



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

Elis Herculano Duarte

Oscilações cerebrais acopladas à respiração durante a manifestação de medo

NATAL/RN

2023

Elis Herculano Duarte

Oscilações cerebrais acopladas à respiração durante a manifestação de medo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Adriano Bretanha Lopes Tort.

NATAL/RN

2023

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Duarte, Elis Herculano.

Oscilações cerebrais acopladas à respiração durante a manifestação de medo / Elis Herculano Duarte. - 2023.
29f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC (graduação) -
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências
da Saúde, Departamento de Farmácia. Natal, RN, 2023.
Orientação: Adriano Bretanha Lopes Tort.

1. Comportamento de medo - TCC. 2. Respiração - TCC. 3.
Oscilações neurais - TCC. I. Tort, Adriano Bretanha Lopes. II.
Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 615.015.1

Elis Herculano Duarte

Oscilações cerebrais acopladas à respiração durante a manifestação de medo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Presidente: Adriano Bretanha Lopes Tort, Dr – Orientador, UFRN

Membro: Diego Andres Laplagne, Dr., UFRN

Membro: Hindiael Aeraf Belchior, Dr., UFRN

Natal/RN, Novembro de 2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao meu orientador Adriano Tort pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório nos últimos anos. Além disso, agradeço por toda a orientação e paciência durante todo o processo de construção desse trabalho. Seus ensinamentos e conselhos são profundamente valiosos para mim.

Agradeço enormemente a todos os meus amigos do Tort Lab, Lucas Caiã, Rodrigo Santiago, Paulo Henrique, Alan Furtunato e, em especial, a Ana, por todas as conversas, risadas e orientações que tive o prazer de receber de vocês.

Agradeço especialmente a Joseph, que durante todos os meus anos de Iniciação Científica atuou como um “pai científico” para mim. Obrigada por todos os momentos de conversas e café, além de toda orientação e apoio que você sempre me deu. Devo a você boa parte do meu sucesso acadêmico, sem você muitas coisas não teriam sido possíveis.

Agradeço imensamente aos meus amigos da Faculdade de Farmácia, Viviane Lima, Bruna Morais, Diogo Araujo, Letícia Dantas, Lucas Bandeira e Joerbson Medeiros (meus queridos chenorfriends). Sem vocês, a faculdade teria se tornado muito mais difícil. Obrigada por todos os momentos de risadas, estudos e descontração que tornaram a jornada na graduação mais leve.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão, que sempre me deram todo o apoio e incentivo para continuar a faculdade e nunca deixaram faltar nada. Obrigada por toda a fé que vocês colocaram em mim e ainda colocam até hoje. Sem o apoio de vocês, nada disso seria possível.

Além disso, agradeço a Robert Oliveira, que nos últimos anos foi meu porto seguro nos momentos difíceis. Sem o seu carinho e atenção, a trajetória até aqui seria consideravelmente mais árdua. Obrigada por sempre ser o meu suporte.

Agradeço ao professor Diego Laplagne e ao professor Hindiael Belchior por aceitarem compor a banca e avaliar este trabalho. Agradeço também todas as discussões e conversas acerca de projetos científicos que tivemos, os quais proporcionaram diversos aprendizados.

Por último, não poderia deixar de agradecer à Faculdade de Farmácia e ao Instituto do Cérebro por fornecer recursos para a realização deste trabalho, além de prover conhecimento através de experiências práticas e teóricas ao longo da minha formação. Ademais, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a UFRN por conceder bolsas e recursos que me auxiliaram ao longo da minha trajetória acadêmica.

