

CIBELE CARLA GUIMARÃES DE SOUZA

**Mapeamento das conexões eferentes e aferentes do núcleo
cuneiforme**

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientador: Prof. Dr. Newton Sabino Canteras

**SÃO PAULO
2018**

RESUMO

Souza CGS. **Mapeamento das conexões eferentes e aferentes do núcleo cuneiforme**. 2018. 55 folhas. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O núcleo cuneiforme é um sítio neural mobilizado após a exposição ao predador, ou ao odor do gato e, a sua estimulação promove respostas defensivas como congelamento motor e fuga. Trabalhos mostram que lesões que acometem o setor dorsal rostral e a parte ventrolateral caudal da substância cinzenta periaquedutal e o núcleo cuneiforme abolem as respostas defensivas e aumentam os comportamentos exploratórios. Com isso, postulamos que o núcleo cuneiforme seria importante na modulação de respostas comportamentais defensivas e, dessa forma, investigamos as suas projeções eferentes e aferentes, para que possamos amplificar o conhecimento acerca do “circuito responsivo a ameaça predatória”. Para isso, foram realizadas injeções iontoforéticas unilaterais de leucoaglutinina do *Phaseolus vulgaris* no núcleo cuneiforme para o estudo de suas eferências e, injeções iontoforéticas unilaterais de Fluorogold no núcleo cuneiforme para o estudo de suas aferências. Através dos resultados obtidos, observamos que o núcleo cuneiforme apresenta conexões com estruturas importantes para expressão do comportamento de defesa e estaria em posição de receber informações das pistas do predador, uma vez que é aferentado por estruturas que compõem o “circuito responsivo a ameaça predatória” (i.e núcleo hipotalâmico anterior, parte dorsomedial do núcleo ventromedial hipotalâmico, parte ventrolateral do núcleo pré-mamilar dorsal e coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal). Com os dados das eferências postulamos que o núcleo cuneiforme estaria em posição de retroalimentar o “circuito responsivo a ameaça predatória” e participaria de um circuito neural que modularia a expressão das respostas de avaliação de risco frente ao predador. O colículo superior através de suas projeções eferentes mobilizaria a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal e o núcleo cuneiforme. O último por sua vez, através das projeções para o núcleo septal medial modularia a geração do ritmo teta no eixo septo-hipocampal. Adicionalmente, o núcleo cuneiforme retroalimentaria a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal, a porção dorsomedial do núcleo ventromedial hipotalâmico e o núcleo hipotalâmico anterior, que através de suas eferências

mobilizaria o septo lateral rostral ventrolateral, que potencialmente influenciaria a formação hipocampal.

Palavras-chaves: Núcleo Cuneiforme. Comportamento de defesa. Avaliação de risco. Eixo septo-hipocampal. Formação hipocampal.

ABSTRACT

Souza CGS. The connections of the cuneiform nucleus. 2018. 55 folhas. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The cuneiform nucleus is a neural site mobilized after exposure to the predator, or cat odor, and its stimulation promotes defensive responses such as motor freezing and escape. Studies show that lesions affecting the rostral dorsal sector and the caudal ventrolateral part of the periaqueductal gray matter and the cuneiform nucleus abolish defensive responses and increase exploratory behavior. In this way, we postulate that the cuneiform nucleus would be important in the modulation of defensive behavioral responses and, in this way, we investigate the efferent and afferent projections of the cuneiform nucleus, so that we can amplify the knowledge about the "predatory threat responsive circuit". For this, unilateral iontophoretic injections of leucoagglutinin from *Phaseolus vulgaris* were performed in the cuneiform nucleus for the study of their efferences and, unilateral iontophoretic injections of Fluorogold in the cuneiform nucleus for the study of their afferences. Through the obtained results, we observed that the cuneiform nucleus has connections with structures important for the expression of the defense behavior and would be in a position to receive information from the clues of the predator, since it is inferred by structures that make up the "predatory threat responsive circuit" (ie anterior hypothalamic nucleus, dorsomedial part of the hypothalamic ventromedial nucleus, ventrolateral part of the dorsal pre-mammillary nucleus and dorsolateral column of the periaqueductal gray matter). With the data of the inferences we postulated that the cuneiform nucleus would be in position to feed back the "predatory threat-responsive circuit" and would participate in a neural circuit that would modulate the expression of the risk assessment responses to the predator. The superior colliculus through its efferent projections would mobilize the dorsolateral column of periaqueductal gray matter and the cuneiform nucleus. The latter, in turn, through the projections to the medial septal nucleus would modulate the generation of theta rhythm in the septohippocampal system. Additionally, the cuneiform nucleus would feedback the dorsolateral column of the periaqueductal gray matter, the dorsomedial portion of the hypothalamic ventromedial nucleus and the anterior hypothalamic nucleus, which through its efferences would mobilize the

ventrolateral rostral lateral septum, which would potentially influence the hippocampal formation.

