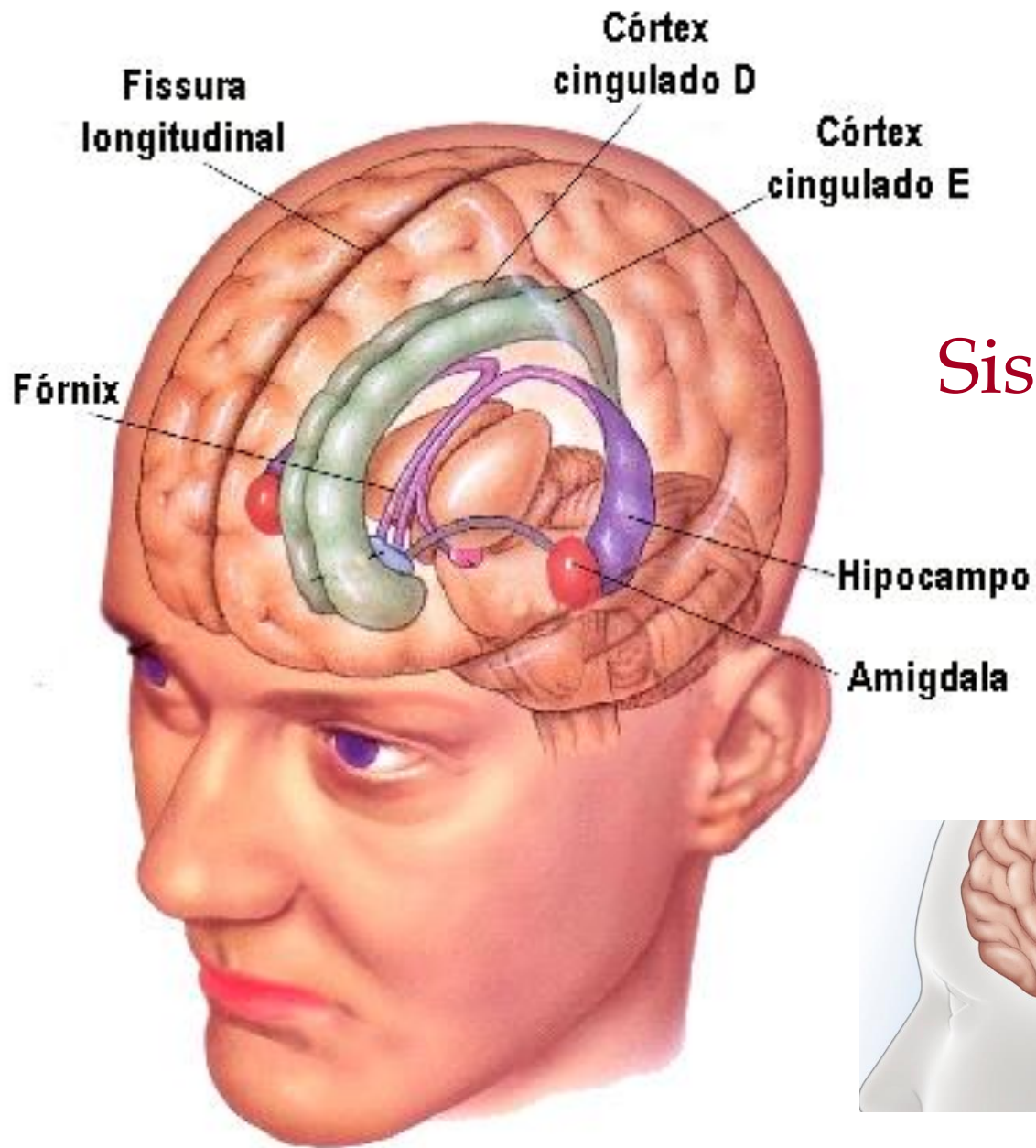
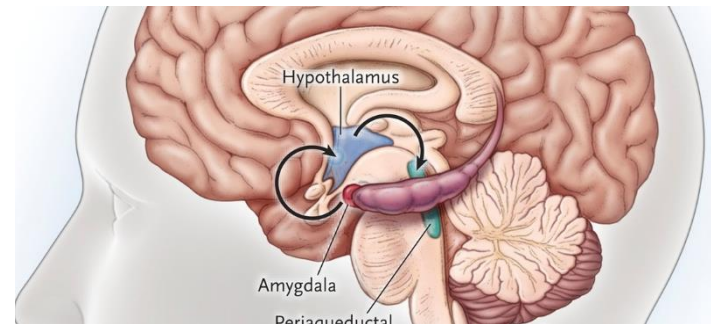


Neurobiologia do Medo e Agressão

Profa. Dra. Eliane Comoli
Depto Fisiologia - FMRP



Sistema Límbico





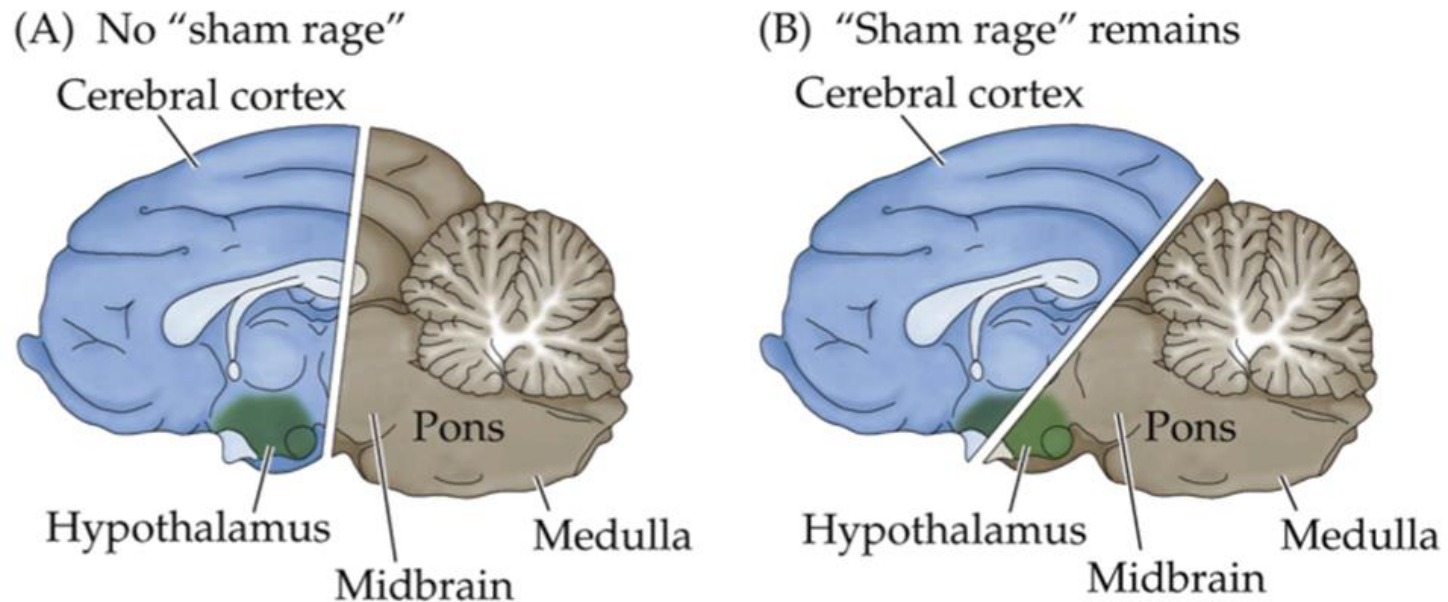
Comportamento Agressivo

Os comportamentos agressivos são típicos da espécie; os padrões de movimento são organizados por circuitos neurais.

O controle neural é hierárquico, sendo os movimentos organizados no tronco, sob controle do hipotálamo e amígdala.

O sistema límbico é controlado pelos sistemas de percepção sensorial que detectam a situação do ambiente, incluindo presença de outros animais.

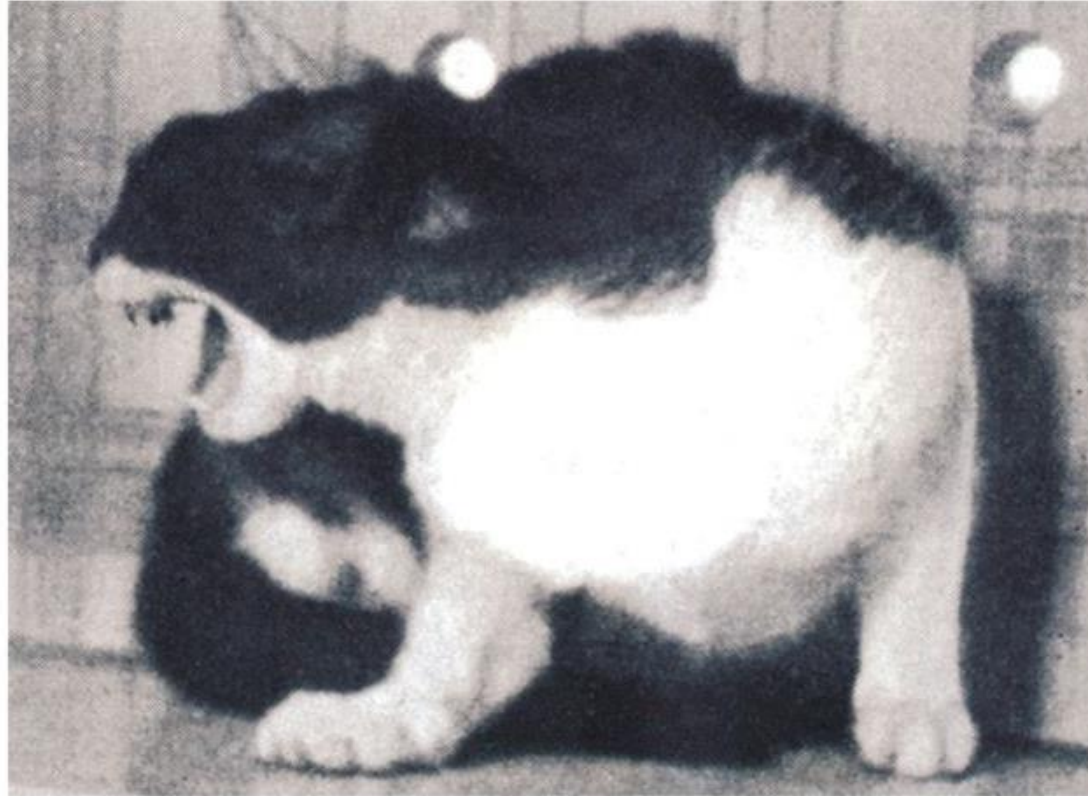
Estudos de lesões e transecções:



Década de 20 papel importante do hipotálamo no comportamento defensivo: *Animais decorticados tornavam-se altamente agressivos (ataques de "ira fictícia")*.

Hipotálamo executa papel importante na expressão do comportamento defensivo

Bard's Experiments (1920s)



Sham rage: animals with the whole cerebral cortex removed retain fully integrated emotional responses

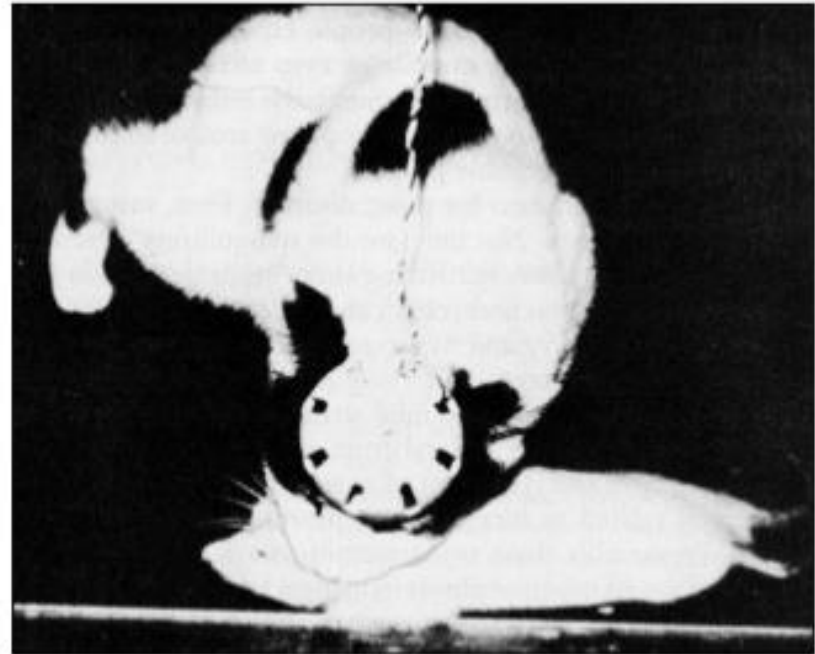
1925 Cannon e Britton: a ira fictícia poderia ser abolida com lesões que envolvem a porção caudal do hipotálamo.

Estudos estimulações elétricas

Década de 40 estimulação elétrica ao longo do contínuo formado pela amígdala, área septal, zona medial do hipotálamo, e PAG, poderia produzir comportamento de defesa.



Stimulation of Medial Hypothalamus



Stimulation of Perifornical Nucleus of Hypothalamus

Flynn's Experiments (1960s)
Hypothalamic Aggression

Organização Hierárquica de estruturas envolvidas com a resposta agressiva

Organização hierárquica dessas estruturas: defesa induzida pela amígdala, septo e hipotálamo são completamente abolidas por lesões da PAG;
Após lesões da amígdala, septo ou hipotálamo, consegue-se deflagrar o comportamento pela estimulação da PAG.

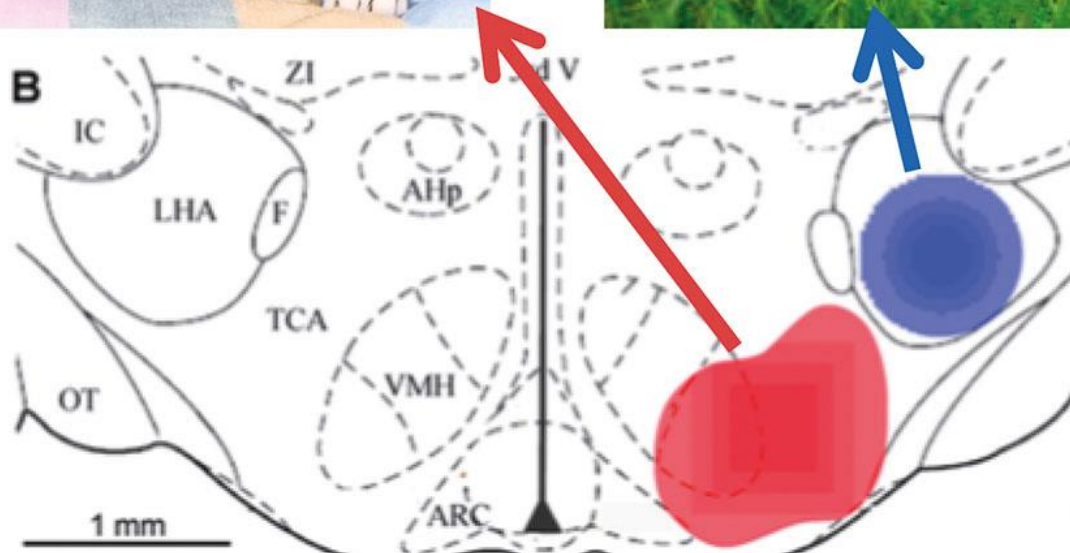
Estimulação elétrica ou química da zona medial provoca padrão de respostas somatomotoras e autonômicas parecidas com as de um animal face ao predador natural: *locomoção rápida coordenada e tentativas de escape*.
Em contraste com reações comportamentais explosivas evocadas pela estimulação da PAG.

Hipotálamo e Comportamentos Agressivos

Agressão Defensiva



Agressão Predatória



1939 Klüver e Bucy: lesões no lobo temporal envolvendo amígdala e hipocampo influenciavam profundamente as respostas afetivas em primatas (docilidade, hipersexualidade indiscriminativa e traziam qualquer tipo de objetos `a boca inclusive serpentes venenosas, descaracterizando situações de risco).



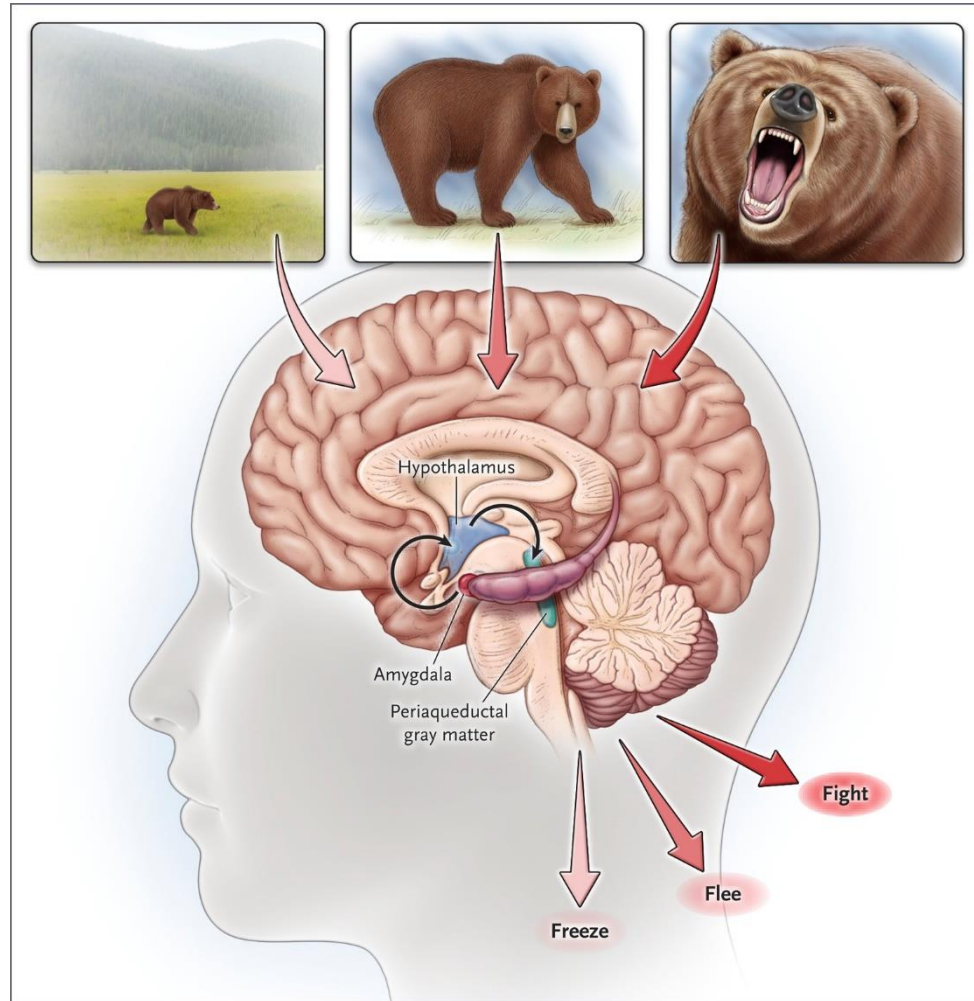
Figure 3: A monkey with Klüver-Bucy syndrome has lost his natural fear of snakes

Comportamento de Defesa

resposta ao medo

O medo é uma emoção de antecipação desencadeada quando é percebida uma situação de risco para nossa segurança ou de outros. A principal função do medo é preparar o corpo para enfrentar o perigo.