“Just breathe, just relax,
it’ll be okay”

Oscilações cerebrais acopladas à respiração durante a manifestação de medo

Respiration-coupled brain oscillations during fear expression

Elis Herculano Duarte¹, Adriano Bretanha Lopes Tort²

¹Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil;

²Instituto do Cérebro, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

Resumo

A respiração desempenha funções cruciais à vida. No entanto, seu papel recebe uma nova perspectiva ao passo que ela é capaz também de influenciar processos cognitivos. Curiosamente, as chamadas oscilações acopladas à respiração aparecem em diversas áreas do cérebro que não estão relacionadas apenas com a olfação, incluindo regiões relacionadas com a manifestação do comportamento de medo e memória aversiva, como a amígdala, córtex pré-frontal e hipocampo. Todavia, os mecanismos por trás da correlação entre a manifestação de medo e a respiração permanecem indeterminados. Dito isso, nesta revisão iremos discutir a relação entre o medo e a influência da respiração na atividade cerebral. Primeiramente, nós iremos abordar a formação da memória aversiva e os processos relacionados à geração do medo. Em seguida, apresentaremos resultados recentes da literatura científica que mostram uma oscilação caracterizada pela frequência de 4 Hz que surge durante os comportamentos aversivos, a qual foi previamente relacionada ao ritmo teta. No entanto, após analisar cuidadosamente a literatura, constatamos que essa oscilação de 4 Hz é causada pelos estímulos provenientes da respiração nasal e não corresponde ao ritmo teta, tendo portanto sido erroneamente descrita em estudos anteriores. Esse resultado lança luz sobre as incertezas em torno da função e origem desse ritmo, reforçando o papel da respiração em processos que estão além da olfação.

Palavras-chave: Comportamento de medo, respiração, oscilações neurais, memória aversiva, circuitos neurais.

Abstract

Breathing performs crucial functions in life. However, its role assumes a new perspective as it is also capable of influencing cognitive processes. Interestingly, the so-called respiration-coupled oscillations appear in various brain areas not exclusively linked to olfaction, including regions associated with the manifestation of fear behavior and aversive memory, such as the amygdala, prefrontal cortex, and hippocampus. Nevertheless, the mechanisms behind the correlation between fear manifestation and breathing remain undetermined. In this review, we will discuss the relationship between fear and the influence of breathing on brain activity. Firstly, we will address the formation of aversive memory and processes related to fear generation. Subsequently, we will present recent findings from the scientific literature highlighting an oscillation characterized by a frequency of 4 Hz that arises during aversive behaviors, which has been previously linked to the theta rhythm. However, upon careful analysis of the literature, we found that this 4 Hz oscillation is caused by stimuli from nasal breathing and does not correspond to the theta rhythm; thus, this rhythm has been inaccurately described in earlier studies. This result sheds light on uncertainties surrounding the function and origin of this rhythm, reinforcing the role of breathing in processes beyond olfaction.

Keywords: Fear behavior; respiration, neural oscillations, aversive memory, neural circuits.

1. INTRODUÇÃO

Os processos realizados pelo nosso cérebro são primordiais para definir o que nós somos, como nossas memórias, personalidade, tomadas de decisão e percepção. Fundamentado nisso, nosso cérebro é constituído por redes de neurônios encarregados de gerir processos cognitivos complexos, como os processos de aprendizado, memória e consciência. A alteração rítmica na atividade elétrica cerebral é o mecanismo subjacente à geração das chamadas oscilações neurais, que desempenham um papel fundamental na organização de processos cognitivos (Obleser & Kayser, 2019, Schroeder & Lakatos, 2009) e respostas comportamentais (Ward 2003). Dessa maneira, olhar para as oscilações é uma forma de compreender melhor o funcionamento de algumas desordens psicológicas (Fitzgerald & Watson, 2018, Uhlhaas & Singer, 2010), além disso, as oscilações também surgem durante comportamentos naturais, como por exemplo, o comportamento de medo. Na última década, a busca pela compreensão e classificação desses ritmos permitiu sua ordenação considerando frequência, área de origem e correlato comportamental (Buzsáki & Draguhn, 2004).

A compreensão dos mecanismos por trás da geração de memórias aversivas e aprendizado é imprescindível para a aprimoração de tratamentos e terapias para desordens psiquiátricas

frequentes, como distúrbios de ansiedade e distúrbios relacionados ao medo. Tais problemas tornam a vida dos indivíduos mais árdua, ou até mesmo insustentável (Ressler et al., 2022). Um modo de compreender tais distúrbios é observando as oscilações neurais, as quais são capazes de coordenar diversos processos cognitivos no nosso cérebro (Maren et al., 2013). Exemplos amplamente explorados são os ritmos teta e gama relacionados a processos de aprendizagem (Igarashi et al., 2014) e memória associados a comportamentos aversivos (Ward, 2003). No entanto, o completo entendimento de como as oscilações influenciam esses comportamentos permanece em aberto.