Key-words: Cuneiform nucleus. Defense behavior. Risk assessment. Septohippocampal system. Hippocampal formation.

1 INTRODUÇÃO

O medo pode ser definido como um estado de sentimento subjetivo, com alterações comportamentais e fisiológicas que ocorrem em resposta a situações de ameaça ambiental; é um sentimento universal e muito antigo, sendo por esse motivo objeto de interesse em inúmeras pesquisas científicas. O comportamento de defesa consiste em um conjunto de respostas comportamentais altamente conservadas por todos os animais ao longo da evolução, podendo ocorrer em resposta ao ataque de um predador ou um coespecífico ou também, em resposta a um perigo eminente do próprio ambiente, além de serem rapidamente condicionadas ao estímulo ameaçador ou a situações associadas a ele. A resposta de defesa natural (incondicionada) de um animal frente ao seu predador é expressa de forma semelhante em todas as espécies de mamíferos e o fato de ser incondicionada implica que a mesma pode ser eliciada em animais selvagens ou de laboratório sem experiência prévia (BLANCHARD et al., 2001).

Diversos estudos descreveram em detalhes os padrões defensivos dos ratos selvagens e de laboratório em resposta ao predador natural, no caso o gato e a pista olfativa do mesmo (odor de gato), fornecendo uma análise detalhada dos comportamentos de defesa inata e das situações em que eles ocorrem (BLANCHARD; BLANCHARD, 1972; BLANCHARD et al., 1981; BLANCHARD; BLANCHARD, 1988; BLANCHARD et al., 1989; 1990; 1991). A resposta de defesa incondicionada dos roedores consiste das reações de fuga, congelamento motor e avaliação de risco (BLANCHARD et al., 2001); sendo que o congelamento motor constitui a resposta comportamental mais proeminente, frente a ameaça real do predador, enquanto as posturas de avaliação de risco inclui comportamentos de orientação e busca de informações sobre estímulos potencialmente perigosos, seguidos por aproximações da área ou do estímulo ameaçador, como o que ocorre frente ao odor do predador (CANTERAS et al., 2008).

Em roedores, diversas estruturas exercem um papel importante na organização das respostas defensivas. Sabe-se que pistas olfatórias são processadas no bulbo olfatório acessório (MCGREGOR et al., 2004) e posteriormente integradas na parte posteroventral do núcleo medial da amígdala, enquanto os estímulos sensoriais visuais e auditivos são processados pelo núcleo lateral da amígdala, pela parte

posterior do núcleo basomedial da amígdala (MARTINEZ et al., 2011). Ambas as pistas sensoriais processadas na amígdala são projetadas para o circuito hipotalâmico de defesa (CANTERAS, 2002), especificamente para o núcleo ventromedial do hipotálamo que, através de suas eferências (CANTERAS et al., 1994) mobiliza outros dois núcleos, o núcleo hipotalâmico anterior e a parte ventrolateral do núcleo pré-mamilar dorsal. Este, por sua vez, amplifica a detecção das pistas predatórias e influencia as respostas defensivas (CEZARIO et al., 2008) através de suas projeções descendentes para a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal (CANTERAS et al., 1992). Juntos, esses sítios neurais formam o “circuito responsivo a ameaça predatória” (GROSS; CANTERAS, 2012; CANTERAS; GRAEFF, 2014).

Em particular, a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal apresenta o maior grau de mobilização durante a exposição direta ao predador (CANTERAS; GOTO, 1999a; COMOLI et al., 2003), bem como os menores limiares para provocar respostas integradas de defesa (BITTENCOURT et al., 2004). Adicionalmente, dados obtidos utilizando como traçador anterógrado a leucoaglutinina do *Phaseolus vulgaris* mostraram que seu principal alvo de projeção eferente é o núcleo cuneiforme (MOTA-ORTIZ; CANTERAS, observação pessoal).