Relação entre a proximidade da ameaça, a atividade de um Sistema Neural (Amígdala, Hipotálamo e Substância Cinzenta Periaquedutal) e a Reposta Comportamental.

Hungry lion chases warthog - Natural World: Africa's Giant
Killers: Preview - BBC Two

<https://www.youtube.com/watch?v=TYe-Au6HXD4>

Freezing

https://www.youtube.com/watch?v=Sv_faxcntPE

Organização de respostas emocionais de medo inato, Exposição ao predador natural



rato defende-se
do gato

gato ataca o rato

?

SNC

Respostas Defensivas
Naturais:

escape (saltos e corridas), congelamento motor, ameaça defensiva, ataque defensivo e avaliação de risco.

Acompanhadas de exoftalmia, ajustes cardio-respiratórios, piloereção, micção, defecação, etc.

Comportamento de Defesa

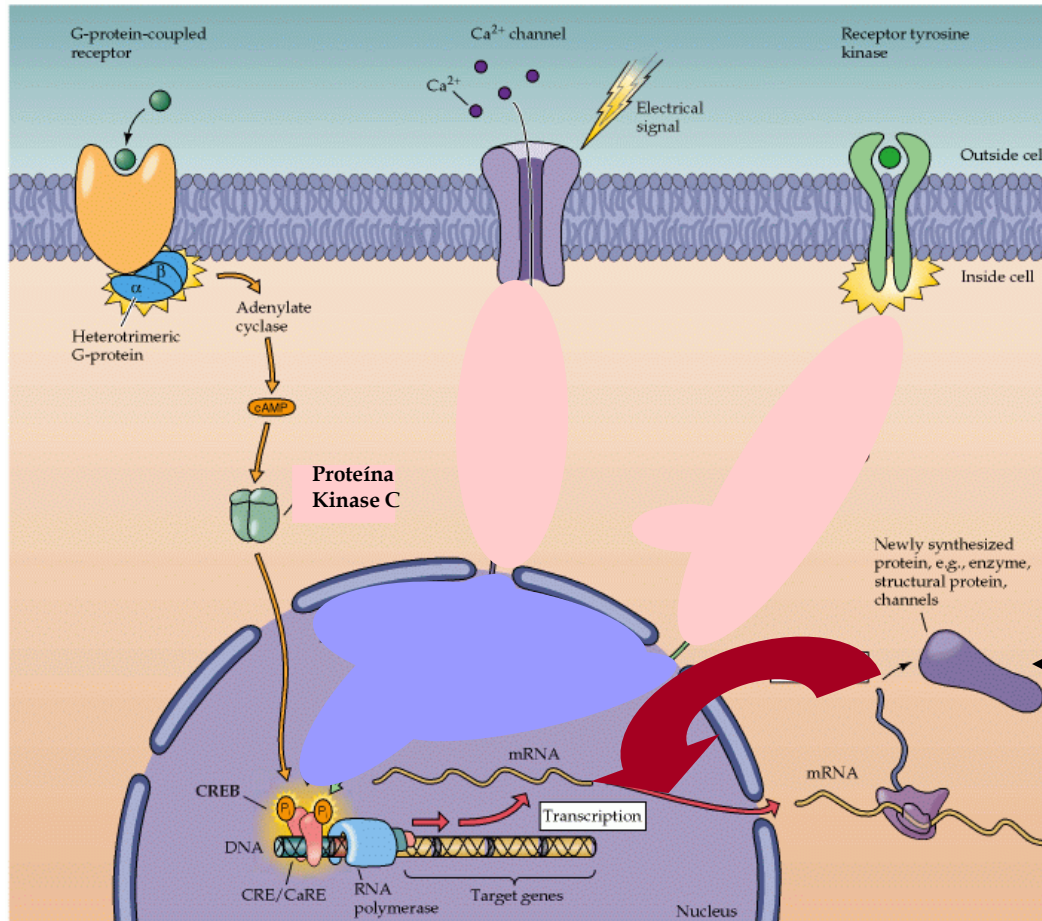


?

SNC

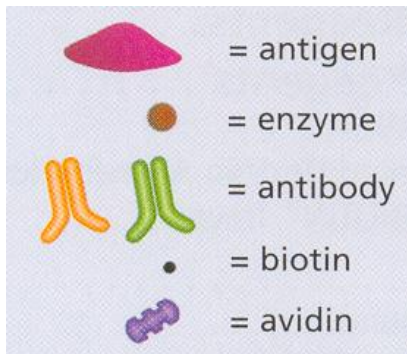
Usamos a detecção imunohistoquímica da proteína Fos (marcador de atividade neuronal) para mapear circuitos funcionais durante o comportamento defensivo.

Proteína Fos: um marcador de atividade neuronal



← proteína Fos

Detecção da proteína Fos, rastreador neuronal, neuroquímica

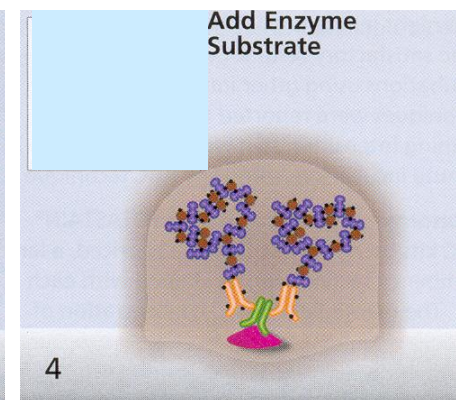
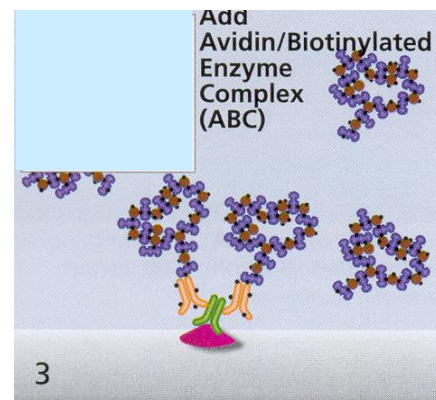
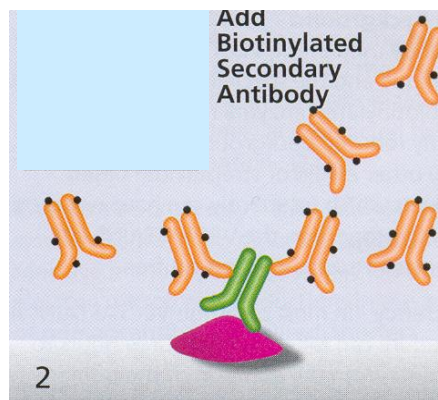
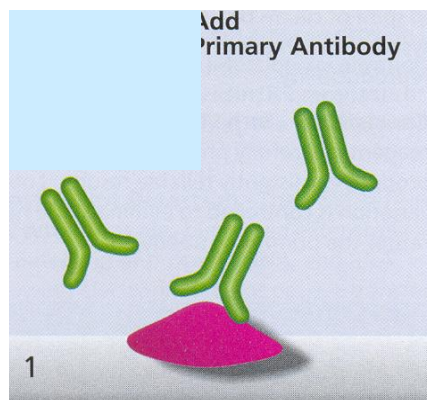


← proteína Fos, rastreador neuronal, etc...

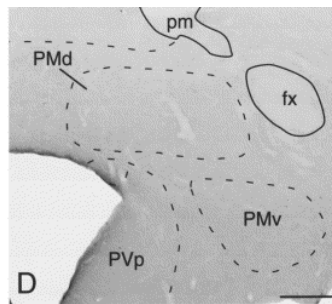
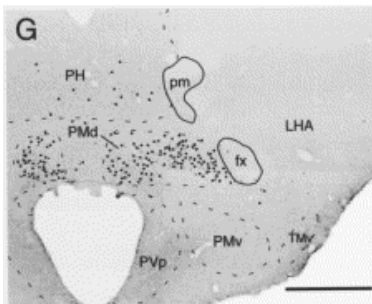
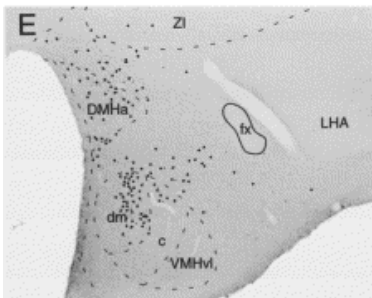
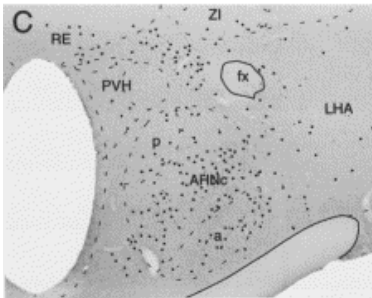
← peroxidase

← anticorpos primários (anti-proteína Fos) e secundários (anti-anticorpo primário)

← complexo amplificador ABC (biotina e avidina associados à enzima peroxidase)

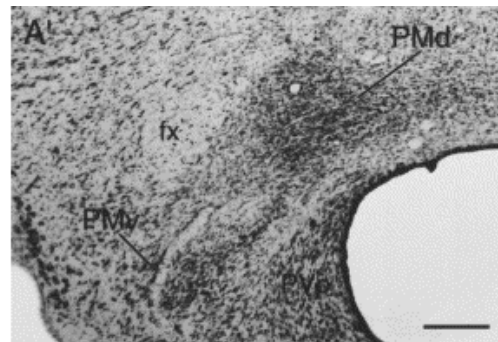
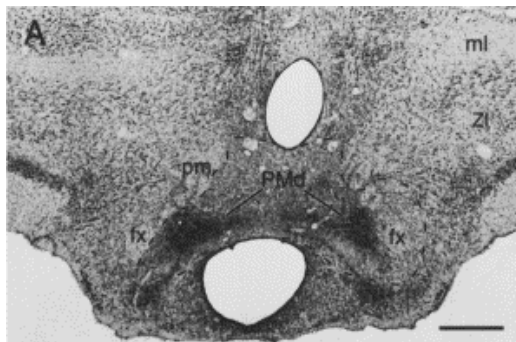
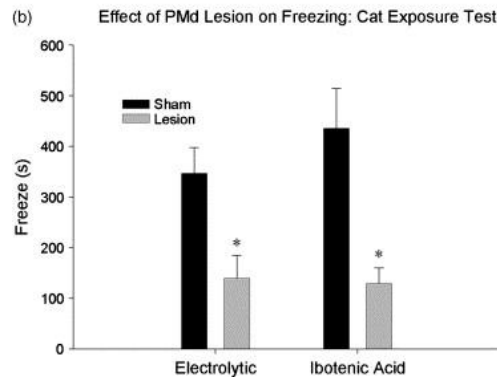
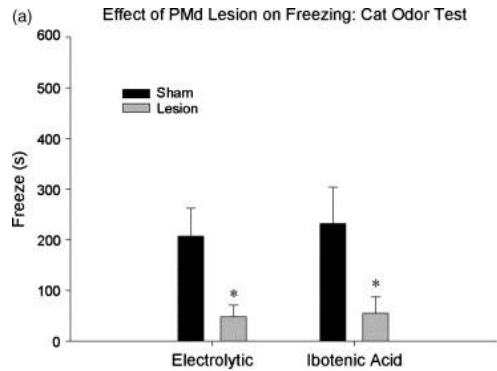


Atividade neuronal (proteína Fos):



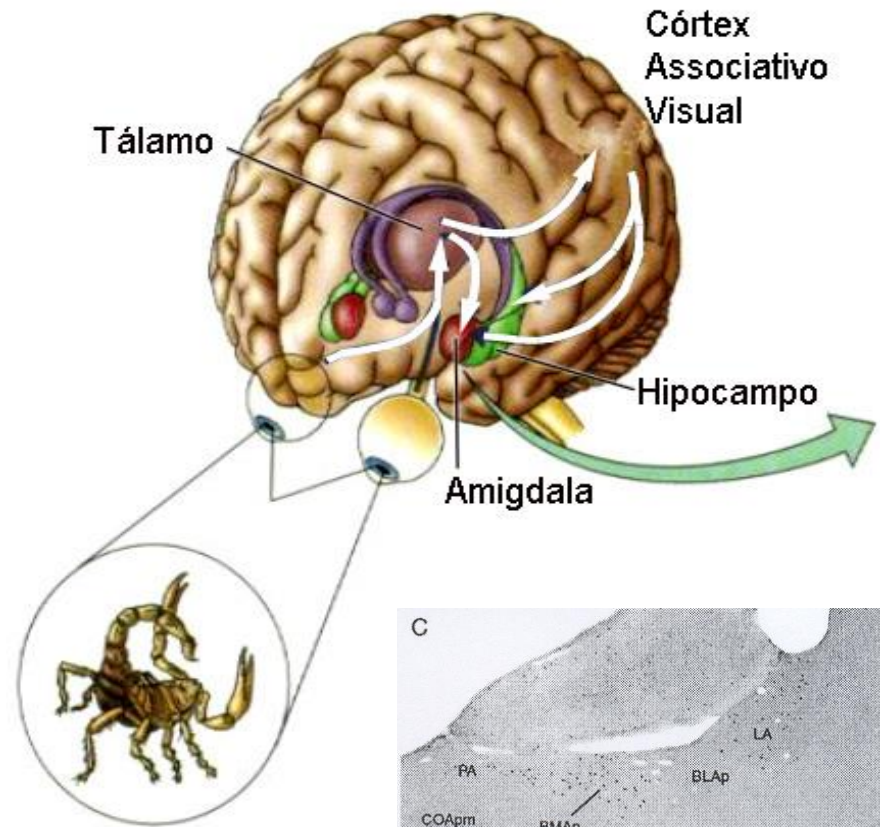
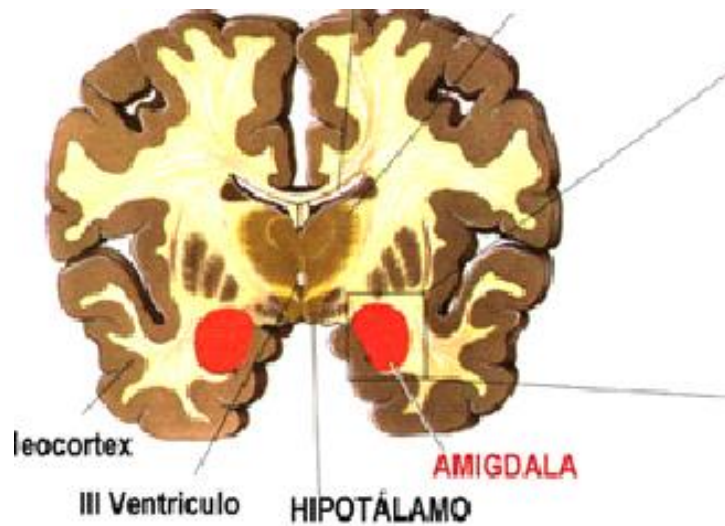
Na zona medial do Hipotálamo: circuito
hipotalâmico da defesa:
núcleo pré-mamilar dorsal (PMd)
núcleo hipotalâmico anterior (AHN)
núcleo ventromedial do hipotálamo (VMH)

Investigação de papel do núcleo pré-mamilar dorsal na expressão do comportamento defensivo: lesões bilaterais



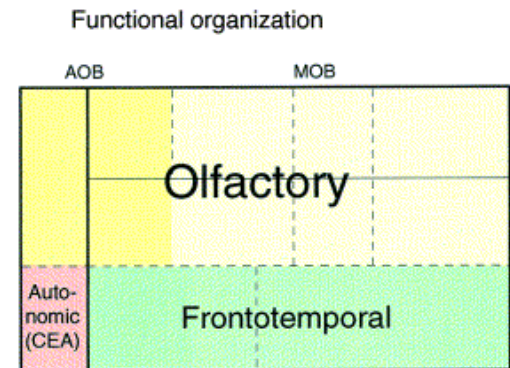
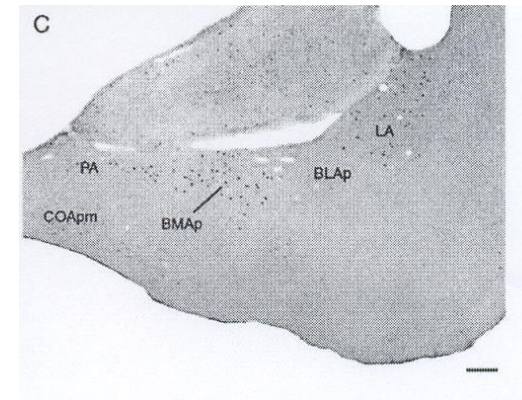
Lesão no PMd (núcleo pré-mamilar dorsal): redução do congelamento motor e aumento da avaliação de risco na presença do predador; docilidade e ausência da vocalização durante manuseio.

