 53:320-326, 1984.

Chevalier, G., Vacher, S., Deniau, J.M., Desban, M. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tectospinal/tectodiencephalic neurons. **Brain Res**, 334:215-226, 1985.

Chomiak, T., Peters, S., Hu, B. Functional architecture and spike timing properties of corticofugal projections from rat ventral temporal cortex. **J Neurophysiol**, 100:327-35, 2008.

Clark, C.A.M., Sacrey, L.A.R., Whishaw, I.Q. Righting elicited by novel or familiar auditory or vestibular stimulation in the haloperidol-treated rat: Rat posturography as a model to study anticipatory motor control. **Journal of Neuroscience Methods**, 182:266-271, 2009.

Cobb, W.S., Abercrombie, E.D. Distinct Roles for Nigral GABA and Glutamate Receptors in the Regulation of Dendritic Dopamine Release under Normal Conditions and in Response to Systemic Haloperidol. **J. Neurosci**, 22(4):1407-1413, 2002.

Cohen, Y.E., Knudsen, E.I. Auditory tuning for spatial cues in the barn owl basal ganglia. **J Neurophysiol**, 72:285-298, 1994.

Covey, E., Hall, W.C., Kobler, J.B. Subcortical connections of the superior colliculus in the mustache bat, *Pteronotus parnellii*. **J Comp Neurol**, 263:179-197, 1987.

Cuadra, G., Zurita, A., Macedo, C.E., Molina, V.A., Brandão, M.L. Electrical stimulation of the midbrain tectum enhances dopamine release in the frontal cortex. **Brain Res Bull**, 52:449 413–418, 2000.

Damier, P., Hirsch, E.C., Agid, Y., Graybiel, A.M. The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease, **Brain**, 122:1437– 1448, 1999.

Danysz, W., Parsons, C. G. "N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications," **Pharmacol Rev**, 50:597-664, 1998.

Del Olmo, M.F., Arias, P., Furio, M.C., Pozo, M.A., Cudeiro, J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian Patients-a combined motor and [18F]-FDG PET study. **Parkinsonism Relat Disord**, 12(3):155–64, 2006.

DeLong, M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends Neurosci**, 13:281-285, 1990.

Di Chiara, G., Morelli, M. Porceddu, M.L., Gessa, G.L. Role of thalamic GABA in motor functions: catalepsy and ipsiversive turning after intrathalamic muscimol. **Neuroscience**, 4: 1453-65, 1979.

Di Chiara G., Porceddu, M.L., Imperato, A., Morelli, M. Role of GABA Neurons in the expression of striatal motor functions. **Adv Biochem Psychopharmacol**, 30:129-63, 1981.

Ellenborek, B., Schwarz, M., Sontag, K., Cools, A. The Role of the colliculus superior in the expression of muscular rigidity. **European Journal of Pharmacology**, 104:117-123, 1984.

Elliott, P.J., Close, S.P., Walsh, D.M., Hayes, A.G., Mariott, S. Neuroleptic-induced catalepsy as a model of Parkinson's disease II. Effect of glutamate antagonists. **J Neurol Transm (section P-D)**, 2:91-100, 1990.

Faull, R.L.M., Mehler, W.R. The cells of origin of nigrotectal, nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. **Neuroscience**, 3:989–1002, 1978.

Feger, J., Crossman, A.R. Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescent double-labelling study. **Neurosci Lett**, 49:7–12, 1984.

Fernandez, A., De Ceballos, M.L., Rose, S., Jenner, P., Marsden, C.D. Alterations in peptide levels in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. **Brain**,

119:823-830, 1996.

Filion, M., Tremblay, L. Abnormal spontaneous activity of the globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced Parkinsonism. **Brain Res**, 547:142–151, 1991.

Fuster, J.M. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. **Raven Press**, New York, 1989.

Gardiner, T.W., Kitai, S.T. Single-unit activity in the globus pallidus and neostriatum of the rat during performance of a trained head movement. **Exp Brain Res**, 88: 517– 530, 1992.

Gerfen, C.R., Engber, T.M., Mahan, L.C., Susel, Z., Chase, T.N., Monsma Jr, F.J., Sibley, D.R. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. **Science**, 250:1429 –1432, 1990.