De acordo com literatura, o núcleo cuneiforme pode ser mobilizado em animais expostos ao predador natural, ou expostos ao odor do gato (CANTERAS E GOTO, 1999; DIELENBERG et al., 2001), ou após a estimulação do hipotálamo medial (SANDER et al., 1993) e, além disso, microinjeções de glutamato no núcleo cuneiforme produzem respostas defensivas, como congelamento motor e fuga (MITCHELL et al., 1988). Além disso, Netzer e colaboradores (2001) mostraram que a estimulação do núcleo cuneiforme promove a ativação da coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal e induz respostas de excitação, aumento na pressão arterial e na frequência cardíaca. Sendo assim, inferiram que o núcleo cuneiforme e a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal seriam componentes cruciais na circuitaria neural que modularia as alterações cardiovasculares em resposta as reações defensivas (NETZER et al., 2001).

Adicionalmente, um trabalho realizado em nosso laboratório mostrou que a lesão isolada da parte dorsal rostral da substância cinzenta periaquedutal ou a lesão da parte ventrolateral caudal da substância cinzenta periaquedutal, que acomete o núcleo cuneiforme, inibiu a expressão do congelamento motor e aumentou as respostas de avaliação de risco em animais expostos ao predador. Em contrapartida,

quando a lesão acomete as três regiões (parte dorsal rostral e da parte ventrolateral caudal da substância cinzenta periaquedutal e núcleo cuneiforme) observa-se uma diminuição significativa nas respostas de congelamento motor e de avaliação de risco, aumentando os comportamentos exploratórios em ratos expostos ao gato (Rufino et al., dados não publicados). Com isso, postulamos que tanto a substância cinzenta periaquedutal quanto o núcleo cuneiforme são importantes para a expressão do congelamento motor e para expressão das respostas de avaliação de risco frente a ameaça predatória.

Estudos prévios demonstraram as conexões do núcleo cuneiforme, porém os dados são divergentes. De acordo com Bernard e colaboradores (1989), o núcleo cuneiforme apresenta escassas projeções eferentes para diencéfalo e inferiram que suas projeções seriam quase que exclusivamente para tronco encefálico e medula. Entretanto, trabalhos mostram que o núcleo cuneiforme apresenta eferências para hipotálamo, tálamo e tronco encefálico (EDWARDS, 1975; EDWARDS; OLMOS 1976; KORTE et al., 1992; NETZER et al., 2001).

Com base na literatura e de estudos do nosso grupo, postulamos que o núcleo cuneiforme, um sítio neural mobilizado frente a estímulos ameaçadores ou aversivos e principal alvo de projeção eferente da coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal, seria importante na modulação de respostas comportamentais defensivas. Uma vez que os dados da literatura são discordantes em relação as conexões do núcleo cuneiforme, analisamos as suas projeções eferentes e aferentes para que assim, possamos ampliar o entendimento do “circuito responsivo a ameaça predatória”.

5 CONCLUSÃO

Em resumo, através dos resultados obtidos, podemos inferir que o núcleo cuneiforme possui conexões com estruturas importantes para expressão do comportamento de defesa. Dessa forma, postulamos um possível circuito neural envolvido na organização das respostas de avaliação de risco frente ao predador. O colículo superior, importante na percepção visual, através de suas projeções eferentes mobilizaria a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal e o núcleo cuneiforme que, por sua vez, modularia a geração do ritmo teta no eixo septo-hipocampal através de suas projeções para o núcleo septal medial. O núcleo cuneiforme ainda retroalimentaria a coluna dorsolateral da substância cinzenta periaquedutal, o núcleo ventromedial hipotalâmico e o núcleo hipotalâmico anterior, que através de suas eferências mobilizaria o septo lateral rostral ventrolateral, que influenciaria a formação hipocampal.

REFERÊNCIAS*

Amaral, D.G.; Kurz, J. An analysis of the origins of the cholinergic and noncholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol*, 240, 37-59, 1985.

ALHEID, G. F. Extended amygdala and basal forebrain. *Ann N Y Acad Sci* 985:185-205, 2003.

BAJIC, D.; PROUDFIT, H. K. Projections from the rat cuneiform nucleus to the A7, A6 (locus coeruleus), and A5 pontine noradrenergic cell groups. *J Chem Neuroanat.*;50-51:11-20, 2013.