Amígdala



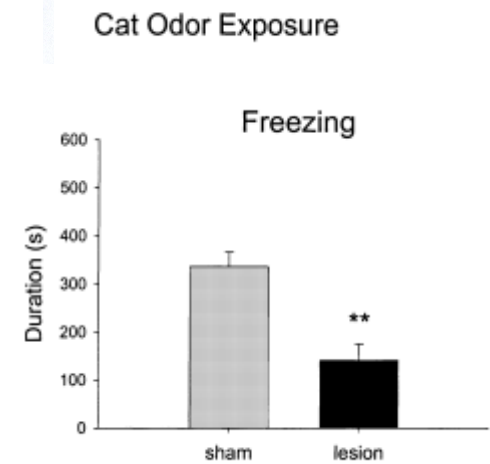
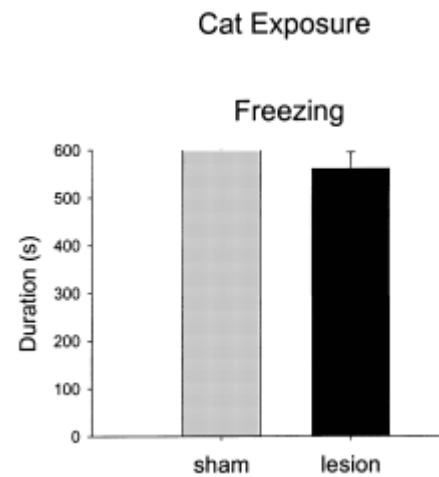
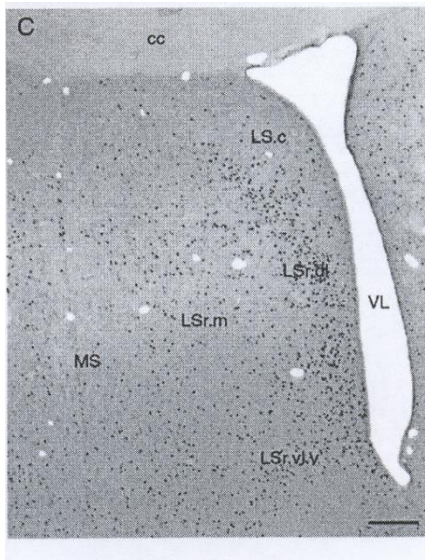
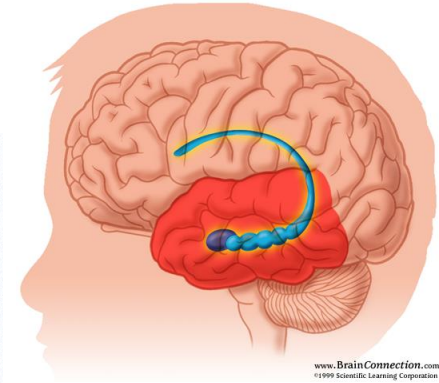
Atividade nas regiões que incluem setores particularmente responsivos ao odor do gato (sugerindo envolvimento em processamento de pistas feromonais do odor do predador); e regiões de processamento cognitivo em relação à presença do predador.

Lesões Bilaterais na Amígdala:
diminuição da resposta de defesa de ratos.

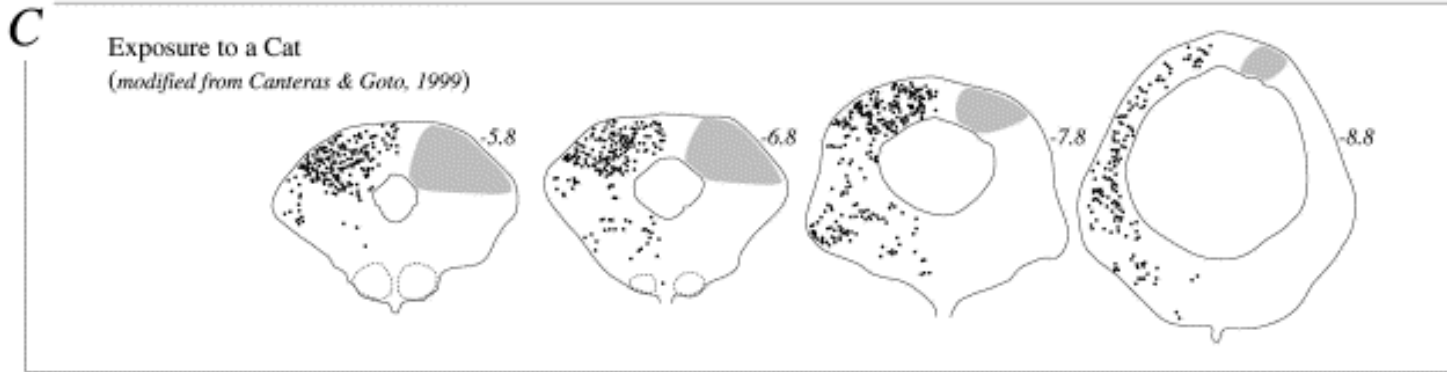


Hipocampo - Septo

Lesões Bilaterais no Hipocampo: redução do congelamento motor e aumento da avaliação de risco na presença do predador.



Substância Cinzenta Periaqueductal (PAG):

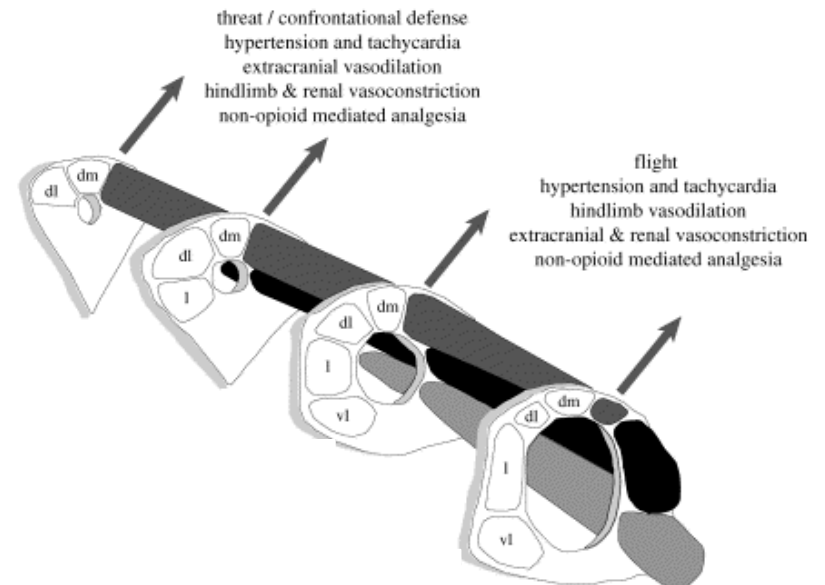


Lesões Bilaterais na PAG:
resulta em animal muito passivo; parece não apresentar reação defensiva quando confrontado com um predador.

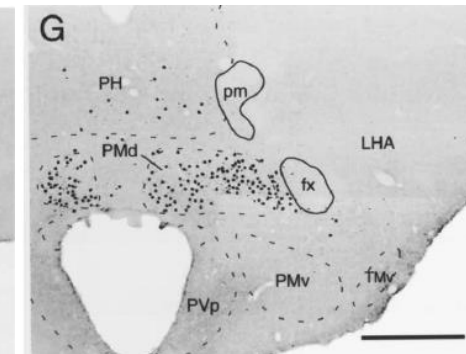
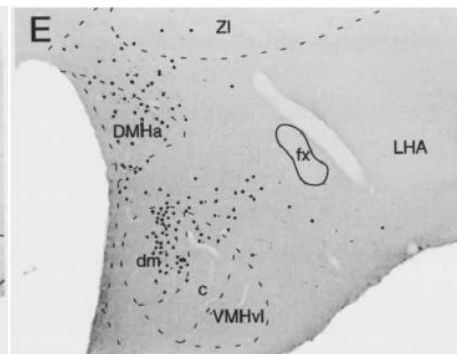
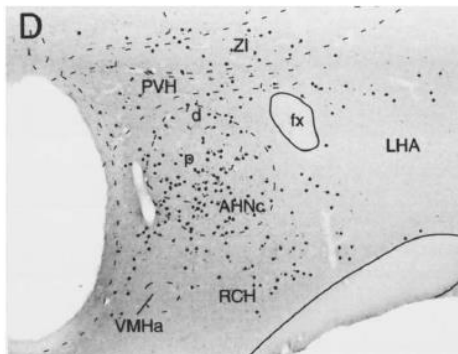
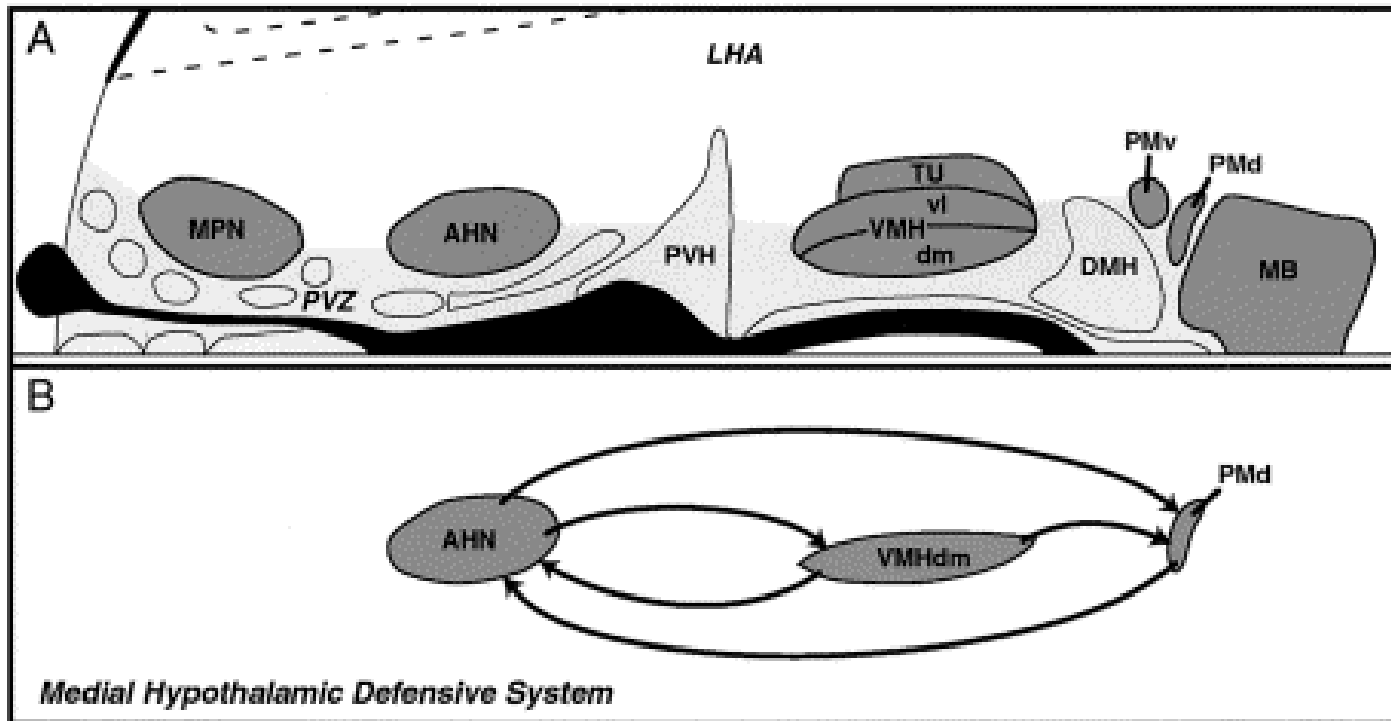
active coping strategies evoked from the IPAG and the dlPAG

Estimulação das regiões dorsomedial, dorsolateral e lateral da PAG →

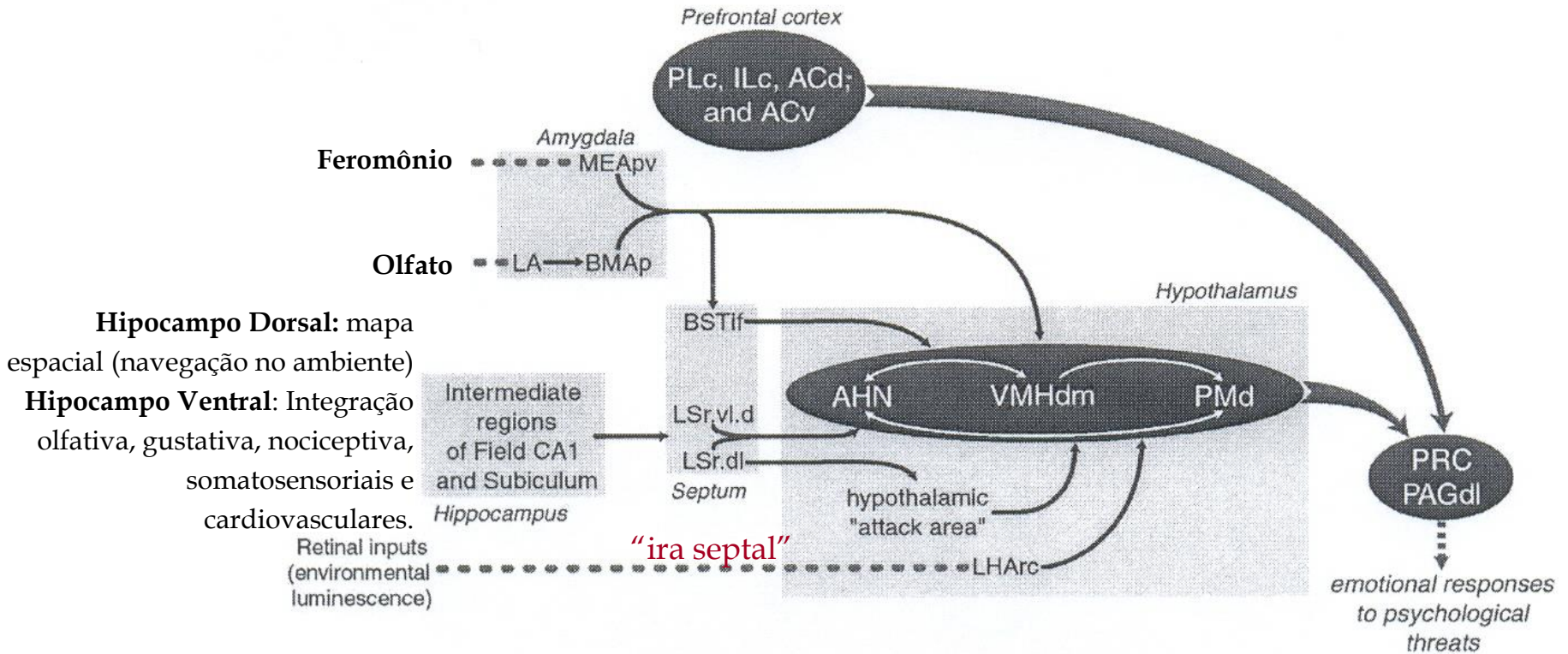
Produz aversão em animais e medo e ansiedade em humanos

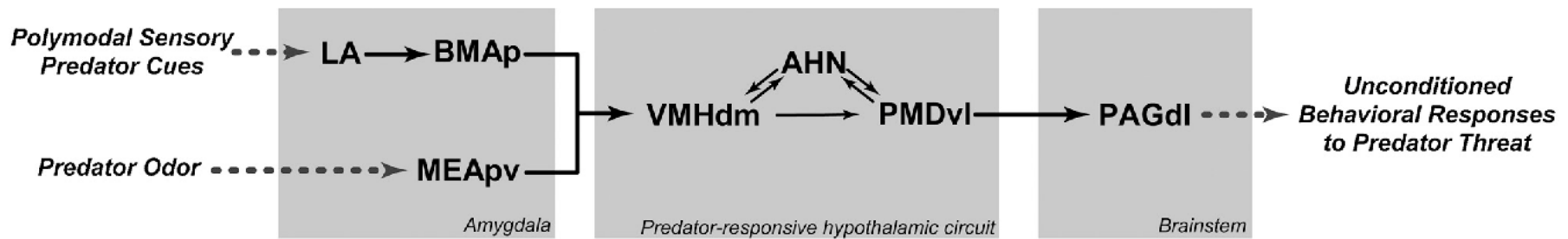


Sistema na zona medial do hipotálamo crítico para expressão do Comportamento Defensivo Inato



ESQUEMA DOS SISTEMAS NEURAIS ENVOLVIDOS NAS RESPOSTAS DE MEDO INATO EVOCADAS PELA PRESENÇA DO PREDADOR NATURAL

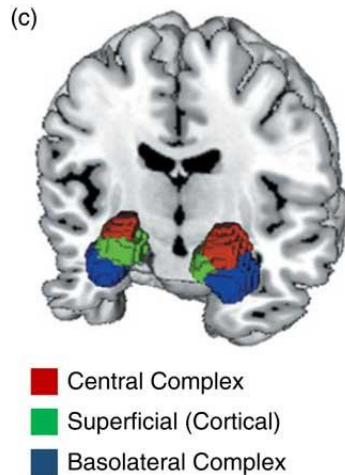
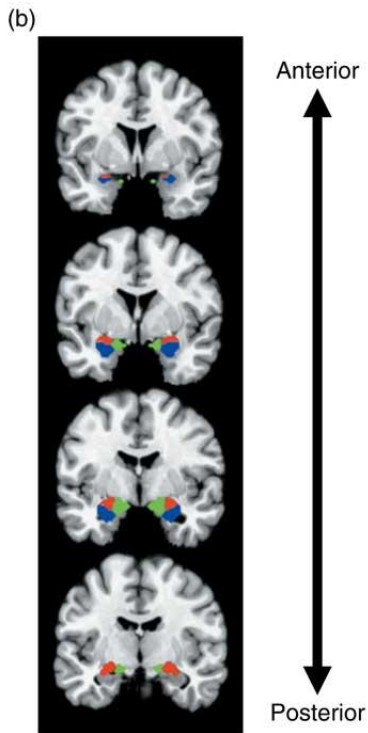
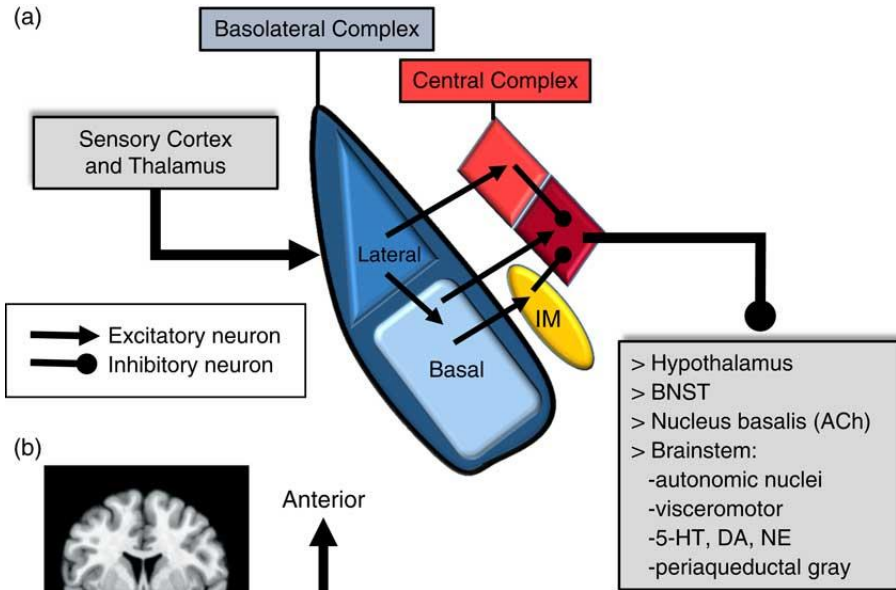