Durante muito tempo acreditou-se que o ritmo teta poderia ser a única oscilação envolvida no processo de aprendizagem e manifestação de comportamentos aversivos (Ward, 2003); entretanto, achados recentes constataram a existência de uma oscilação sincronizada com o ritmo respiratório associada a ambos (Philippot et al., 2002). Originalmente observada em ouriços, Adrian constatou o surgimento de oscilações sincronizadas com o ritmo respiratório (Adrian, 1942), as quais posteriormente seriam chamadas de Oscilações Acopladas à Respiração (OARs). Diante disso, experimentos recentes revelaram que essas oscilações aparecem em diversas áreas do cérebro que não estão relacionadas diretamente com a olfação (Tort et al., 2018a, Zelano et al., 2016, Homma & Masaoka, 2008, Masaoka & Homma, 2000), evidenciando, desta forma, um papel para respiração que perpassa as funções metabólicas e sensoriais.

Posto isso, as OARs também foram vistas durante manifestação de medo; em particular, foi reportada uma oscilação com frequência de 4 Hz durante episódios de *freezing*, em regiões como amígdala, córtex pré frontal e hipocampo (Karalis et al., 2016, Moberly et al., 2018, Karalis & Sirota, 2022, Bagur et al., 2021). Intrigantemente, essa frequência de 4 Hz se assemelha às oscilações teta, em específico, com a sub banda de teta, chamada de teta 2 (melhor discutida nos tópicos subsequentes), registradas durante o mesmo comportamento em estudos mais antigos, sugerindo que o ritmo teta previamente relatado pode ser na verdade OARs (Seidenbecher et al., 2003, Pape et al., 2005, Narayanan et al., 2007, Lesting et al., 2011, Dejean et al., 2016, Stujenske et al., 2014). Ademais, as oscilações teta e as OARs, podem coexistir (Tort et al., 2018b). A partir disso, essas observações sugerem que as OARs podem ter sido anteriormente chamadas de ritmo teta equivocadamente. Diante disso, começaremos discutindo brevemente a importância do medo e seu mecanismo, e posteriormente abordaremos o papel das oscilações neurais durante a formação de memórias aversivas e sua influência durante a manifestação de medo. No próximo passo, exploraremos rapidamente o papel das OARs no cérebro e o seu mecanismo. Finalmente, examinaremos a literatura para analisar a ocorrência das oscilações de 4 Hz ao longo dos anos e discutir se os ritmos mencionados eram, de fato, OARs e foram inadequadamente consideradas como ritmo teta.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 O IMPACTO DO MEDO NO CÉREBRO

O medo é um aspecto comportamental crucial para a sobrevivência dos seres vivos, dado a importância do aprendizado de situações aversivas no qual podem levar a evitação de possíveis situações danosas à sobrevivência. Diante disso, podemos definir o termo “medo” como uma resposta comportamental e psicológica causada pela presença de uma potencial ameaça (Carli & Farabollini, 2022). Todavia, quando essa resposta é exacerbada temos o aparecimento de desordens psicológicas como os transtornos de ansiedade e o transtorno de estresse pós-traumático que afetam o dia a dia dos indivíduos. Apesar da similaridade entre os distúrbios de ansiedade e medo, Perusini & Fanselow (2015) declaram que ambos diferem em certos aspectos como: gatilhos, tipo, intensidade de resposta gerada e vias envolvidas na ativação de cada distúrbio. Indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático podem sofrer até dez crises por dia (Ressler et al., 2022), enquanto indivíduos com ataques de pânico podem ter pelo menos uma crise por semana (Cain, 2023), singularizando a intensidade da resposta aversiva observada nessas condições (as relações por trás da diferença de resposta comportamental serão discutidas mais amplamente nos tópicos subsequentes). Em vista disso, faz-se necessário a compreensão dos mecanismos e vias envolvidas na consolidação de memórias aversivas e manifestação de medo.