BANDLER, R.; SHIPLEY, M. T. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci*, 17:379-389, 1994.

BERNARD, J. F.; PESCHANSKI, M.; BESSON, J. M. Afferents and efferents of the rat cuneiformis nucleus: an anatomical study with reference to pain transmission. *Brain Res* 490, 181–185, 1989.

BITTENCOURT A. S.; CAROBREZ A. P.; ZAMPROGNO L. P.; TUFIK S.; SCHENBERG L. C. Organization of single components of defensive behaviors within distinct columns of periaqueductal gray matter of the rat: role of N-methyl-D-aspartic acid glutamate receptors. *Neuroscience* 125:71-89, 2004.

BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol*, 81:281-290, 1972.

BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ, LEE MC, WILLIAMS G. Taming in the wild Norway rats following lesions in the basal ganglia. *Physio Behav*, 27:995-1000, 1981.

BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu. Rev. Psychol*, 39:43-68, 1988.

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC. Anti-predator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol*, 103:70-82, 1989.

BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ, ROGERS RJ. Pharmacological and neural control of anti-predator defense in rat. *Aggres Behav*, 16:165-175, 1990.

BLANCHARD DC, BLANCHARD RJ, ROGERS RJ. Risk assessment and animal models of anxiety. In: Olivier, B.; Mos, J.; Slangen, S.L. (Eds). *Animal Models in Pharmacological Sciences*, Birkhäuser Verlag: Basel, 117-134, 1991.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 14724: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2011.

BLANCHARD R. J.; YANG M.; LI C.; GERVACIO A.; BLANCHARD D. C. Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25:587-595, 2001.

CANTERAS N. S.; SIMERLY, R. B.; SWANSON, L. W. Projections of the ventral premammillary nucleus. *J. Comp. Neurol.*, v. 324, n. 2, p. 212-195, 1992.

CANTERAS, N. S.; SIMERLY, R. B.; SWANSON, L. W. Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgarisleucoagglutinin study in the rat. *J. Comp. Neurol.*, v. 348, n. 1, p. 41-79, 1994.

CANTERAS, N. S.; GOTO, M. Fos-like immunoreactivity in the periaqueductal gray of rats exposed to a natural predator. *NeuroReport.*, v. 10, n. 2, p. 413-418, 1999.

CANTERAS, N.S.; GOTO, M. Connections of the Precommissural Nucleus. *The journal of comparative neurology*, 408:23–45, 1999b.

CANTERAS, N.S. The Medial Hypothalamic defensive system: Hodological Organization and Functional Implications. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 71, n. 3, p. 481-491, 2002.

CANTERAS NS, KROON JA, DO-MONTE FH, PAVESI E, CAROBREZ AP. Sensing danger through the olfactory system: the role of the hypothalamic dorsal premammillary nucleus. *Neurosci Biobehav. Rev.*, 32(7): 1228-35, 2008.

CANTERAS, N. S.; RESSTEL, L. B.; BERTOGLIO, L.J.; CAROBREZ, A. DE P.; GUIMARAES, F. S. Neuroanatomy of anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* 2:77-96, 2010.

CANTERAS, N. S.; GRAEFF, F. G. Executive and modulatory neural circuits of defensive reactions: implications for panic disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, v. 3, p. 352-364, 2014.

CARRIVE, P. The periaqueductal gray and defensive behavior: functional representation and neural organization. *Behav. Brain Res.*, 58:27-47, 1993.

CEZARIO, A. F.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; BALDO, M. V. C.; CANTERAS, N. S. Hypothalamic sites responding to predator threats – the role of the dorsal premammillary nucleus in unconditioned and conditioned antipredatory defensive behavior. *Eur. J. Neurosci.*, v. 28, p. 1003-1015, 2008.

CHOI, D. C.; FURAY, A. R.; EVANSON, N. K.; OSTRANDER, M. M.; ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: implications for the integration of limbic inputs. *J Neurosci* 27:2025-2034, 2007.

CHOU, X. L.; WANG, X.; ZHANG, Z. G.; SHEN, L.; ZINGG, B.; HUANG, J.; ZHONG, W.; MESIK, L.; ZHANG, L. I.; TAO, H. W. Inhibitory gain modulation of defense behaviors by zona incerta. *Nat Commun.* 20;9(1):1151, 2018.