Ameaça do Predador

Vias Neurais envolvidas com as respostas de Medo Inato

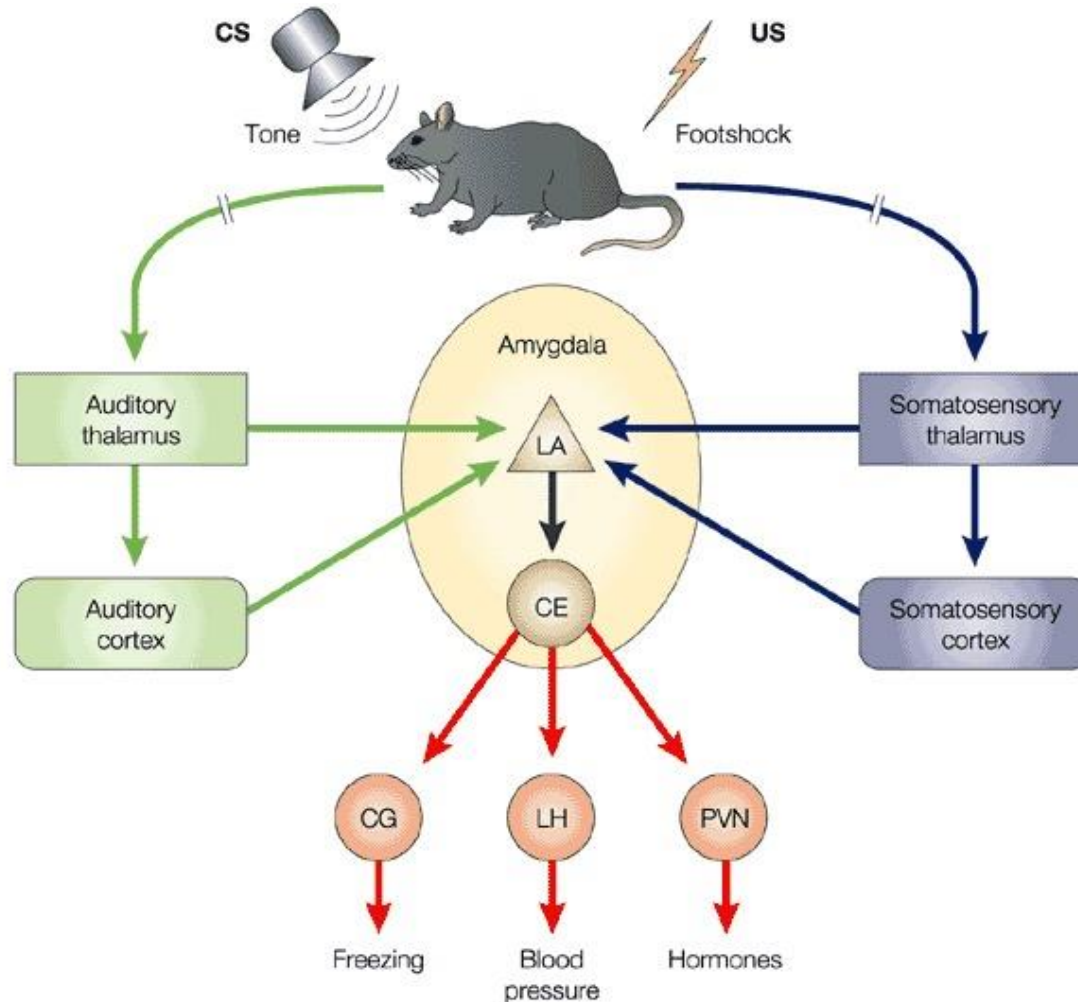
Modulação Normal da Atividade da Amígdala



Na ausência de estímulo ameaçador Interneurônios GABAérgicos mantêm o limiar de disparo mais elevado na via de saída da amígdala; e níveis moderados de Dopamina, Noradrenalina e Serotonina.

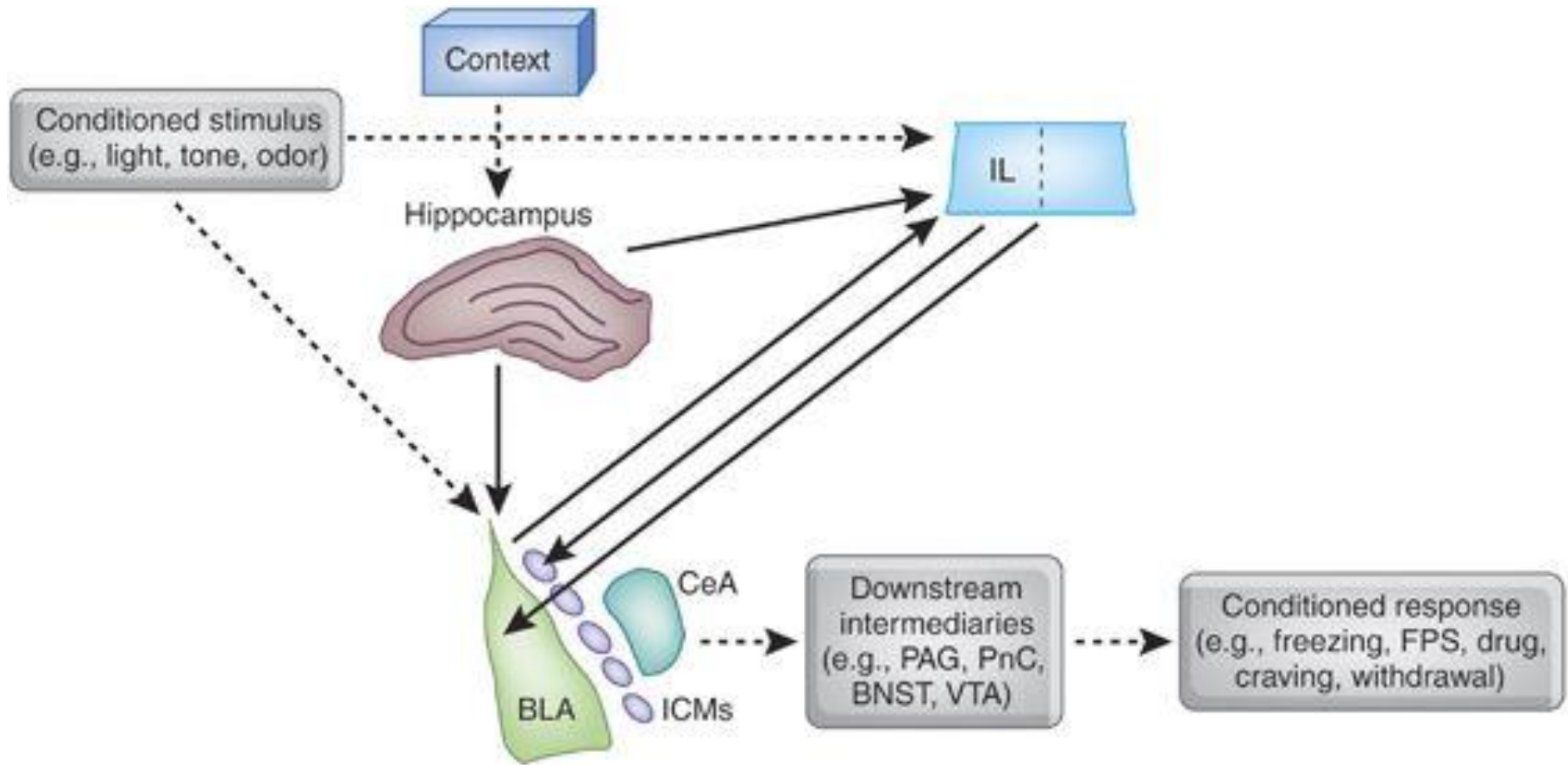
Presença do Predador Aumenta a atividade Dopaminanérgica e Noradrenérgica na Amígdala; reduz a inibição GABAérgica.

Vias Neurais envolvidas com as respostas de Medo Aprendido



Condicionamento Clássico

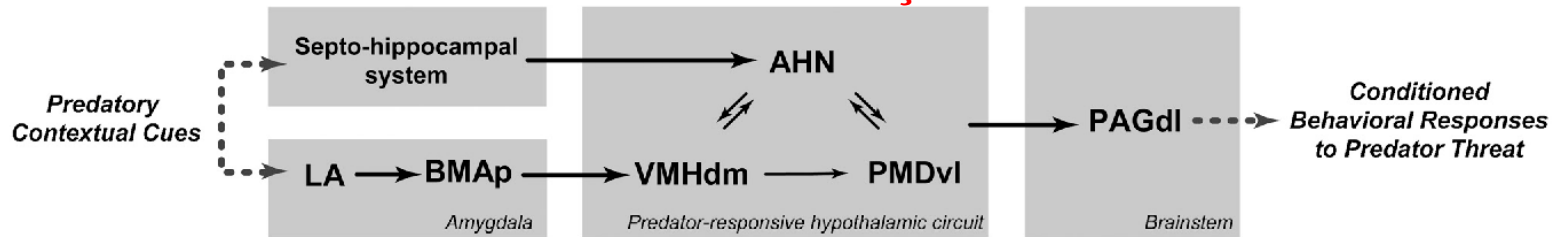
Vias Neurais envolvidas com as respostas de Medo Aprendido associado ao Contexto



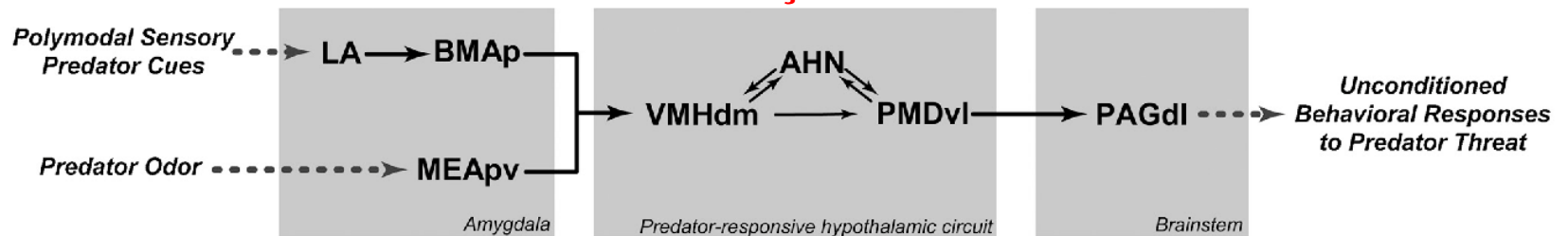
Hipocampo - Condicionamento Contextual

Vias Neurais envolvidas com as respostas de Medo Aprendido

Medo Condicionado à Ameaça do Predador



Medo Inato à Ameaça do Predador



Therefore Unpleasant Whenever Fainting Irrational Enclosed Intense Choking Event
 Restrictions Crowds Presentations Being Confined Needle Comes Frightened Prepare
 Become Mind Experience Establishing Manages Made Phobia Trapped Even
 Usually Around Illness Spider Avoidance Danger Object Run Little Way Conscious Blood Remove
 Lymph Normally Very Signs Help Germs Type Know Such Fight Control Seem Associated Strong Anxiety Detach
 Essential Space Injury Symbolically Unable Attach Unsuccessful Alongside Real Instinct
 Lift Loss Change Stick Repress People Quality Child Find Doesn't Hypnotherapy Rationalization
 Flight Panic Associated Strong Anxiety Detach
 Reaction Allowing
 Reaction Attach Unsuccessful Alongside Real Instinct
 Hypnotherapy Rationalization
 Confronted Relate

FEARS & PHOBIAS

FEAR IS A NORMAL RESPONSE TO DANGER.

A PHOBIA IS AN IRRATIONAL OR EXCESSIVE FEAR TOWARD AN OBJECT, BEHAVIOR, OR ENVIRONMENT.

The difference between normal fear and a phobia

Normal Fear	Phobia
Feeling anxious when flying through turbulence or taking off during a storm	Not going to your best friend's island wedding because you'd have to fly there
Experiencing butterflies when peering down from the top of a skyscraper or climbing a tall ladder	Turning down a good job because it's on the 10th floor of the office building
Becoming nervous when you see a pit bull or a Rottweiler	Avoiding the park because you might see a dog
Feeling nauseous when having an injection or having a blood test	Avoiding necessary medical treatments or doctor's check ups because you are terrified of needles



Fears & Phobias List

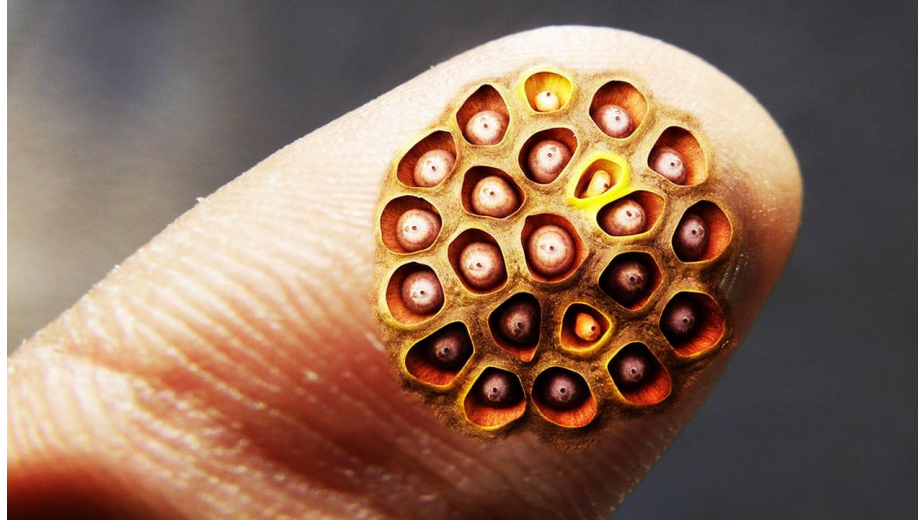


- 😨 Acrophobia: *Fear of heights*
- 😨 Aerophobia: *Fear of flying*
- 😨 Agoraphobia: *Fear of public space*
- 😨 Ailurophobia: *Fear of cats*
- 😨 Amathophobia: *Fear of dust*
- 😨 Arachnophobia: *Fear of spiders*
- 😨 Astraphobia: *Fear of lightning*
- 😨 Claustrophobia: *Fear of closed-in spaces*
- 😨 Emetophobia: *Fear of vomiting*
- 😨 Ereuthophobia: *Fear of blushing*
- 😨 Genophobia: *Fear of sex*
- 😨 Haematophobia: *Fear of blood*
- 😨 Keraunophobia: *Fear of thunder*
- 😨 Microphobia: *Fear of germs/small things*
- 😨 Mysophobia: *Fear of dirty*
- 😨 Nyctophobia: *Fear of the dark*
- 😨 Ochlophobia: *Fear of crowds*
- 😨 Ornithophobia: *Fear of birds*
- 😨 Pathophobia: *Fear of disease*
- 😨 Pnigophobia: *Fear of choking*
- 😨 Pteronophobia: *Fear of feathers*
- 😨 Pyrophobia: *Fear of fire*
- 😨 Triskaedekaphobia: *Fear of the number thirteen*
- 😨 Xenophobia: *Fear of strangers*
- 😨 Zoophobia: *Fear of animals*



www.englishstudyhere.com

Tripofobia





Fobia Específica Não Associativa

Ex: medo do escuro em crianças

Se a criança pode apresentar uma reação emocional exagerada ao estímulo (escuro) ela adquire um aprendizado não associativo (Sensibilização) e pode desenvolver fobia por escuro.

Ocorre uma excitação exagerada da amígdala devido a uma mudança patológica do limiar de excitabilidade no circuito amigdaliano do medo (Sensibilização).

Sensibilização: propósito de detectar ameaças

Sensibilização na Fobia não Associativa

Exposição repetida ao estímulo induz sensibilização a longo prazo dos receptores de Noradrenalina e produz a redução do controle inibitório GABAérgico.



Fobia Específica Não Associativa

Falta de Habituação (forma de aprendizado não associativo que é manifestado por reação emocional reduzida a um estímulo apresentado repetitivamente.

Habituação: propósito de proteger o cérebro de uma inundação de informações sensoriais irrelevantes com o tempo.

Disfunção no circuito do medo-independente do aprendizado (habituação da amígdala).

Fobia Específica Experimental

Ex: medo aprendido



Aquisição do medo ocorre por condicionamento clássico em que se dá a associação de um estímulo neutro (posteriormente condicionado) com um estímulo aversivo. O medo também pode ser aprendido por condicionamento observacional – transmissão social do medo.

No medo condicionado

Aumenta a liberação de Glu na amígdala (LA) - estimula resposta de medo e provoca LTP.

Serotonina estimula a extinção do medo condicionado.

Fobia Específica Experimental

Ex: medo aprendido



A fobia específica experienciada está associada a uma *disfunção do circuito e mecanismos envolvidos no medo - dependente de aprendizado* (falha em adquirir uma redução da resposta condicionada através da apresentação repetitiva do estímulo condicionado)

Na Fobia Específica Experimental

Baixos níveis de serotonina na amígdala podem estar envolvidos com a fisiopatologia da fobia específica experimental (diminuição de receptores 5-HT1A); redução da inibição tônica dos interneurônios GABAérgicos. Pouca extinção aprendida do medo (Disfunção do Sistema Serotoninérgico).

Quantitative representations of an exaggerated anxiety response in the brain of female spider phobics-a parametric fMRI study.

[Zilverstand A](#)^{1,2}, [Sorgner B](#)¹, [Kaemingk A](#)¹, [Goebel R](#)^{1,3}.

[Hum Brain Mapp.](#) 2017 Jun;38(6):3025-3038. doi: 10.1002/hbm.23571.