Gerfen, C.R., Wilson, C.J. The Basal ganglia. Integrated Systems of the CNS, part III. (eds. Swanson, L.W., Bjorklund, A., Hokfelt, T. **Handbook of Chemical Neuroanatomy**, 371-468, 1996.

Glowinski, J., Chéramy, A., Romo, R., Barbeito, L. Presynaptic regulation of dopaminergic transmission in the striatum. **Cell Mol Neurobiol**, 8:7-17, 1988.

Grace, A.A., Bunney, B.S. Paradoxical GABA excitation of nigral dopaminergic cells: indirect mediation through reticulata inhibitory neurons. **Eur J Pharmacol**, 59:211-218, 1979.

Grace, A.A., Bunney, B.S. Opposing effects of striatonigral feedback pathways on midbrain dopamine cell activity. **Brain Res**, 333:271-284, 1985.

Grace, A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. **Neuroscience**, 41:1-24, 1991.

Graybiel, A.M. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. **Curr Opin Neurobiol**, 15:638–644, 2005.

Greenamyre, J.T., O'Brien, C.F. N-Methyl-d-Aspartate Antagonists in the Treatment of Parkinson's Disease. **Arch Neurol**, 48(9):977, 1991.

Greenamyre, J.T., Porter, R.H.P. Anatomy and physiology of glutamate in CNS. **Neurology**, 44(8):7-13, 1994.

Grofová, I., Ottersen, O.P., Rinvik, E. Mesencephalic and diencephalic afferents to the superior colliculus and periaqueductal gray substance demonstrated by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. **Brain Res**, 146:205–220, 1978.

Heimer, L., Zahm, D.S., Alheid, G.F. Basal ganglia. In Paxinos, G.(ed): The Rat Nervous

System. **Academic Press**, San Diego, 1995, pp. 579-628.

Henkel, C.K., Edwards, S.B. The Superior colliculus control of pinna movements in the cat: Possible anatomical connections. **J Comp Neurol**, 182:763-776, 1978.

Hikosaka, O., Wurtz, R.H. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata: I. Relation of visual and auditory responses to saccades. **J Neurophysiol**, 49:1230-1253, 1983.

Hikosaka, O., Sakamoto, M., Usui, S. Functional properties of monkey caudate neurons: II. Visual and auditory responses. **J Neurophysiol**, 61:799– 813, 1989.

Hirsch E.C., Graybiel, A.M., Agid, Y.A. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. **Nature**, 334:345–348, 1988.

Hornykiewicz, O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. **Neurology**, 51(2):2-9, 1998.

Hornykiewicz, O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia – normal and in Parkinson's disease. **J Chem Neuroanat**, 22:3-12, 2001.

Hu, B. Functional organization of lemniscal and nonlemniscal auditory thalamus. **Exp Brain Res**, 153(4):543-9, 2003.

Iwata, J., Chida, K., Ledoux, J.E. Cardiovascular responses elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but not anaesthetized rats resemble conditioned emotional responses. **Brain Res**, 418:183-188, 1987.

Jackson, A., Crossman, A.R. Subthalamic nucleus efferent projection to the cerebral cortex. **Neuroscience**, 6(11):2367-2377, 1981.

Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 79:368–376, 2008.

Jayaraman, A., Batton III, R.R., Carpenter, M.B. Nigrotectal projections in the monkey: an autoradiographic study. **Brain Res**, 135:147–152, 1977.

Jay, M.F., Sparks, D.L. Sensorimotor integration in the primate superior colliculus. II. Coordinates of auditory signals. **J Neurophysiol**, 57:35-55, 1987.

Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D., Lees, A.J., Frackowiak, R.S.J., Passingham R.E. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. **Ann Neurol**, 32(6):749–57, 2004.

Joel, D. Weiner, I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. **Neuroscience**, 63:363-379, 1994.

Joseph, J.P., Boussaoud, D. Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements: I. Neural activity. **Exp Brain Res**, 57:286–296, 1985.