2.1.1 O principal mecanismo de geração de memórias aversivas

O entendimento das bases neurais e comportamentais por trás de distúrbios relacionados ao medo e ansiedade são imprescindíveis para geração de novos tratamentos e terapias voltadas a esses distúrbios. No entanto, antes de discutirmos mais sobre o mecanismo das memórias aversivas é fundamental a diferenciação entre os comportamentos ansiosos e o medo. A ansiedade e o medo são comportamentos que refletem respostas comportamentais a situações aversivas, porém os dois possuem aspectos diferentes. Os dois comportamentos podem ser causados por diferentes eventos e, além disso, podem diferir nas consequências e manifestar distintos comportamentos (Perusini & Fanselow, 2015). Geralmente o medo é referido com uma reação adversa a um objeto ou situação específica, enquanto na ansiedade o objeto que provoca a resposta adversa nem sempre é nítido. Apesar de ambas as condições serem importantes para a compreensão dos episódios aversivos, nesta revisão nós iremos focar na circuitaria envolvida durante a manifestação de medo.

A fim de aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes à manifestação do medo e à formação de memórias aversivas, Ivan Pavlov estabeleceu, em 1927, um paradigma no qual um estímulo neutro (CS - *Conditioning Stimulus*), que pode ser representado por meio de sons, odores, luzes ou diferentes ambientes, é associado a um estímulo aversivo (US - *Unconditioned Stimulus*)

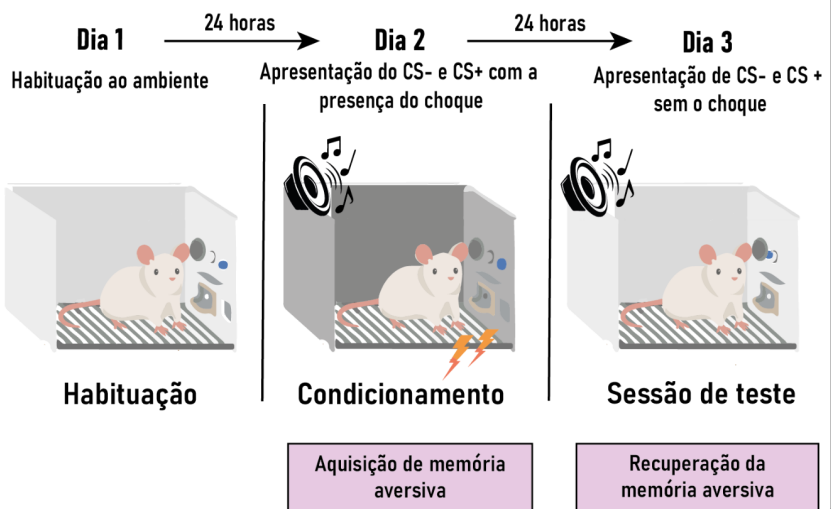
(Pavlov, 1927), frequentemente caracterizado por um leve choque elétrico (ver Maren, 2001 para uma revisão mais detalhada). Por meio de repetidas sessões, o animal desenvolve uma memória associativa entre esses dois estímulos, possibilitando, assim, o estudo da formação de memória de longo e curto prazo (Tovote et al., 2015) e do aprendizado associativo (ver box 1 para mais detalhes sobre o protocolo). Esses experimentos, portanto, provocam a ativação de “circuitos defensivos” (Perusini & Fanselow, 2015).

Amplamente explorada em animais, o paradigma de Pavlov é capaz de promover comportamentos estereotipados. Por exemplo, os animais expostos a situações aversivas podem ter uma ampla gama de respostas, como imobilidade, fuga ou luta. Em particular, os roedores quando ameaçados podem apresentar comportamento de *freezing* ou *flight*. A diferença de comportamento está na proximidade da ameaça ou na distância de defesa (o quão longe estão os meios de defesa), definida por quão distante o animal está da possível ameaça (Blanchard et al., 1993). Essa eminência predatória engloba vários aspectos determinados pela proximidade física, temporal ou probabilística de ter contato com a ameaça, determinando assim qual será a abordagem comportamental a ser escolhida (Fanselow & Lester, 1988, Perusini & Fanselow, 2015). Essa diversidade de comportamentos abre portas para estudar e compreender o papel do cérebro em cada passo associado aos comportamentos aversivos.