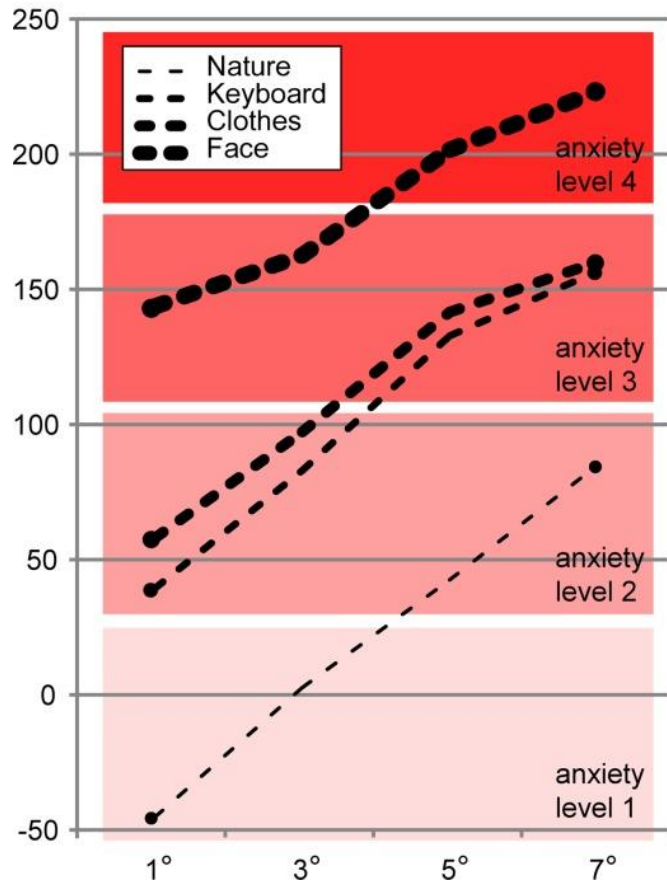
Epub 2017 Mar 21.

Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder.

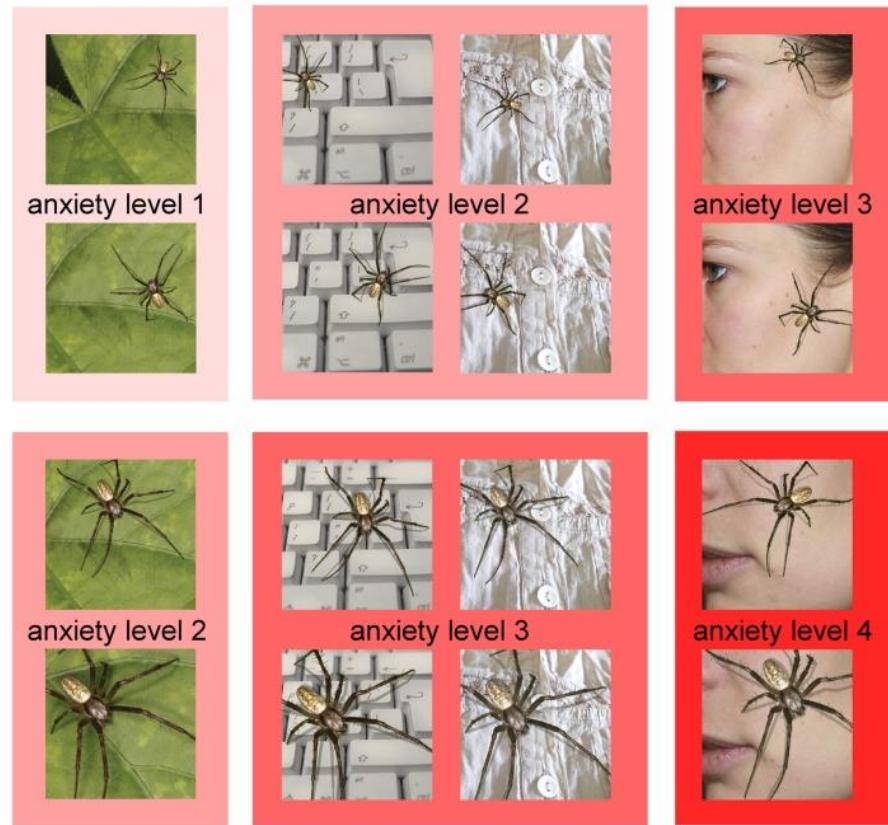
[Lanzenberger RR](#)¹, [Mitterhauser M](#), [Spindelegger C](#), [Wadsak W](#), [Klein N](#), [Mien LK](#), [Holik A](#), [Attarbaschi T](#), [Mossaheb N](#), [Sacher J](#), [Geiss-Granadia T](#), [Kletter K](#), [Kasper S](#), [Tauscher J](#).

[Biol Psychiatry.](#) 2007 May 1;61(9):1081-9. Epub 2006 Sep 18.

A Anxiety Ratings Spider Phobics

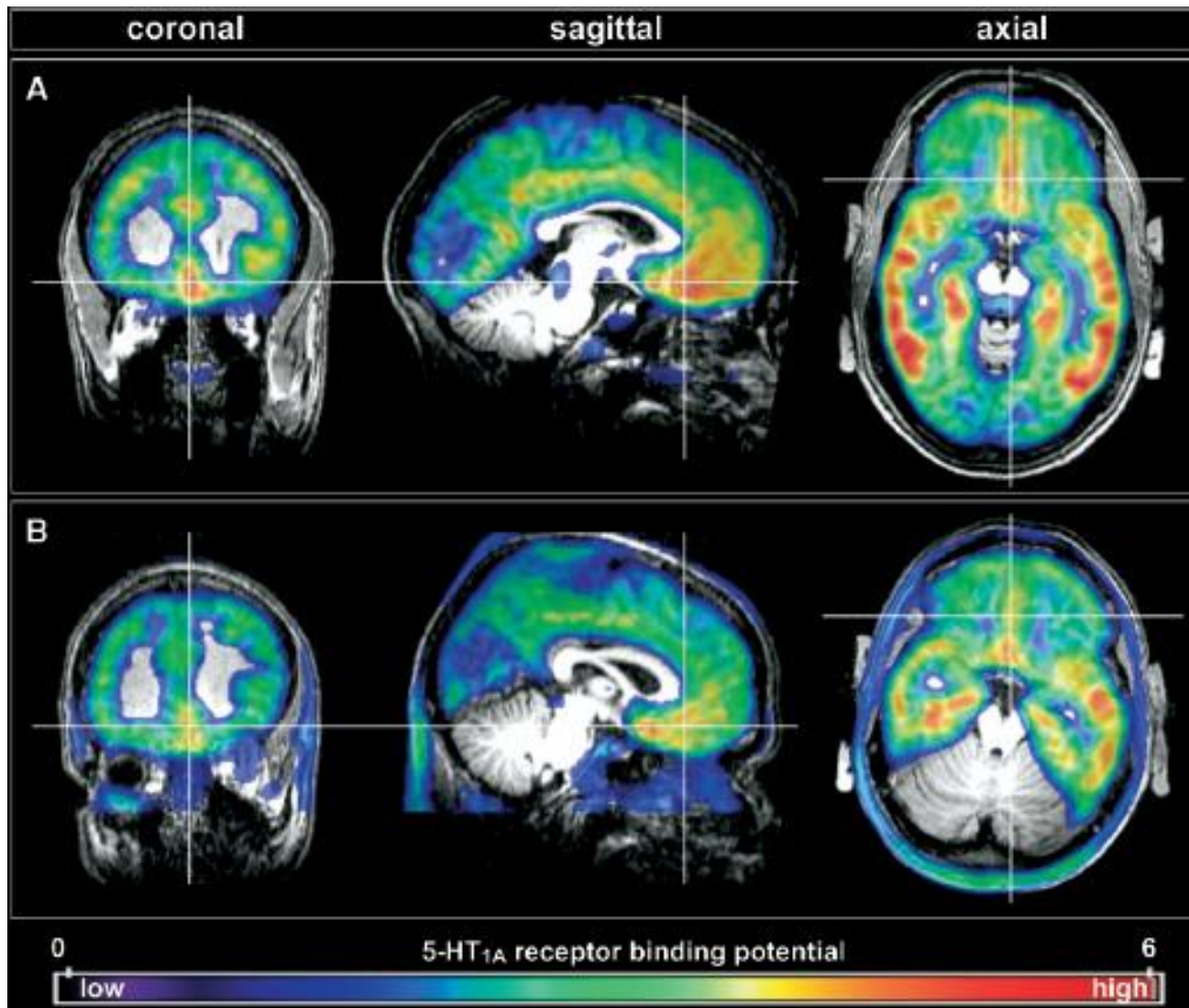


B Grouping of stimuli subcategories



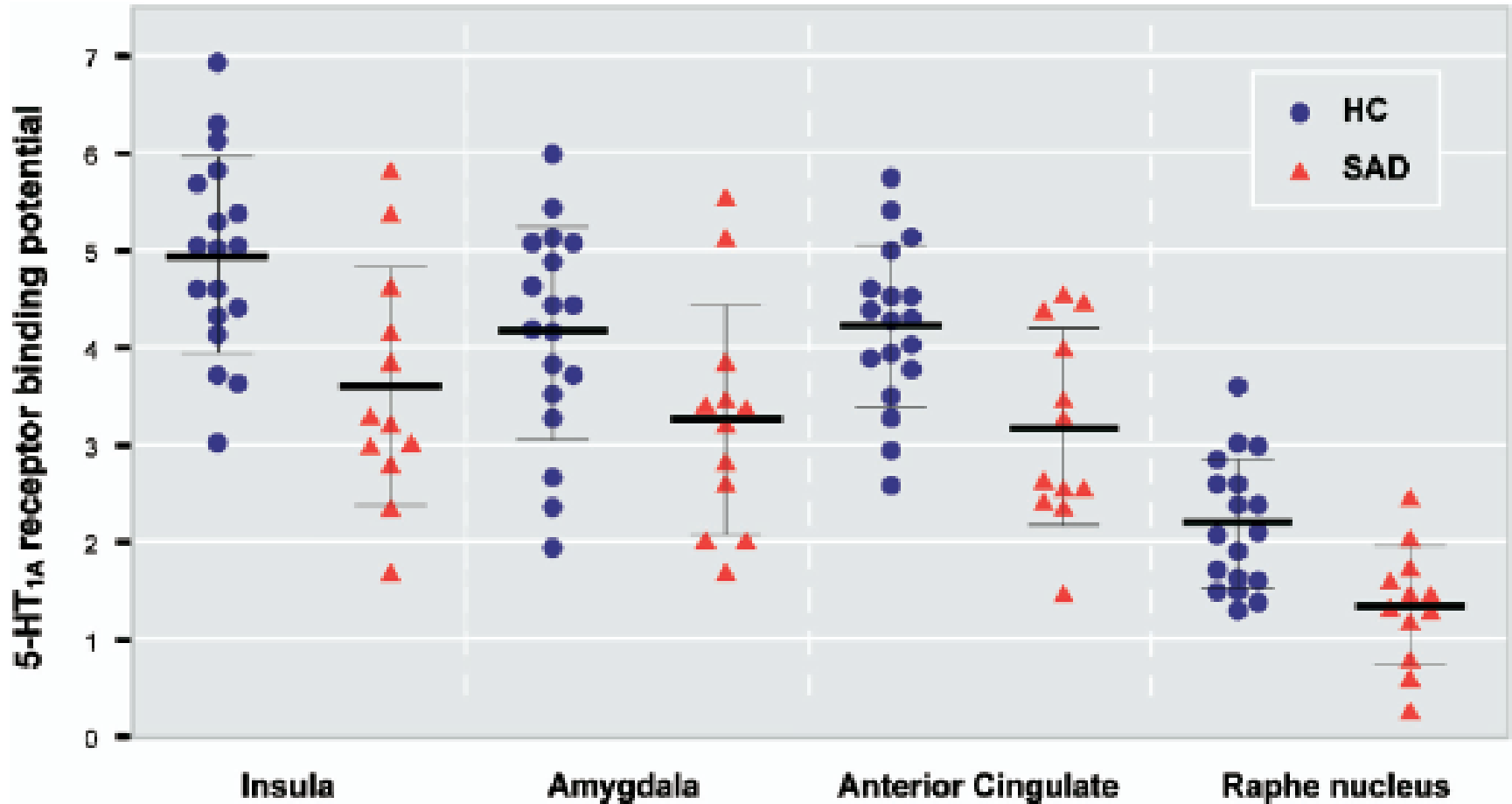
Stimuli used in the fMRI study. Based on the ratings from the phobic participants in the behavioral rating study (shown in A), the 16 stimulus subcategories of the *parametric spider picture set* were grouped into four different anxiety levels (*Anxiety Level 1*, *Anxiety Level 2*, *Anxiety Level 3*, and *Anxiety Level 4*).

5HT1 é inibitório



MR images of a single healthy subject (A); patient suffering from social anxiety disorder (SAD) (B).

The color table indicates the 5-HT_{1A} receptor binding potential values. 5-HT_{1A}, serotonin-1A.



Scatter histograms of the 5-HT_{1A} receptor BP values for healthy control subjects (azul) and patients suffering from social anxiety disorder (vermelho).