Kish, S.J., Rajput, A., Gilbert, J., Rozdilsky, B., Chang, L.J., Shannak, K., Hornykiewicz, O. Elevated γ -aminobutyric acid level in striatal but not extrastriatal brain regions in Parkinson's disease: correlation with striatal dopamine loss. **Ann Neurol**, 20:26-31, 1986.

Klockgether, T., Schwarz, M. Turski, L., Sontag, K.H. The Rat Ventromedial Thalamic Nucleus and Motor Control: Role of V-Methyl-D-aspartate-Mediated Excitation, GABAergic Inhibition, and Muscarinic Transmission. **J Neurosci**, 6(6):1702-1711, 1986.

Knudsen, E.I., Konishi, M. A neural map of auditory space in the owl. **Science**, 200:795–797, 1978.

Knudsen, E.I., Auditory and visual maps of space in the optic tectum of the owl. **J Neurosci**, 2:1177-1194, 1982.

Knudsen, E.I., Tectum during a Sensitive Period in the Barn Owl. **J Neurosci**, 5(11): 3094-3109, 1985.

Koch, M. The neurobiology of startle. **Prog Neurobiol**, 59:107–128, 1999.

Koffer, K.B., Berney, S., Hornykiewicz, O. The role of the corpus striatum in neuroleptic – and narcotic- induced catalepsy. **Eur J Pharmacol**, 47:81-86, 1978.

Krebs, M.O., Gauchy, C., Desban, M., Glowinski, J., Kemel, M.L. Role of dynorphin and GABA in the inhibitory regulation of NMDA induced dopamine release in striosome and matrix-enriched areas of the rat striatum. **J Neurosci**, 14:2435-2443, 1994.

Kudo, M., Niimi, K. Ascending projections of the inferior colliculus in the cat: an autoradiographic study. **J Comp Neurol**, 191:545-546, 1980.

Lappalainen, J., Hietala, J., Syvalahti, E. Differential tolerance to cataleptic effects of SCH 23390 and haloperidol after repeated administration. **Psychopharmacology**, 98 (4):472-475, 1989.

Ledoux, J.E., Iwata, J., Pearl, D., Reis, D.J. Disruption of auditory but not visual learning by destruction of intrinsic neurons in the medial geniculate body of the rat. **Brain Res**, 371:395-399, 1986.

Lent, R. **Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos fundamentais de neurociências**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2005, p.393.

Lewald, J., Schirm, S.N., Schwarz, M. Sound lateralization in Parkinson's disease. **Brain Res Cogn Brain Res**, 21:335–341, 2004.

Mallet, N., Ballion, B., Le Moine, C., Gonon, F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. **J Neurosci**, 26:3875–3884, 2006.

Maisonnete, S.S., Kawasaki, N.C., Coimbra, N.C. Brandão, M.L. Effects of lesions of amgdaloid nuclei and nigra on aversive responses induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. **Brain Res Bulletin**, 40(2):93-98,1996.

Masino, T., Knudson, E.I. Orienting Head Movements Resulting from Electrical Microstimulation of the Brainstem Tegmentum in the Barn Owl. **J Neurosci**, 13:351-370, 1993.

Mason, A.S., Granacher, R.P. Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy. New York: Brunner/Maze, 1980.

Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Hara, N., Komatsu, K., Kubori, T., Udaka, F., Hypoperfusion of the auditory and prefrontal cortices in Parkinsonian patients with verbal hallucinations. **Mov Disord**, 21:2165–2169, 2006.

McBride, R.L., Larsen, K.D. Projections of the feline globus pallidus. **Brain Res**, 189:3-14, 1980.

Mele, A., Thomas, D.N., Pent, A. Different neural mechanisms underlie dizocilpine maleate and dopamine agonist-induced locomotor activity. **Neuroscience**, 82:43-58, 1998.

Melo, L.L, Cardoso S.H., Brandão, M.L., Antiaversive action of benzodiazepines on escape behavior induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. **Physiol Behav**, 51(3):557-62, 1992.

Melo, L.L., Santos, P., Medeiros, P., Mello, R.O., Ferrari, E.A., Brandão, M.L., Maisonnete, S.S., Francisco, A., Coimbra, N.C. Glutamatergic neurotransmission mediated by NMDA receptors in the inferior colliculus can modulate haloperidol-induced catalepsy. **Brain Res**, 1349:41-47, 2010.