Sabe-se que a amígdala é uma das principais estruturas envolvidas na manifestação de medo e na plasticidade da memória aversiva (Maren & Quirk, 2004, Duvarci & Pare, 2014), mais especificamente a amígdala basolateral, a qual recebe sinais de diversas áreas, incluindo tálamo, neocórtex, córtex olfativo e hipocampo (Foilib & Christianson, 2018). Além disso, a amígdala também recebe sinais, como por exemplo, do córtice auditivo, permitindo a associação de um som incondicionado ao choque, comumente usado durante o condicionamento de Pavlov (Tovote et al., 2015, Foilib & Christianson, 2018, Perusini & Fanselow, 2015, LeDoux et al., 1991). Para além da amígdala, outras estruturas como o hipocampo e o córtex pré-frontal também desempenham funções cruciais durante o processamento de memória, estando ambos relacionados à extinção de memórias aversivas (Foilib & Christianson, 2018, Tovote et al., 2015, Pape & Pare, 2010).

De acordo com o paradigma de Pavlov, um estímulo condicionado (CS) é associado a um estímulo não condicionado (US). Quando esse paradigma é aplicado a tarefa de medo condicionado esse CS é geralmente caracterizado por um tom, (e.g. 7,5 KHz), ou por um odor (esse estímulo também pode ser chamado de som, ou odor, aversivo) e o US é um estímulo aversivo caracterizado por um choque aplicado nos pés do animal (e.g. um choque de cerca de 0.6 mA). Essa tarefa, portanto, consiste em 3 fases principais: (I) O período de habituação, onde o animal fica exposto ao ambiente no qual a tarefa irá ocorrer. A fase de habituação é importante para evitar vieses de comportamento animal, uma vez que os roedores apresentam comportamentos receosos quando expostos a novos ambientes, podendo gerar gatilhos comportamentais apenas devido à exposição ao novo ambiente e não à associação do estímulos. (II) A fase de condicionamento, onde o animal é exposto a um estímulo neutro (CS-), geralmente caracterizado por um som neutro (e.g. white noise) ou por um odor neutro (e.g. odor de menta), além disso, temos o pareamento entre o CS+ e o US. (III) A fase de teste, no qual iremos verificar se o animal aprendeu o pareamento entre o choque e o som aversivo. Nesta fase apresentou-se o CS- e o CS+, no entanto, sem a presença do choque, onde também são apresentados aleatoriamente. Durante a execução dessa fase podemos observar um comportamento característico chamado de freezing durante a expressão de medo do animal. Esse comportamento é característico dos roedores diante de situações aversivas, à vista disso, o freezing é usado como medida comportamental para analisar a memória aversiva relacionada ao pareamento do CS+ e US.

Nesta fase, os estímulos são contrabalanceados de forma aleatória, também com o objetivo de evitar vieses, como por exemplo, o animal pode decorar a sequência dos estímulos e não a associação entre CS+ e US (e.g. neutro \times aversivo). III) A fase de teste, no qual iremos verificar se o animal aprendeu o pareamento entre o choque e o som aversivo. Nesta fase apresentou-se o CS- e o CS+, no entanto, sem a presença do choque, onde também são apresentados aleatoriamente. Durante a execução dessa fase podemos observar um comportamento característico chamado de freezing durante a expressão de medo do animal. Esse comportamento é característico dos roedores diante de situações aversivas, à vista disso, o freezing é usado como medida comportamental para analisar a memória aversiva relacionada ao pareamento do CS+ e US.