Agressão

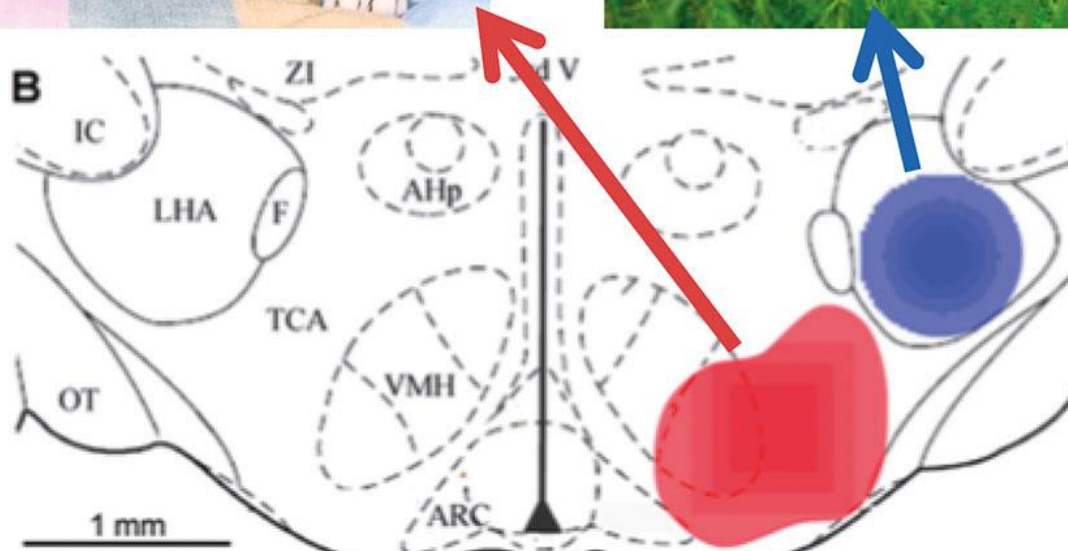


Hipotálamo e Comportamentos Agressivos

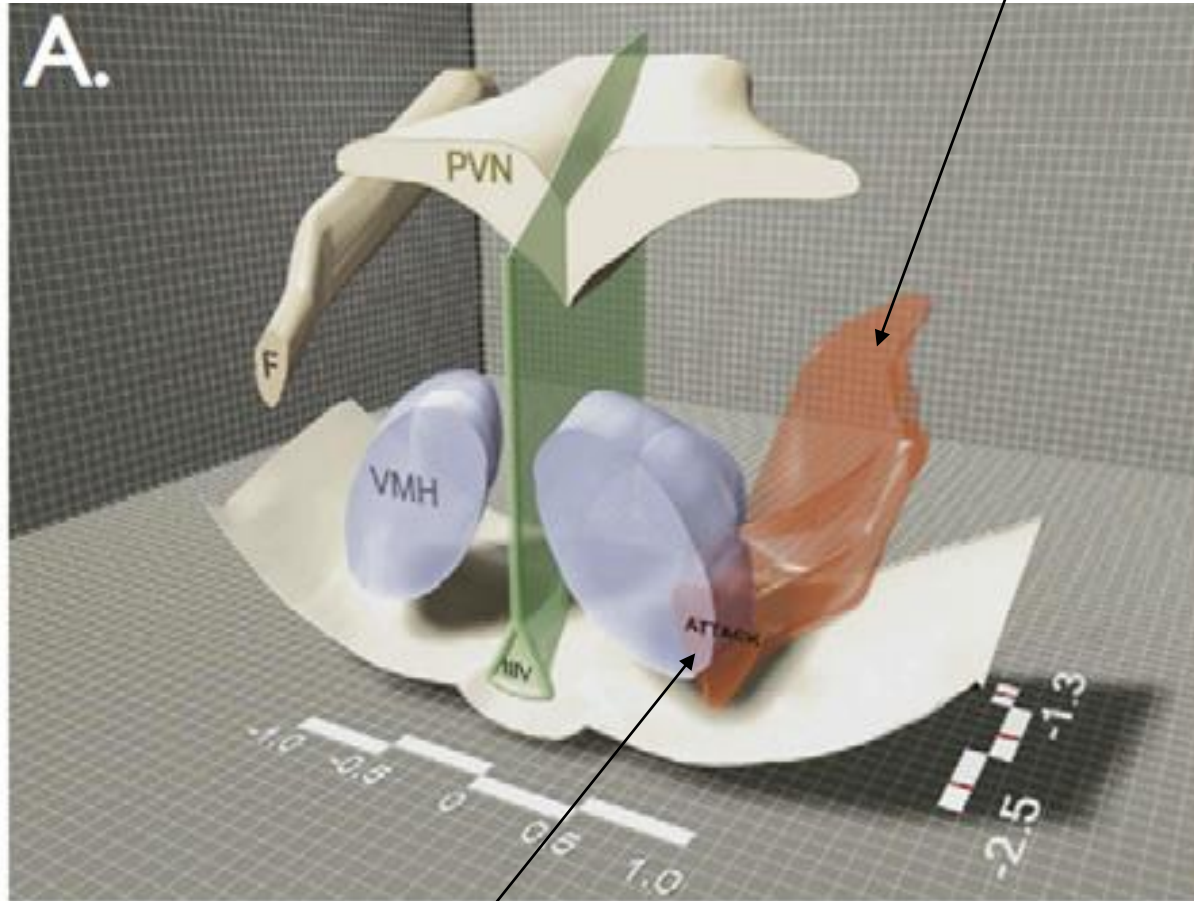
Agressão Defensiva



Agressão Predatória

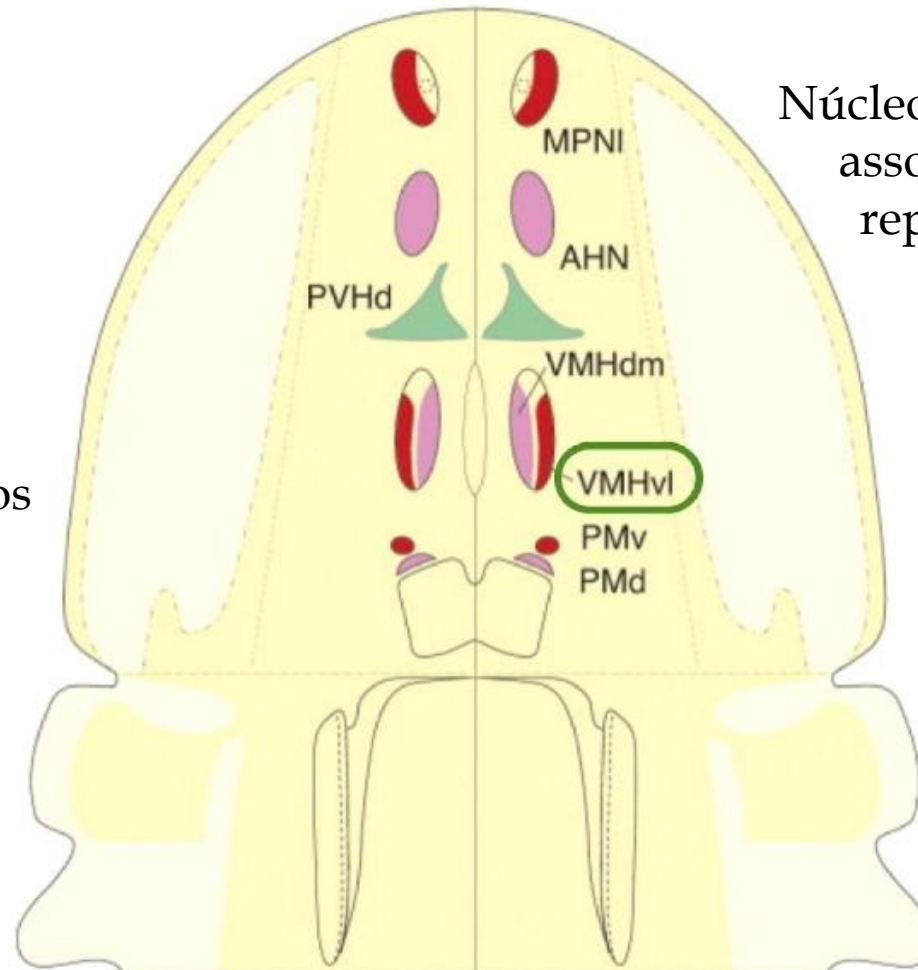


Área Hipotalâmica de Ataque

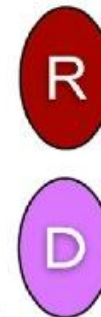


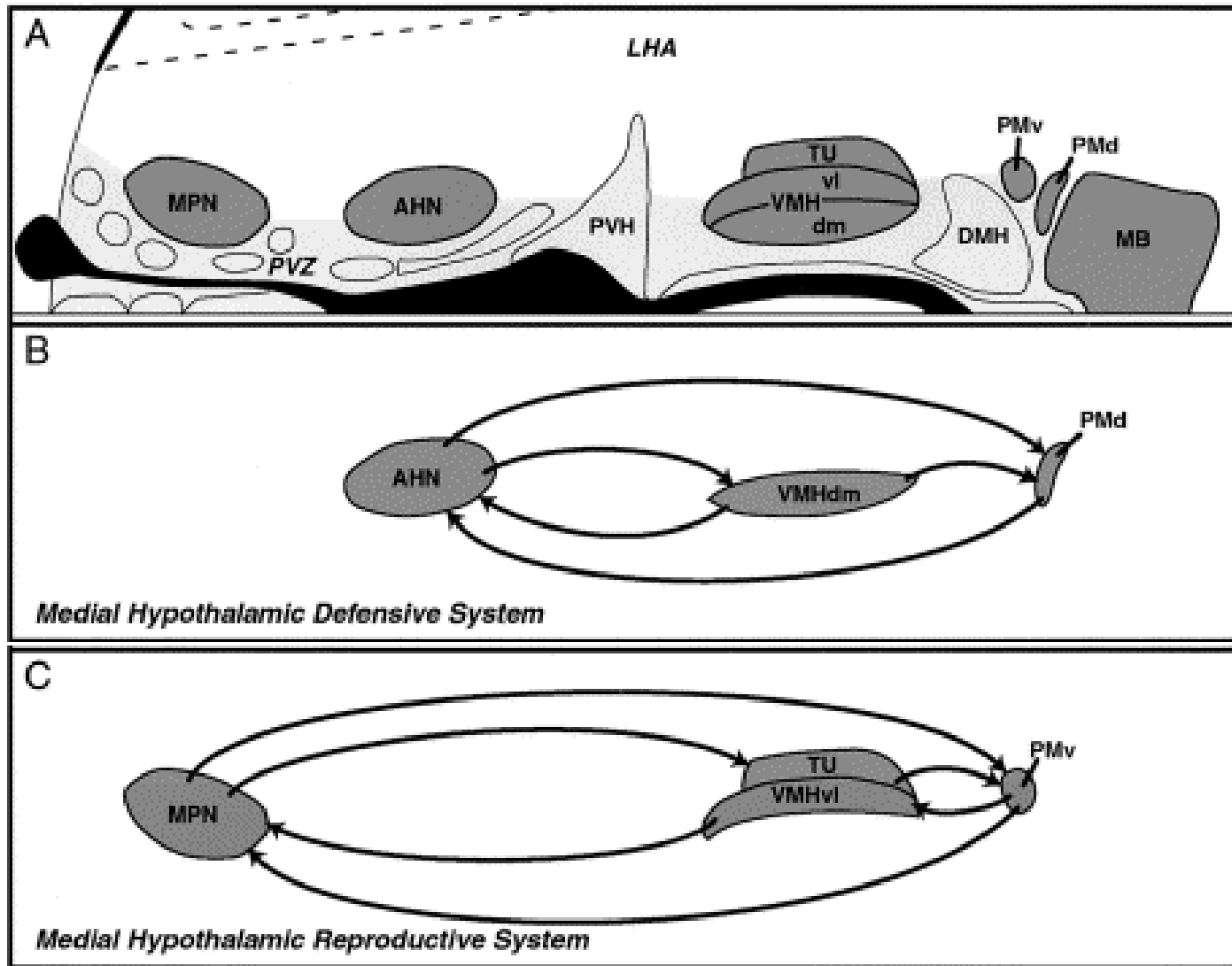
VMHv1

Núcleos hipotalâmicos
associados com
Defesa (D)

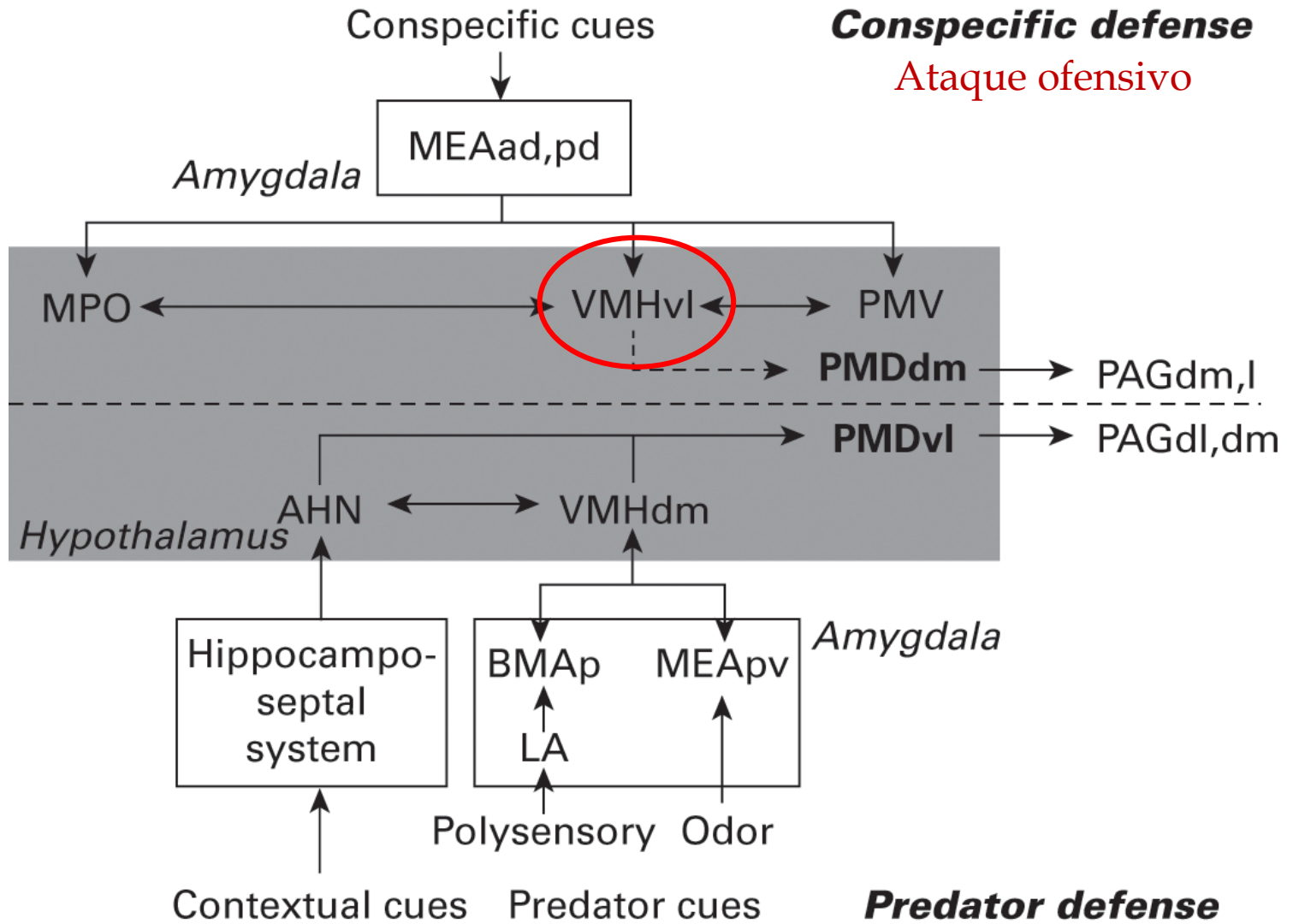


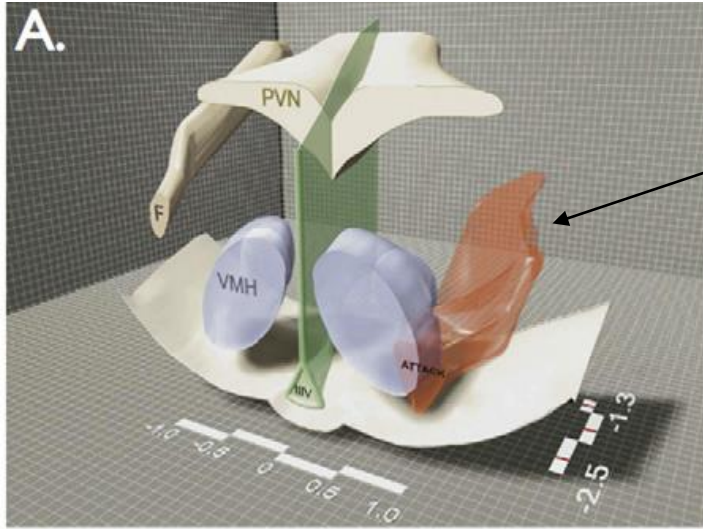
Núcleos hipotalâmicos
associados com a
reprodução (R)





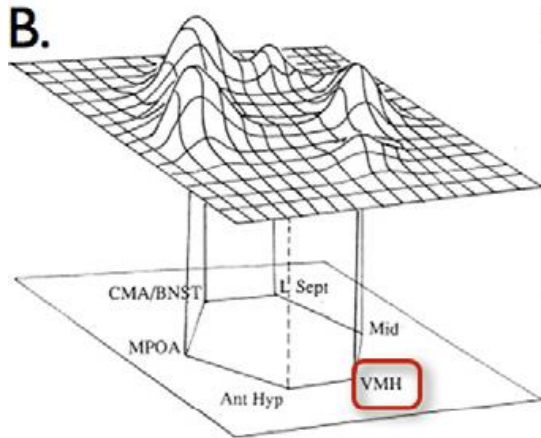
Controle Comportamental na Zona Medial do Hipotálamo



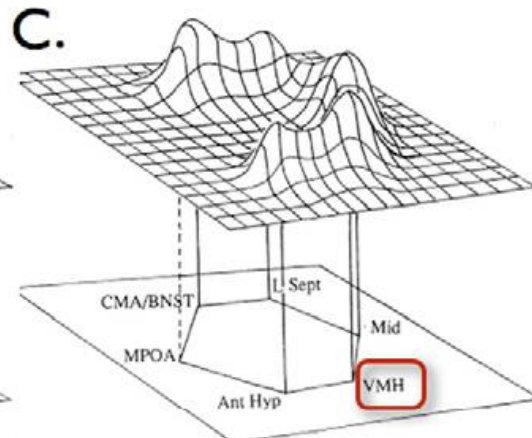


Área Hipotalâmica de Ataque

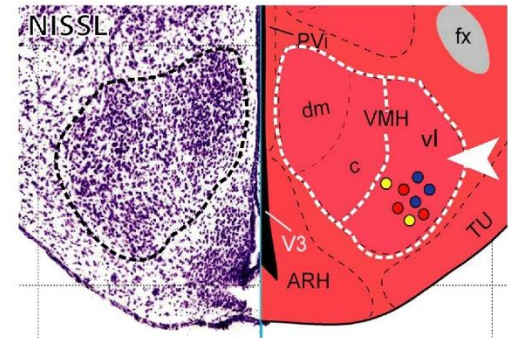
Comportamento Agressivo
(bolas vermelhas)



Male sexual behavior

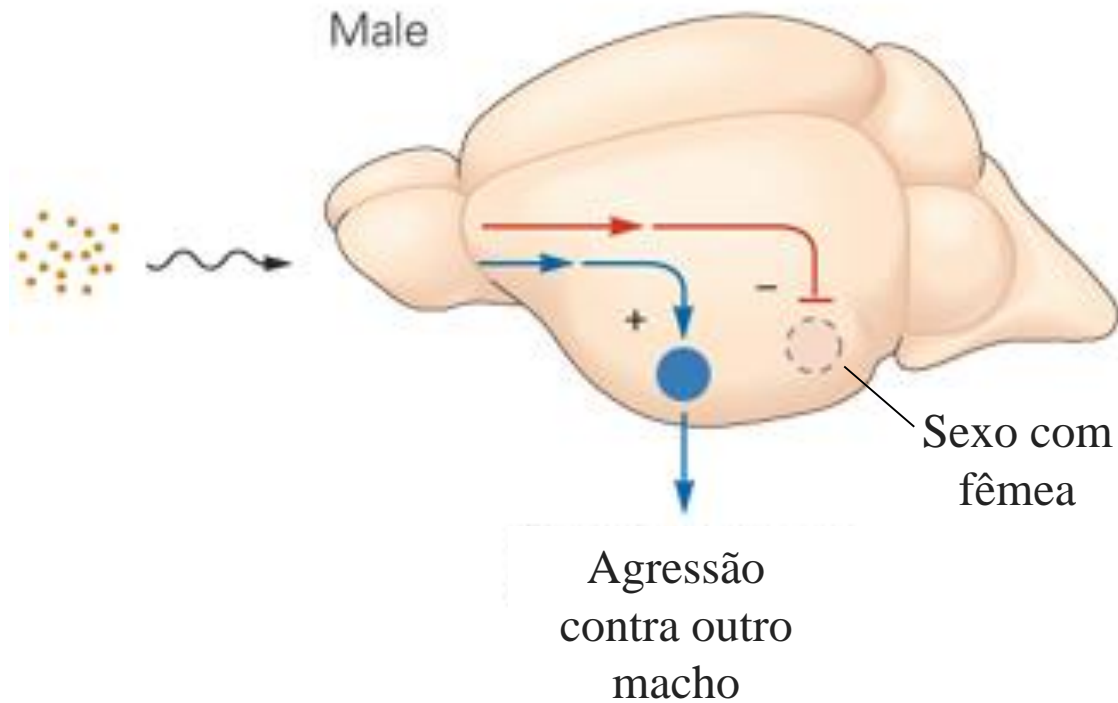


Male aggression



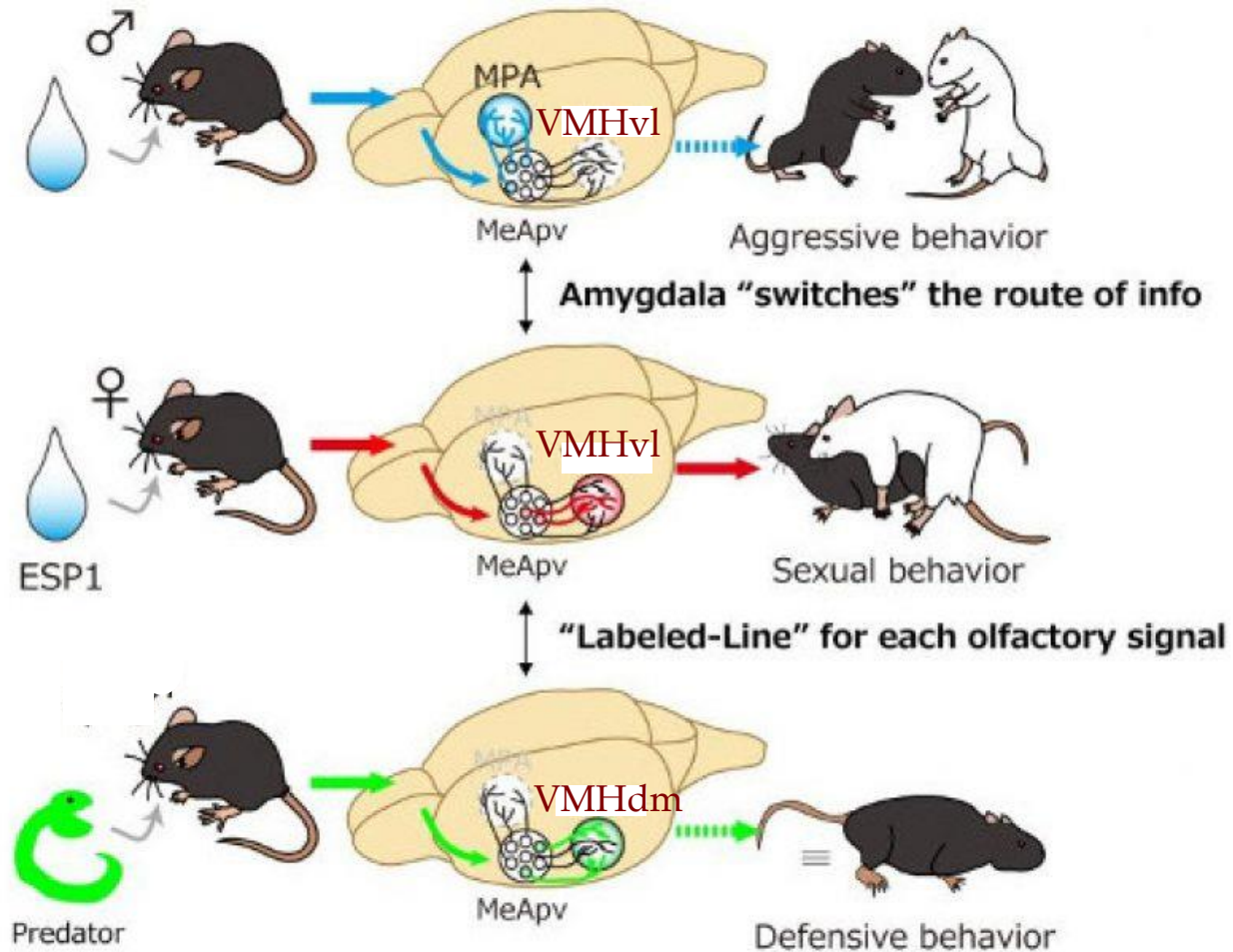
Comportamento Sexual
(Bolas Azuis)