Mello, L.E., Villares, J. Neuroanatomy of the basal ganglia. **Psychiatr Clin North Am**, 20:691-704, 1997.

Mink, J.W. Basal ganglia. In: Zigmond, M.J. Bloom, F.E, Landis, S.C., Roberts, J.L., Squire, L.R., editors. **Fundamental neuroscience**, Academic Press, San Diego p. 951-72. 1999.

- Moghaddam, B., Bolinao, M.L. Glutamatergic antagonists attenuate ability of dopamine uptake blockers to increase extracellular levels of dopamine: Implications for tonic influence of glutamate on dopamine release. **Synapse**, 18(4):337-342, 1994.
- Mooney, D.M., Zhang, L., Basile, C., Senarotov, V.V., Ngsee, J., Omar, A., Hu, B. Distinct forms of cholinergic modulation in parallel sensory pathways. **PNAS**, 101(1):320-4, 2003.
- Moore, R.Y. Organization of midbrain dopamine systems and the pathophysiology of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, 9(2):65-71, 2003.
- Moriizumi, T., Nakamura, Y., Tokuno, H., Kitao, Y., Kudo, M. Topographic Projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculo-pontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projections. **Exp Brain Res**, 71(2):298-306, 1988.
- Moriizumi, T. Hattori, T. Pallidotectal projection to the inferior colliculus of the rat. **Exp Brain Res**, 87:223-226, 1991.
- Nisbet, A.P., Foster, O.J.F., Kingsbury, A., Eve, D.J., Daniel, S.E., Marsden, C.D., Lees, A.J. Pre-proenkephalin and pre-proenkephalin messenger RNA expression in normal human basal ganglia and in Parkinson's disease. **Neuroscience**, 66:361-376, 1995.
- Nobre, M.J., Lopes, M.G., Brandão, M.L. Defense reaction mediated by NMDA mechanisms in the inferior colliculus is modulated by GABAergic nigro-collicular pathways. **Brain Res**, 999:124-131, 2004.
- Olazábal, U.E., Moore, J.K. Nigrotectal projection to the inferior colliculus: horseradish peroxidase transport and tyrosine hydroxylase. Immuno-histochemical studies in rats, cats and bats. **J Comp Neurol**, 282:98-118, 1989.
- Oliver, D.L., Morest, K. The central nucleus of inferior colliculus in the cat. **J Comp Neurol**, 222:237-264, 1984.
- Ossowska, K. "The role of excitatory amino acids in experimental models of Parkinson's disease". **J Neural Transm (section P-D)**, 8(2):39-71, 1994.
- Parent, A. Extrinsic connections of the basal ganglia. **Trends Neurosci**, 13:254-258, 1990.
- Parent, A., Hazrati, L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. **Brain Res Rev**, 20:91-127, 1995a.
- Parent, A., Hazrati, L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. **Brain Res Rev**, 20:128-154, 1995b.

Parsons, C.G., Danysz, W., Quack, G. Glutamate in CNS disorders as target for drug development: an update. **Drugs News & Perspect** 11(9):523-569, 1998.

Parsons, C.D., Danysz, W., Quack, G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. **Neuropharmacol**, 38(6):735-767, 1999.

Paxinos, G., Watson, C. The rat Brain in stereotaxic coordinates. **Academic Press**, New York, 2007.

Pieper, F., Jurgens, U. Neuronal activity in the inferior colliculus and bordering structures during vocalization in the squirrel monkey. **Brain Res**, 979:153–164, 2003.

Raz, A., Vaadia, E., Bergman, H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. **J Neurosci**, 20:8559–8571, 2000.

Reale, R.A., Imig, T.J. Auditory cortical field projections to the basal ganglia of the cat. **Neuroscience**, 8:67–86, 1983.

Redgrave, P. Basal ganglia. **Scholarpedia**, 2(6):1825; 2007.[acesso em 15/06/2010]. Disponível em: <http://www.scholarpedia.org/article/Basal_ganglia>.

Ribak, C.E., Roberts, R.C. The ultrastructure of the central nucleus of the inferior colliculus of the Sprague-Dawley rat. **J. Neurocytol**, 15:421-456, 1986.