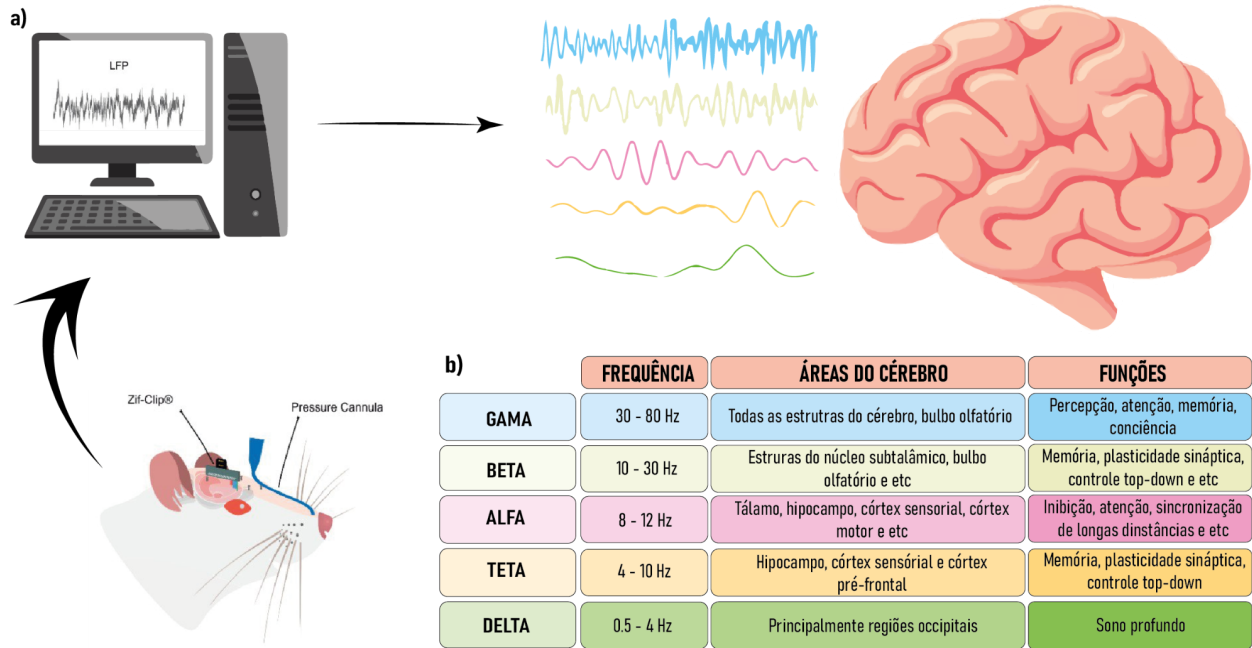


2.1.2 As oscilações neurais e seu papel nas memórias aversivas

O cérebro é capaz de coordenar diversos tipos de comportamentos e realizar processos cognitivos importantes. A diferença de potencial elétrico possibilita o surgimento de potenciais de ação em cada neurônio; à medida que esses neurônios disparam em dada frequência de tempo e sincronicamente em conjunto, ocorre o surgimento das oscilações neurais, que são responsáveis por uma gama de funções dentro das estruturas do cérebro. Para estudá-las, foram desenvolvidos métodos de aquisição de sinais eletrofisiológicos com o objetivo de captar a atividade neural, sendo o potencial de campo local (*Local Field Potential* - LFP) um sinal amplamente analisado na neurociência. O LFP é uma medida que refere-se ao registro da atividade elétrica no espaço extracelular ao redor dos neurônios. Este sinal pode ser captado por meio de implantes de fios de eletrodos únicos ou por meio de matrizes compostas de arranjos de múltiplos eletrodos, dispostos em configurações que permitem a captação de sinais de várias regiões do cérebro. (Herreras, 2016, Buzsáki et al., 2012; (ver Box 2 para mais detalhes). O registro e análise das oscilações gerou um extenso campo de pesquisa com a finalidade de classificá-las e descrevê-las de acordo com sua faixa de frequência, localização e correlato cognitivo (para mais detalhes, ver Box 2). As oscilações foram ordenadas usando letras gregas (ex. alfa, beta, delta, teta e gama) e correlacionadas com

estados comportamentais (Buzsáki & Draguhn, 2004). Pesquisas tendo em vista a compreensão dos fenômenos cerebrais envolvendo as oscilações constataram o seu papel também durante diversos tipos de anomalias neurais, como, por exemplo, a redução de gama e beta (ver o box 2 para mais detalhes relacionados a faixa de frequência e áreas cerebrais envolvidas) durante episódios de esquizofrenia, uma vez que essa redução causa deficiências intrínsecas de coordenação temporal envolvida na atividade neural (Uhlhaas & Singer, 2010). Não obstante, as oscilações neurais também estão envolvidas durante processos cognitivos relacionados aos comportamentos aversivos. Por exemplo, atividade de LFP na faixa gama é encontrada durante a formação de memórias aversivas (Courtin et al., 2014, Headley et al., 2021).