Feromônios e hormônios controlam o comportamento sexual em ratos machos

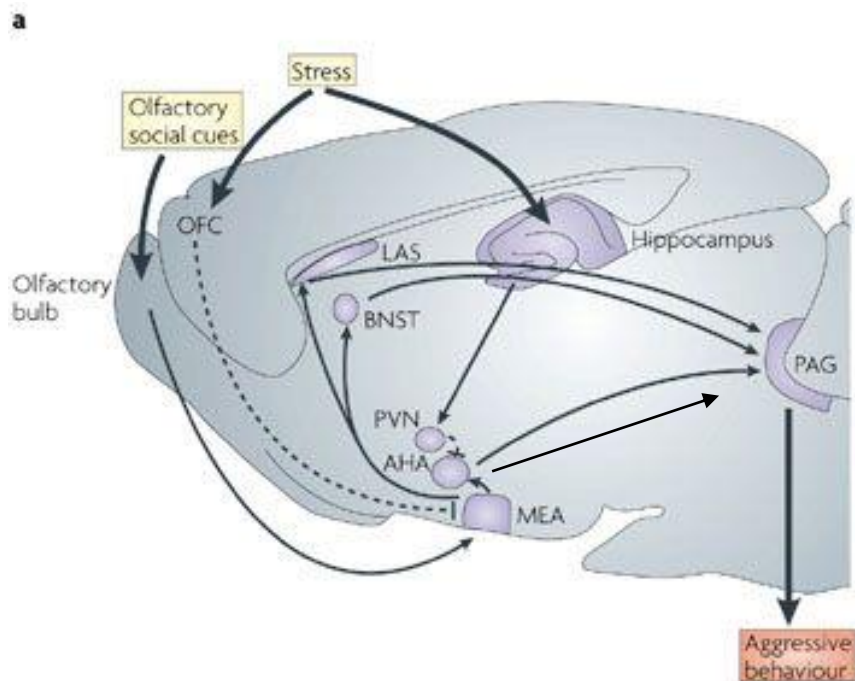


Hipotálamo e processamento olfativo

Importantes para a mudança de comportamento



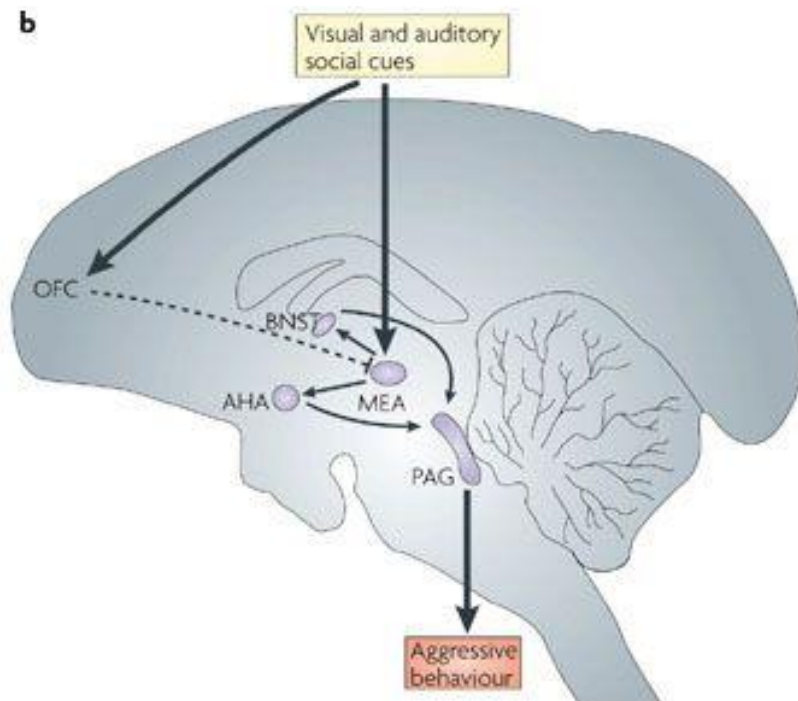
Roedor - agressão



Septo, BST e Zona medial do Hipotálamo (área de ataque (AHA e VMHvl) estimula a PAGdm que desencadeia comportamento agressivo espécie-específico.

Estressores podem modular o comportamento (via modulação da amígdala pelo **córtex orbitofrontal** e **hipocampo**).

Primata não-Humano

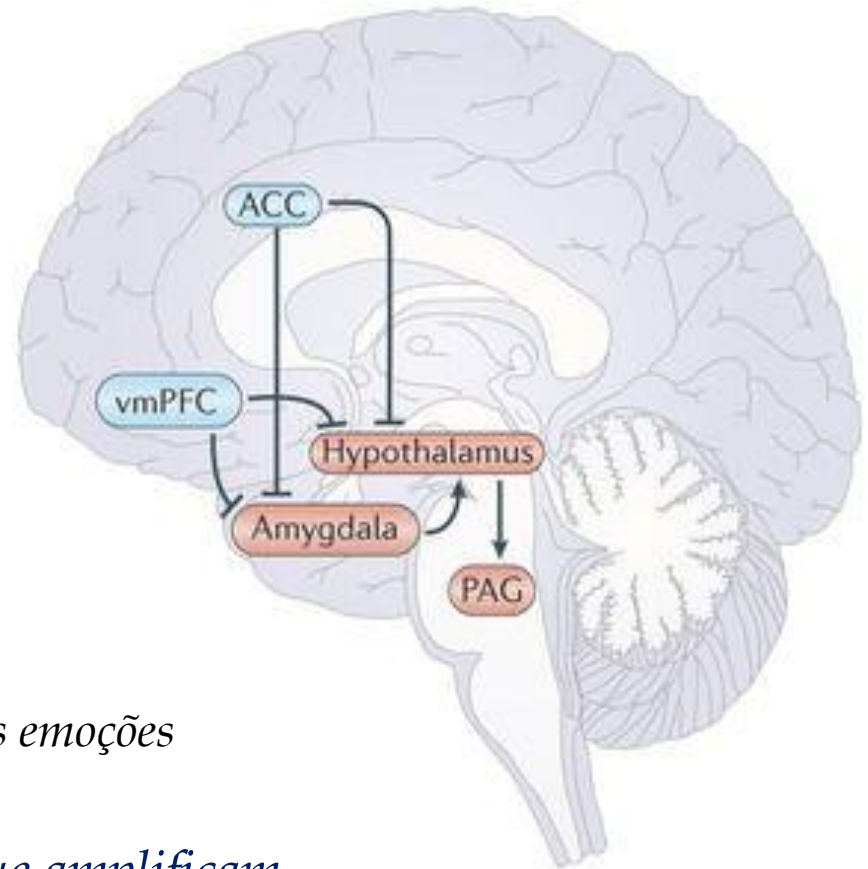


Copyright © 2007 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

Agressão é evocada por estímulos vocais e visuais na amígdala. MEA ativa BST e área de ataque (AHA) que ativam a PAG.

Córtex Órbitofrontal é importante para interpretar pistas sociais. OFC modula atividade da amígdala.

Circuito agressivo proposto para humanos



Córtex Órbita Frontal

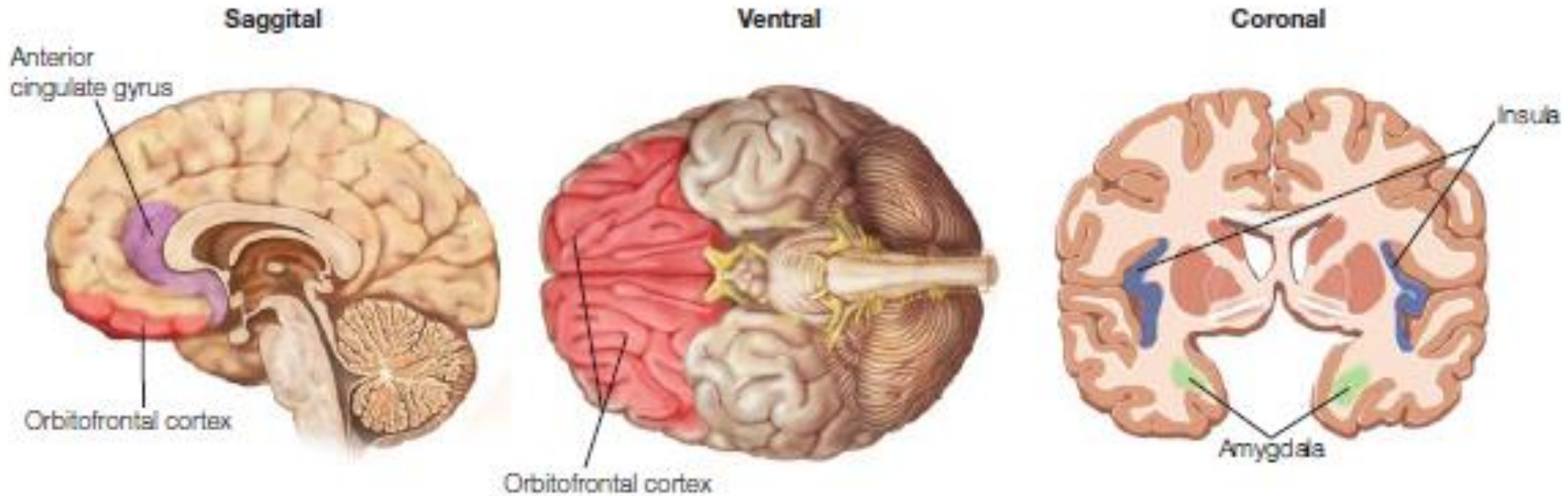
Córtex Pré-frontal Ventromedial

Córtex Cingulado Anterior

controlam aspectos diversos na regulação das emoções

Regulação da emoção inclui processos que amplificam, atenuam ou matem um estado emocional.

Córtex Orbitofrontal

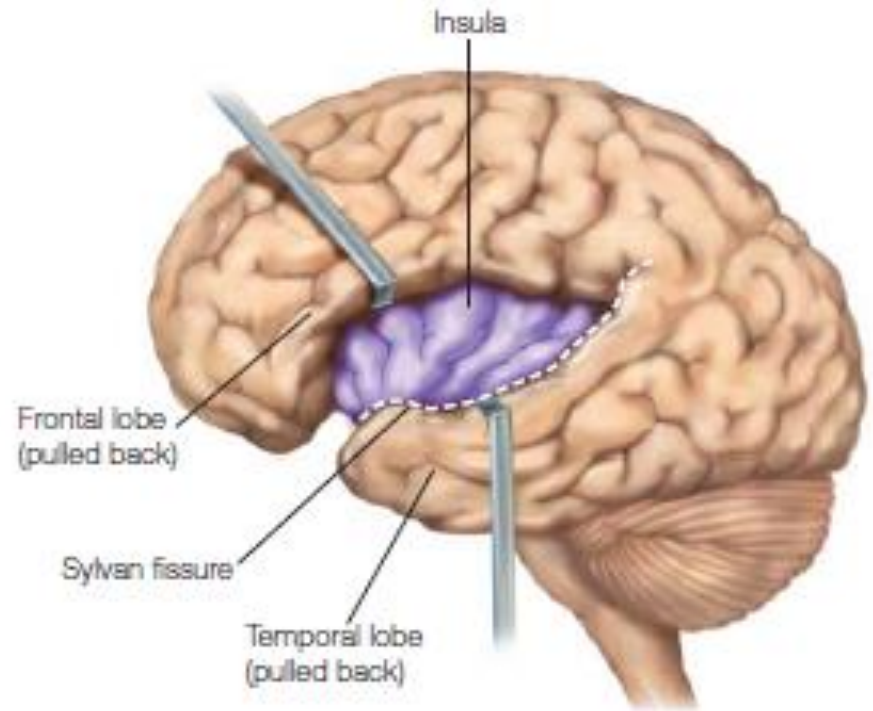
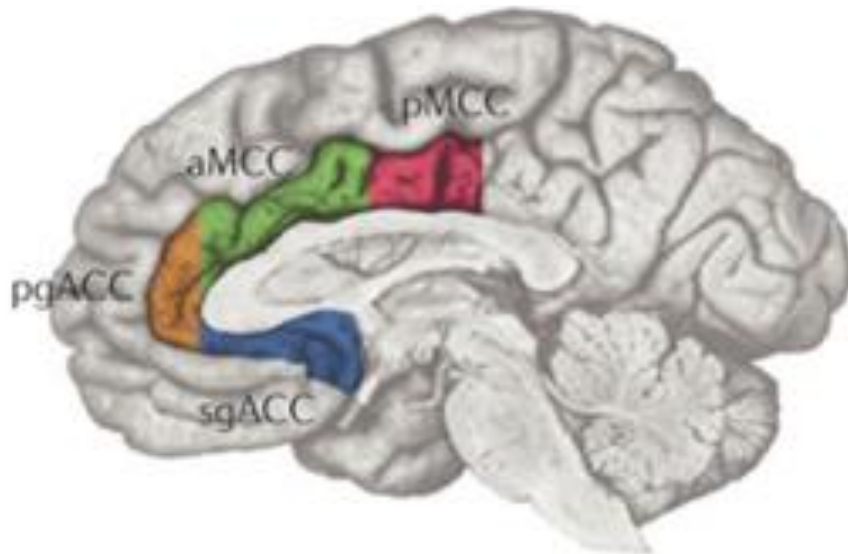


Córtex Pré-Frontal Ventromedial é a porção medial do Córtex Órbitofrontal. Tem um papel importante na representação de valores na tomada de decisão sobre a ação a ser selecionada e o controle motor.

Tem engajamento em respostas conflitivas; avalia os aspectos negativos; e apresenta interação com a amígdala.

Implicado na influências do estado emocional, emoção antecipada e emoção esperada baseada em expectativa na tomada de decisão.

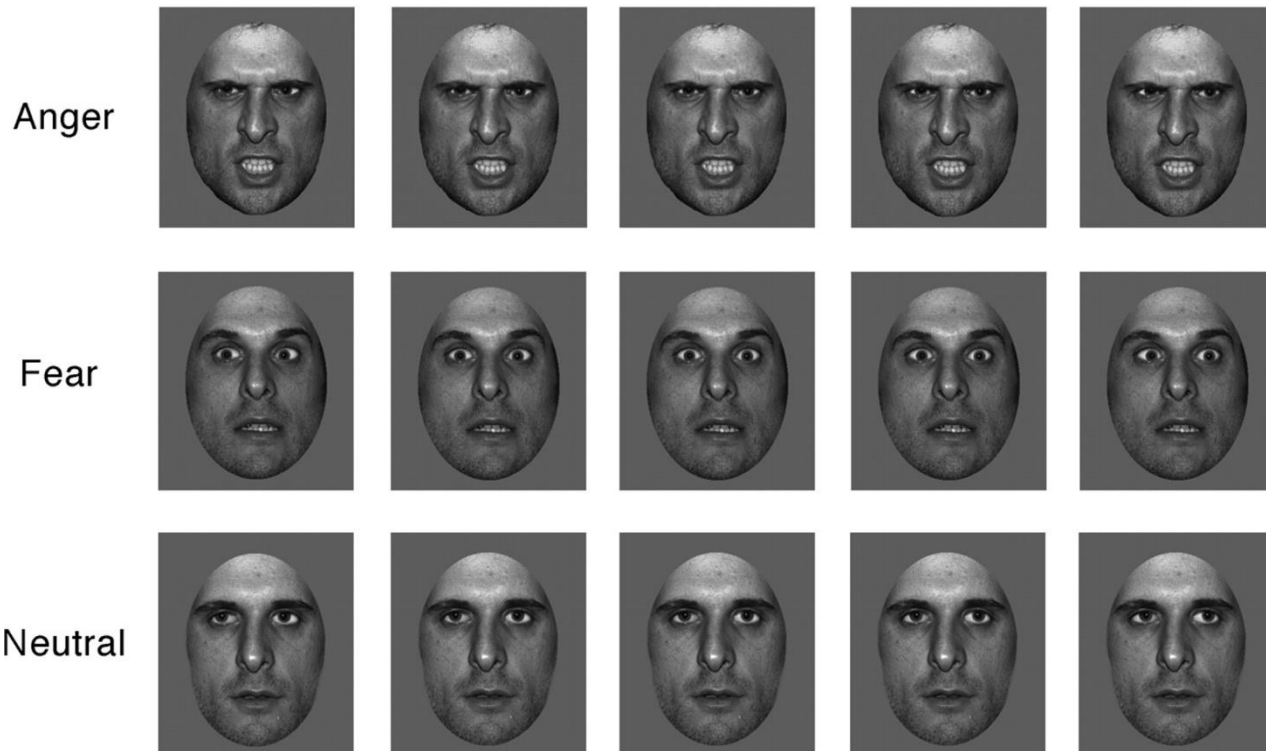
Córtex Cingulado e Córtex Insular



Córtex Cingulado é uma região de interface entre emoção, cognição e controle motor; ACC posterior seleciona informações que podem guiar respostas de acordo com a sua importância (valor); ACC anterior avaliação da resposta.

Córtex Insular recebe informações multisensoriais, afetivas e saliências biológicas.