COMOLI, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; CANTERAS, N. S. Predatory hunting and exposure to a live predator induce opposite patterns of Fos immunoreactivity in the PAG. *Behav. Brain. Res.*, v. 138, n. 1, p. 17-28, 2003.

DIELENBERG, R. A.; HUNT, G. E.; MCGREGOR, I. S. "When a rat smells a cat": the distribution of c-fos expression in rat brain following exposure to a predator odor. *Neuroscience*; 104:1085-97, 2001.

DONG, H. W.; PETROVICH, G. D.; SWANSON, L. W. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Res Brain Res Rev* 38:192-246, 2001a.

DONG, H. W.; PETROVICH, G. D.; WATTS, A. G.; SWANSON, L. W. Basic organization of projections from the oval and fusiform nuclei of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat brain. *J Comp Neurol* 436:430-455.2001b.

EDWARDS, S. B. Autoradiographic studies of the projections of the midbrain reticular formation: descending projections of nucleus cuneiformis. *J Comp Neurol* 161, 341-358, 1975.

EDWARDS, S. B.; OLMOS, J. S. Autoradiographic Studies of the Projections of the Midbrain Reticular Formation: Ascending Projections of Nucleus Cuneiformis. *J Comp Neurol*, 15;165(4):417-31, 1976.

FANSELOW, M. S. The midbrain periaqueductal gray as a coordinator of action in response to fear and anxiety. In *The Midbrain Periaqueductal Gray Matter: Functional, Anatomical and Neurochemical Organization* (eds Depaulis, A. and Bandler, R.), Plenum, New York 151-173, 1991.

FURIGO, I. C.; DE OLIVEIRA, W. F.; DE OLIVEIRA, A. R.; COMOLI, E.; BALDO, M. V. C.; MOTA-ORTIZ, S. R.; CANTERAS, N. S. The role of the superior colliculus in predatory hunting. *Neuroscience*, v. 165, p. 1-15, 2010.

GRAY, T. S.; PIECHOWSKI, R. A.; YRACHETA, J. M.; RITTENHOUSE, P. A.; BETHEA, C. L.; VAN DE KAR, L. D. Ibotenic acid lesions in the bed nucleus of the stria terminalis attenuate conditioned stress-induced increases in prolactin, ACTH and corticosterone. *Neuroendocrinology* 57:517-524, 1993.

GRAY, J. A.; MCNAUGHTON, N. The neuropsychology of anxiety: reprise. *Nebr. Symp. Motiv.*, v. 43, p. 61-134, 1996.

GROSS, C. T.; CANTERAS, N. S. The many paths to fear. *Nat. Rev. Neurosci.*, v. 13, n. 9, p. 651-658, 2012.

HERMAN, J. P.; CULLINAN, W. E. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20:78-84, 1997.

ITOH, K.; KONISHI, A.; NOMURA, S.; MIZUNO, N.; NAKAMURA, Y.; SUGIIMOTO, T. Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of the horseradish peroxidase: cobalt-glucose oxidase method. *Brain Research*, 175:341-346, 1979.

KOLLACK-WALKER, S.; WATSON, S. J.; AKIL, H. Social stress in hamsters: defeat activates specific neurocircuits within the brain. *J Neurosci* 17:8842–8855, 1997.

KORTE, S. M.; JAARSMA, D.; LUITEN, P. G.; BOHUS, B. Mesencephalic cuneiform nucleus and its ascending and descending projections serve stress-related cardiovascular responses in the rat. *J Auton Nerv Syst* 41, 157–176, 1992.

LAM, W.; VERBERNE A. J. Cuneiform nucleus stimulation-induced sympathoexcitation: role of adrenoceptors, excitatory amino acid and serotonin receptors in rat spinal cord. *Brain Res* 757, 191–201, 1997.

MARTINEZ, R.C., CARVALHO-NETTO, E.F., AMARAL, V.C., NUNES-DE-SOUZA, R.L., CANTERAS, N.S. Investigation of the hypothalamic defensive system in the mouse. *Behav. Brain Res.* 192, 185–190, 2008.

MARTINEZ, R. C.; CARVALHO-NETO, E. F.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; BALDO, M. V.; CANTERAS, N. S. Amygdalar roles during exposure to a live predator and to a predator-associated context. *Neuroscience*, v. 172, p. 314-328, 2011.