Roberts, L. A model of the vertebrate nervous system based on distribution: a key role of the GABA system. In Neurohumoral coding of brain function. **Myers R. D. ed.**, 1974, pp.419-449.

Roberts, R.C., Riback, C.E. GABAergic neurons and axon terminals in the brainstem auditory nuclei of the gerbil. **J Comp Neurol**, 258:267-280, 1987.

Robinson, C.A. The role of anatomical pathology in understanding human movement disorders. **Parkinsonism Relat Disord**, 8(6):439-48, 2002.

Rockel, A.J. Jones, E.G. The neuronal organization of the inferior colliculus of the adult cat (I). The central nucleus. **J Comp Neurol**, 147:11-60, 1973.

Rukoyatkina, N.I., Gorbunova, L.V., Gmiro, V.E., Lukomskaya, N. Ya. The Ability of New Non-Competitive Glutamate Receptor Blockers to Weaken Motor Disorders in Animals. **Neuroscience and Behavioral Physiology**; 33 (3):273-278, 2003.

Saint Clair, R.N., Rodriguez, W.E., Joshua, I. The Basal Ganglia and the Serial Order of Communicative Signs. **University of Louisville**. [Acesso em 27/05/2010], Disponível em <http://www.epistemic-forms.com/Limbic-system.html>.

Saint Marie, R.L., Ostapoff, E.M., Morest, D.K., Wenthold, R.J. A glycine-immunoreactive projection of the cat lateral superior olive: possible role in midbrain ear dominance. **J Comp Neurol**, 279:382-396, 1989.

Sanberg, P.R. Haloperidol-induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptors. **Nature**, 284:472-473, 1980.

Sanberg, P.R., Pisa, M., Fibiger, H.C. Kainic acid injections in the striatum alter the cataleptic and locomotor effects of drugs influencing dopaminergic and cholinergic systems. **Eur J Pharmacol**, 74:347-357, 1981.

Sanberg, P.R., Bunsey, M.D., Giordano, M., Norman, A.B. The catalepsy test: its ups and downs. **Behav Neurosci**, 102:748-75, 1988.

Scheel-Krieger, J. The GABA receptor and animals behaviour. In *GABA Receptors*, S. J. Enna, ed., Humana Clifton, NJ, 1983, pp.114-137.

Schmued, L., Phermsangngam, P., Lee, H., Thio, S., Chen, E., Truong, P., Colton, E., Fallon, J. Collateralization and GAD immunoreactivity of the descending pallidal efferents. **Brain Res**, 487:131-142, 1989.

Sedgwick, E.M., Williams, T.D. The response of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation, **J Physiol**, 189:281-298, 1967.

Shammah-Lagnado, S.J., Alheid, G.F. Heimer, L. Efferent Connections of the Caudal Part of the Globus Pallidus in the Rat. **J C Neurol**, 376(3):489-507, 1996.

Schneider, J.S. Responses of striatal neurons to peripheral sensory stimulation in symptomatic MPTP-exposed cats. **Brain Res**, 544:297-302, 1991.

Schmidt, W.J. Dopamine-glutamate interactions in the basal ganglia. **Amino Acids**, 14:5-10, 1998.

Schultz, W. Activity of pars reticulata neurons of monkey substantia nigra in relation to motor, sensory, and complex events, **J Neurophysiol** 55:660-677, 1986.

Shinonaga, Y., Takada, M., Ogawa-meguro, R., Ikai, Y., Mizuno, N. Direct projections from the globus pallidus to the midbrain and pons in the cat. **Neurosci Lett** 135(2):179-183, 1992.

Smolders, I., Klippel, N., Sarre, C., Ebinger, G., Michotte, Y. Tonic GABA-ergic modulation of striatal dopamine release studied by in vivo microdialysis in the freely moving rat. **Eur J Pharmacol** 284:83-91, 1996.

Solan, B.M.; Ng, L.L.; Morris, J.A. Inferior colliculus (IC). Annotation report. *Nature Precedings: Allen Brain Atlas, Mouse Brain*, 2008. [Acesso em 27/05/2010], disponível em <<http://precedings.nature.com/documents/2033/version/1>>.