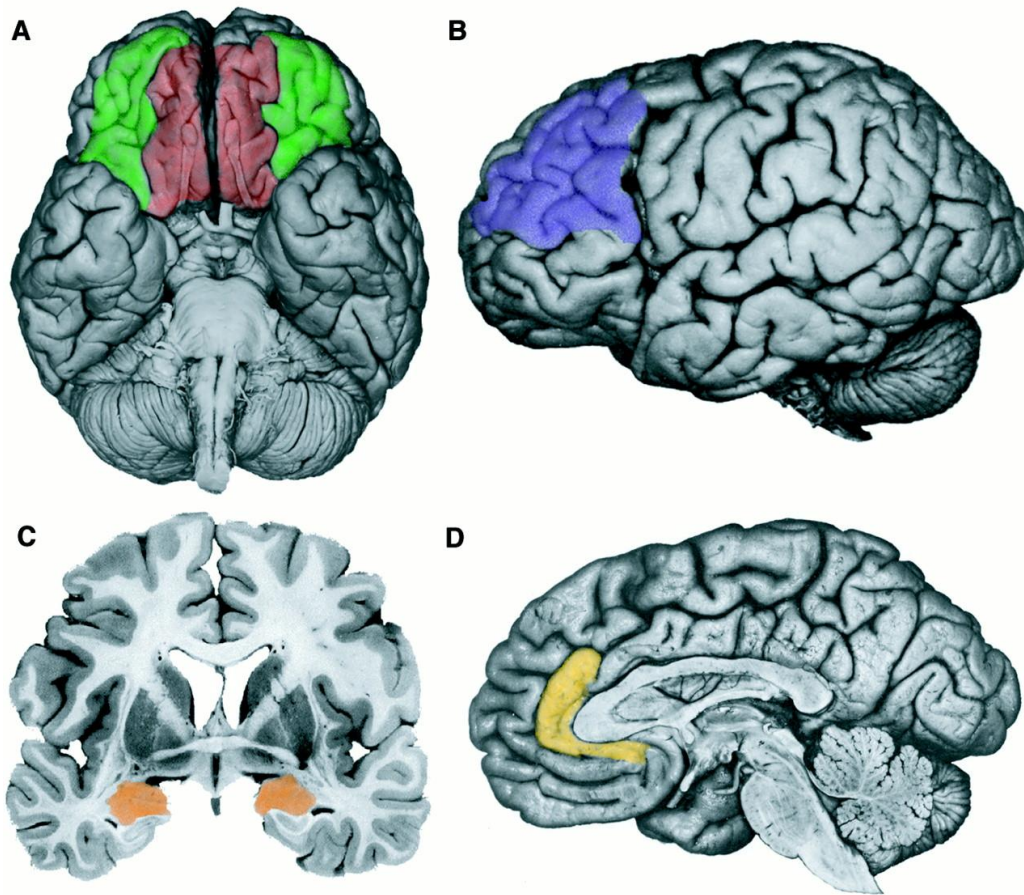
Amígdala - é fortemente ativada por expressões faciais de medo



Córtex Órbitofrontal e Cingulado Anterior - são mais ativados por expressões faciais de raiva.

Resposta regulatória automática que controla a intensidade da resposta de raiva

Circuitaria Pré-frontal – Amígdala: mecanismo de supressão de Emoções



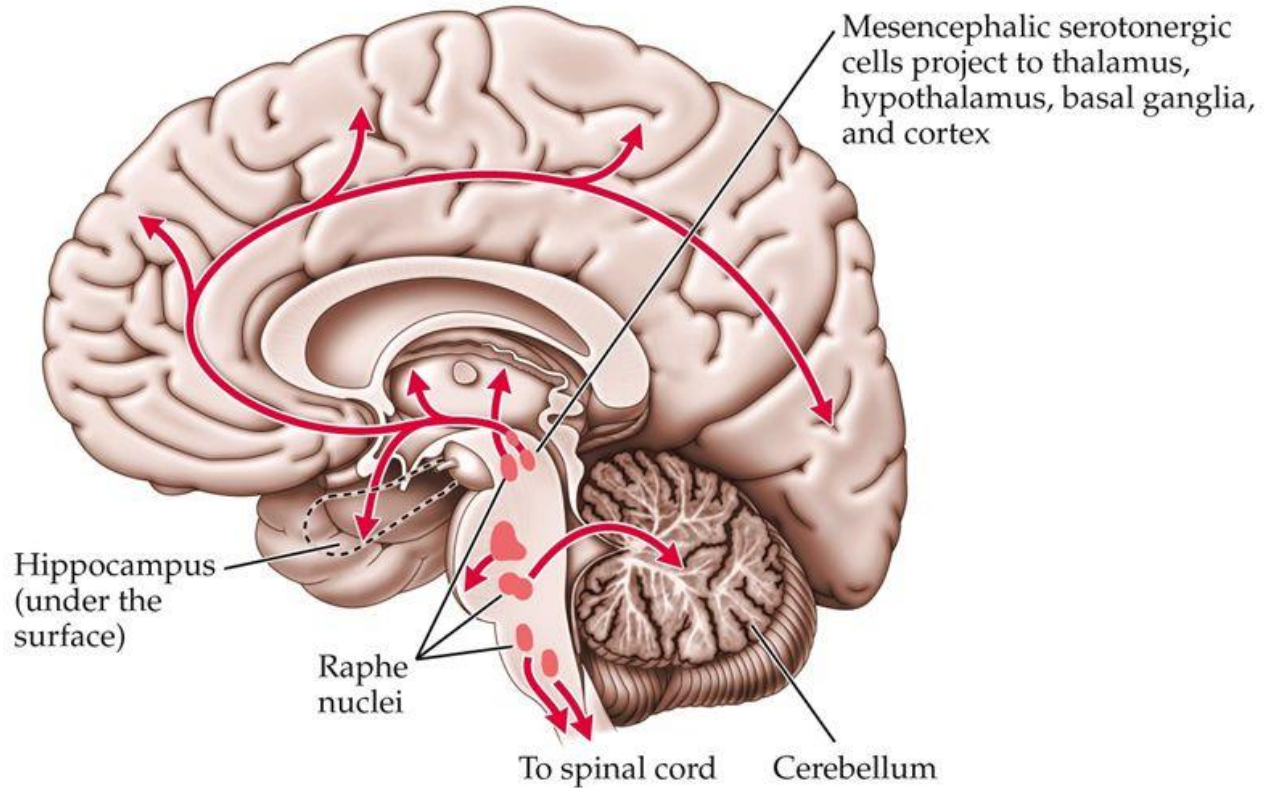
Negativas que modula a atividade da amígdala às respostas aversivas (modulação inibitória do córtex sobre a amígdala).

Essa modulação é importante na determinação da vulnerabilidade à agressão e violência.

Regulation of Emotion. (A) Orbital prefrontal cortex in green and the ventromedial prefrontal cortex in red. (B) Dorsolateral prefrontal cortex. (C) Amygdala. (D) Anterior cingulate cortex. Each of these interconnected structures plays a role in different aspects of emotion regulation, and abnormalities in one or more of these regions and/or in the interconnections among them are associated with failures of emotion regulation and also increased propensity for impulsive aggression and violence.

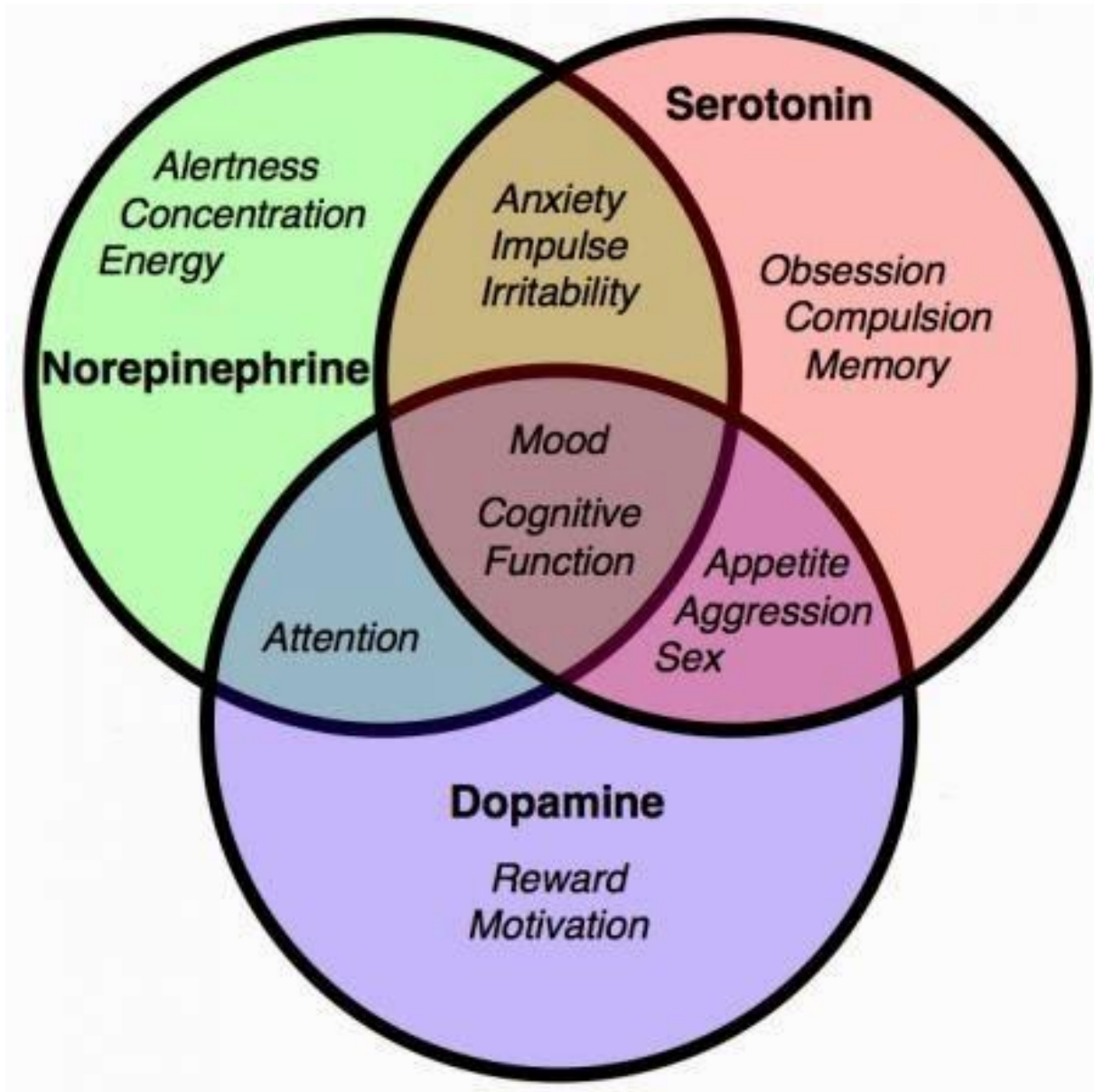
Serotonergic Pathways in the Brain

Serotonin (5-hydroxytryptamine, **5-HT**) cell bodies are mainly found in the **raphe nuclei**, and their **serotonergic** fibers project widely.

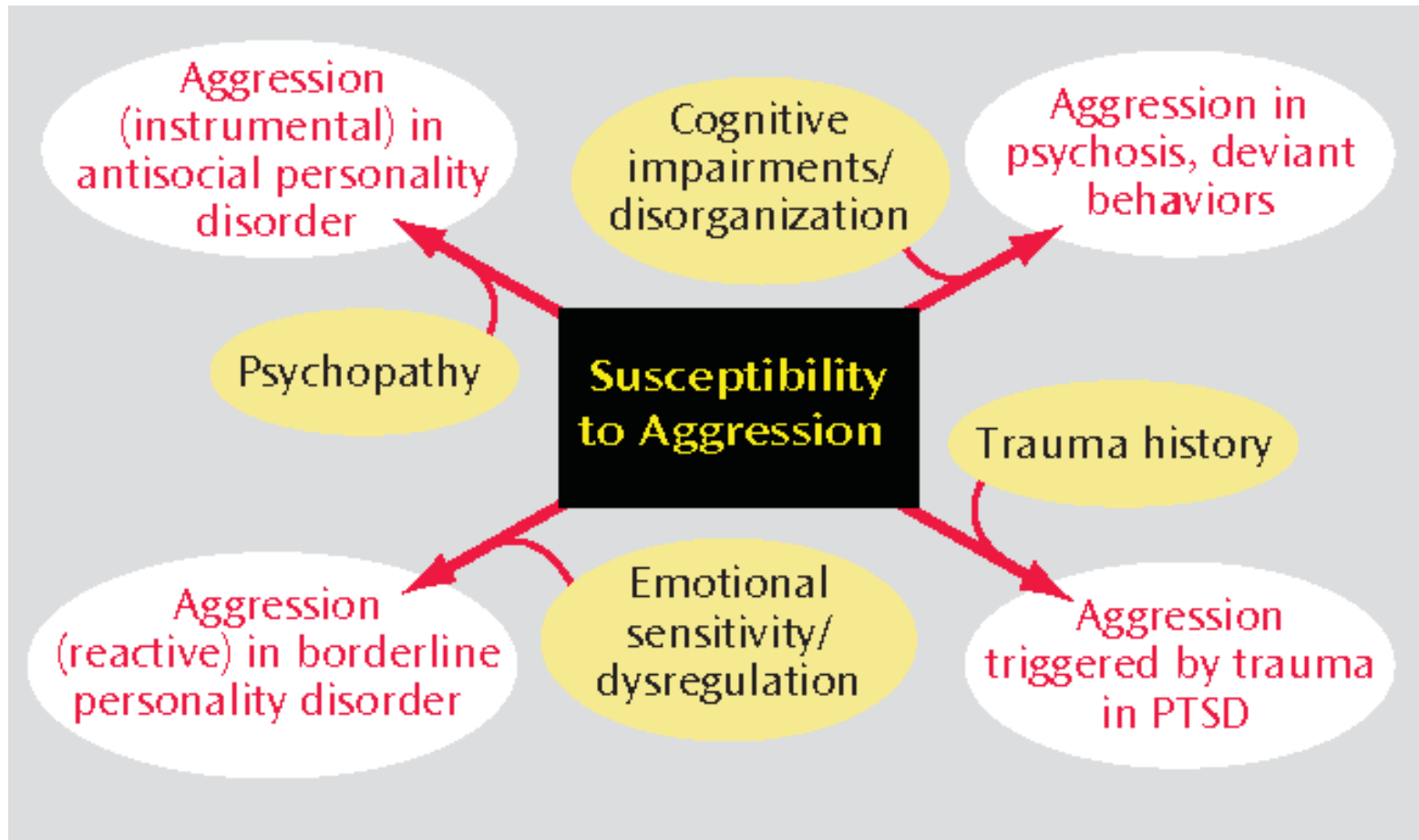


BIOLOGICAL PSYCHOLOGY 7e, Figure 4.6
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

*Serotonina é importante no controle inibitório da agressão impulsiva.
Disfunção no sistema serotoninérgico está relacionada à agressão e violência.*

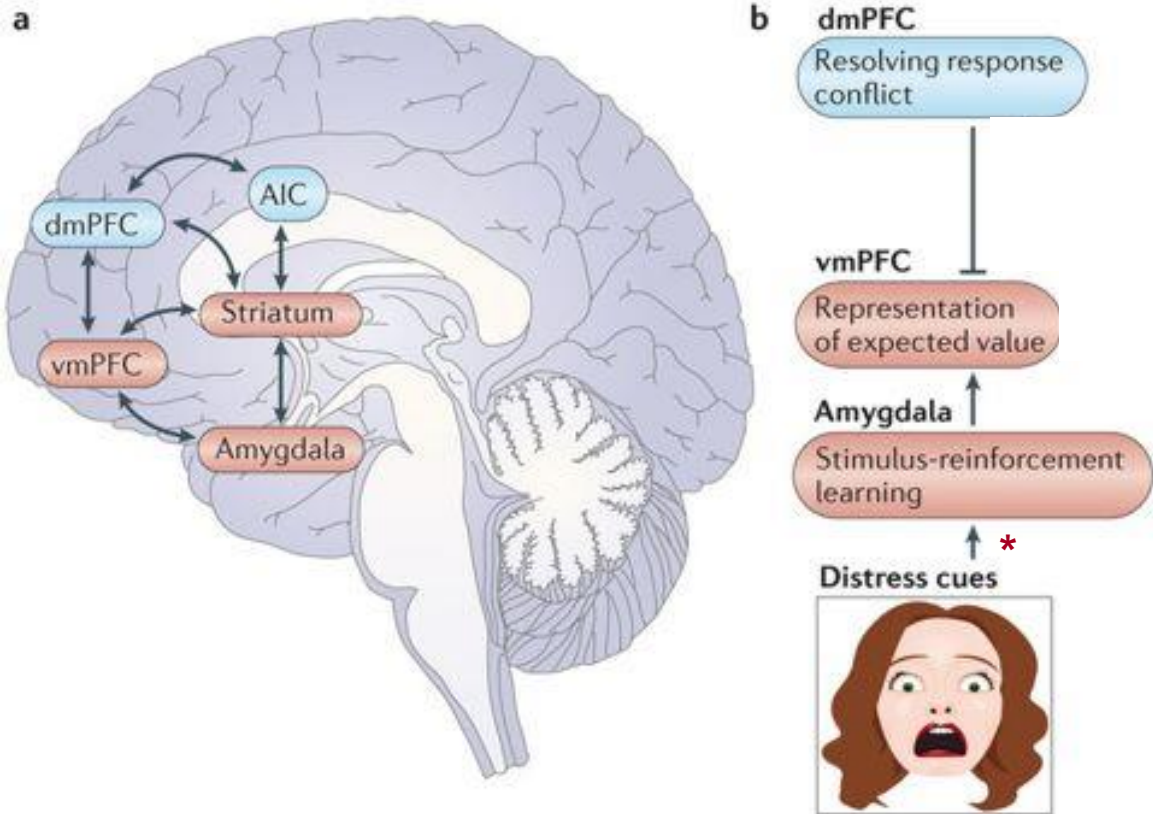


Aggression and violence



Psicopatia





* *Aprendizado sobre ações que prejudicam ou geram dano ao outro são prejudicadas. (reinforced learning).*

* *Previsão do erro entre recompensa e punição no estriado é debilitada*

Valores esperado, dicas e respostas são pobremente aprendidas e representadas no Córtex Pré-frontal dorsomedial e a tomada de decisão é debilitada na psicopatia.

7 CARACTERÍSTICAS DE UM PSICOPATA

https://www.youtube.com/watch?v=SFpIa_gFpsE