MCGREGOR, I. S.; HARGREAVES, G. A.; ALPFELBACH, R.; HUNT G. E. Neural correlates of cat odor-induced anxiety in rats: region-specific effects of the benzodiazepine midazolam. *J. Neurosci.*, v. 24, n. 17, p. 4134-4144, 2004.

MITCHELL, I. J.; DEAN, P.; REDGRAVE, P. The projection from superior colliculus to cuneiform area in the rat. II. Defence-like responses to stimulation with glutamate in cuneiform nucleus and surrounding structures. *Exp Brain Res*, 72:626-639, 1988.

NETZER, F.; BERNARD, J. F.; VERBERNE, A. J. M.; HAMON, M.; CAMUS, F.; BENOLIEL, J. J.; SEVOZ-COUCHE, C. Brain circuits mediating baroreflex bradycardia inhibition in rats: an anatomical and functional link between the cuneiform nucleus and the periaqueductal grey. *J Physiol*, 589.8, pp 2079–2091, 2011.

PENTKOWSKI, N. S.; BLANCHARD, D. C.; LEVER, C.; LITVIN, Y.; BLANCHARD, R. J. Effects of lesions to the dorsal and ventral hippocampus on defensive behaviors in rats. *Eur. J. Neurosci.*, v. 23, n. 8, p. 2185-2196, 2006.

PETROVICH, G. D.; CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior system. *Brain Res Rev*; 38:247-89, 2001.

REDGRAVE, P.; MITCHELL, I. J.; DEAN, P. Descending projections from the superior colliculus in rat: a study using orthograde transport of wheat-germ-agglutinin conjugated horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 68:147–167, 1987.

RESSTEL, L. B.; ALVES, F. H.; REIS, D. G.; CRESTANI, C. C.; CORREA, F. M.; GUIMARAES, F. S. Anxiolytic-like effects induced by acute reversible inactivation of the bed nucleus of stria terminalis. *Neuroscience* 154:869876, 2008.

RISOLD, P.Y.; SWANSON, L.W. Connections of the rat lateral septal complex. *Brain Res Brain Res Rev*, 24, 115-195, 1997.

RISOLD, P. Y.; CANTERAS, N. S.; SWANSON, L. W. Organization of projections from the anterior hypothalamic nucleus: a Phaseolus vulgarisleucoagglutinin study in the rat. *J. Comp. Neurol.*, v. 348, n. 1, p. 1-40, 1994

SANDNER, G.; OBERLING, P.; SILVEIRA, M. C.; DI SCALA, G.; ROCHA, B.; BAGRI, A.; DEPOORTERE, R. What brain structures are active during emotions? Effects of brain stimulation elicited aversion on c-fos immunoreactivity and behavior. *Behavioural Brain Research*, 58, 9-18, 1993.

SWANSON, L.W. *Brain maps: structure of the rat brain*. Elsevier, Amsterdam, 2004.

Tsanov, M. Differential and complementary roles of medial and lateral septum in the orchestration of limbic oscillations and signal integration. *Eur J Neurosci*. 2017.

TSANOV, M.; CHAH, E.; REILLY, R.; O'MARA, S.M. Respiratory cycle entrainment of septal neurons mediates the fast coupling of sniffing rate and hippocampal theta rhythm. *Eur J Neurosci*, 39, 957-974, 2014.

VERTES, R. P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142:1-20, 2006.

VIANNA, D. M. L.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.; BRANDÃO, M. L. Dorsolateral and ventral regions of the periaqueductal gray matter are involved in distinct types of fear, *Neurosci Biobehav Rev*, 25: 711-719, 2001.

VIANNA, D. M. L.; BORELLI, K. G.; FERREIRA-NETTO, C.; MACEDO, C. E.; BRANDÃO, M. L. Fos-like immunoreactive neurons following electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray at freezing and escape thresholds. *Brain Research Bulletin* 62: 179–189, 2003.

ZEMLAN, F. P.; BEHBEHANI, M. M. Nucleus cuneiformis and pain modulation: anatomy and behavioral pharmacology. *Brain Research*, 453, 89-102, 1988.

WAINER, B.H.; LEVEY, A.I.; RYE, D.B.; MESULAM, M.M.; MUFSON, E.J. Cholinergic and noncholinergic septohippocampal pathways. *Neurosci Lett*, 54, 45-52, 1985.