Sparks, D.L., Nelson, J.S. Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus. **TINS**, 10: 312-17, 1987.

Suteerawattananon M., Moris G.S., Etnyre, B.R., Jankovic, J., Protas, E.J. Effects of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. **J Neurol Sci**, 219:63-69, 2004.

Takada, M., Li, Z.K., Hattori, T. Collateral projection from the substantia nigra to the striatum and superior colliculus in the rat. **Neuroscience**, 25:563–568, 1988.

Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. The neuropsychology of Parkinson's disease, **Brain Cognition**, 28:281–296, 1995.

Teixeira Jr, A.L., Cardoso, F. Neuropsiquiatria dos núcleos da base – uma revisão. **J. Brás. Psiquiatr**, 53(3):153-8, 2004.

Tepper, J.M., Bolam, J.P. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. **Curr Opin Neurobiol**; 14:685–692; 2004.

Tepper, J.M., Koos, T., Wilson, C.J. GABAergic microcircuits in the neostriatum. **Trends Neurosci**, 27:662– 669, 2004.

Thaut, M.H. Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. **Ann N Y Acad Sci**, 999:364–73, 2003.

Thompson, G.C., Cortez, A.M., Lam, D.M-K. Localization of GABA immunoreactivity in the auditory brainstem of guinea pigs. **Brain Res**, 339:119-122, 1985.

Tokunaga, A., Sugita, S., Otani, K. Auditory and non-auditory subcortical afferents to the inferior colliculus in the rat. **J. Hirnforsch**, 25:461- 472,1984.

Venance, L., Glowinski, J. Heterogeneity of spike frequency adaptation among medium spiny neurones from the rat striatum. **Neuroscience**, 122:77–92, 2003.

Vincent, S.R., Hattori, T., McGeer, E.G. The nigrotectal projection: a biochemical and ultrastructural characterization. **Brain Res**, 151:159–164, 1978.

Wanibuchi, F., Usuda, S. Synergistic effects between D-1 and D-2 dopamine antagonists on catalepsy in rats. **Psychopharmacology**, 102:339-342, 1990.

West, A.R., Galloway, M.P., Grace, A.A. Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms. **Synapse**, 44(4):227-245, 2002.

Williams, M.N., Faull, R.L.M. The nigrotectal projection and tectospinal neurons in the rat. A light and electron microscopic study demonstrating a monosynaptic nigral input to identified tectospinal neurons. **Neuroscience**, 25:533–562, 1988.

Willems, A.M., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., Kwakkel, G., van Wegen, E., Jones, D. Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. **Mov Disord**, 22:1871–1878, 2007.

Winer, J.A., Chernock, M.L., Larue, D.T., Cheung, S.W. Descending projections to the inferior colliculus from the posterior thalamus and the auditory cortex in rat, cat, and monkey. **Hear Res**, 168:181-195, 2002.

Worms, P., Willigens, M.T., Lloyd, K.G. GABA involvement in neuroleptic-induced catalepsy. **J Pharm Pharmacol**, 30:716-718, 1978.

Yasui, Y., Kayahara, T., Kuga, Y., Nakano, K. Direct projections from the globus pallidus to the inferior colliculus in the rat. **Neurosci Lett**, 115:121-125, 1990.

Yasui, Y., Katsuma, N., Kayahara, T., Mizuno, N. Non-dopaminergic projections from the substantia nigra pars laterales to the inferior colliculus in the rat.- Short communications. **Brain Res**, 559:139-144, 1991.

Yoshida, Y., Ono, T., Kizu, A. Fuushima, R., Miyagishi, T. Striatal N-methyl-D-aspartate receptors in haloperidol-induced catalepsy. **Eur J Pharmacol**, 203(2):173-180, 1991.

Yuan, H., Zhang, Z.W., Liang, L.W., Shen, Q., Wang, X.D., Ren, S.M., Ma, H.J., Jiao, S.J., Liu, P. Treatment strategies for Parkinson's disease. **Neurosci Bull**, 26: 66-76, 2010.

Young, A.B., Penney, J.B. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. In: Jankovic, J, Tolosa, E. Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Willins and Wilkins, 1993, pp.1-11.