A oscilação gama é uma oscilação de alta frequência, observada entre 30 - 200 Hz, que participa de diversos processos cognitivos, como a sincronização de processos neurais (Fries, 2005; Buzsáki & Wang, 2012). Gama é visto principalmente no neocórtex; no entanto, pode ser detectada em outras áreas como hipocampo (Csicsvari et al., 2003) e amígdala (Randall et al., 2011), sendo gerada através de circuitos de inibição e excitação de interneurônios. Essas interações entre os circuitos pode ser a explicação para a função cognitiva de gama, dado que a partir da geração de gama é possível a coordenação temporal de disparos, além da sua participação na plasticidade neuronal (para um revisão mais ampla dos mecanismos e influência da oscilação gama, veja Headley & Pare, 2013). Evidências recentes mostram que gama é evocada durante períodos de aprendizado e memória envolvidos com emoções (Miltner et al., 1999, Headley & Pare, 2013). Já Miltner et al. (1999) demonstraram a presença do ritmo gama entre 20 e 70 Hz durante o condicionamento de Pavlov. Não obstante, o ritmo gama também está envolvido na reconsolidação da memória (Huff et al., 2013).



a) Figura esquemática de captação de sinais de LFP (*Local Field Potential*). O sinal é adquirido através de implante de eletrodos nas regiões de interesse no cérebro do animal. O sinal é amplificado e analisado por meio de métodos computacionais, os quais permitem o estudo das oscilações neurais. b) Tabela descrevendo as oscilações neurais mais conhecidas na literatura, suas faixas de frequência, áreas do cérebro onde são encontradas e suas funções.

2.2 RESPIRAÇÃO: O RITMO ESSENCIAL DA VIDA

A respiração é crucial para a manutenção da vida, tendo em vista que ela coordena funções vitais, como oxigenação, ritmo cardíaco, regulação do pH e pressão sanguínea. Essas funções são realizadas devido aos movimentos da cavidade tóraxica, os quais são responsáveis pela inspiração e expiração (Feldman & Del Negro, 2006). As células presentes no Complexo Pré-Botzinger, localizado no tronco cerebral, são as responsáveis pela geração desses ritmos inspiratórios e expiratórios (Smith et al., 1991). Esses movimentos são habitualmente automáticos e involuntários; no entanto, quando necessário, somos capazes de regular esses ritmos voluntariamente. Posto isso, é interessante observar que vários tipos de comportamentos são capazes de modificar o ritmo respiratório, como locomoção, vocalizações (Alves et al., 2016) e movimentos orofaciais (Moore et al., 2014). No entanto, esses mecanismos de geração rítmica advinda das células do Complexo Pré-Botzinger recebem um retorno dos neurônios localizados na cavidade nasal que são ativados pela estimulação dos receptores presentes no local (Brændholt et al., 2023). O sinal gerado pelo fluxo de ar na cavidade nasal pode ser proveniente da estimulação de dois tipos de receptores: os mecanorreceptores e quimiorreceptores (Grosmaître et al., 2007). Esse sinal, portanto, é transmitido

dos neurônios olfativos sensoriais para o bulbo olfatório, o qual é encarregado de receber e processar as informações olfativas primárias (Ennis et al., 2015) antes de conduzir para outras estruturas do córtex, onde os processamentos secundários acontecem.

Diante da importância das atividades realizadas pela respiração, a procura pela compreensão dos seus mecanismos expandiu. A partir disso, pesquisas envolvendo o conhecimento acerca dos benefícios relatados por civilizações antigas referentes a práticas de controle respiratório cresceram. Hoje utilizamos técnicas relacionadas ao controle respiratório para auxiliar no tratamento de distúrbios como depressão, ansiedade e alívio do estresse. Tais técnicas, como *yoga*, *pranayama* e meditação são tidas como formas de acalmar a mente (Campanelli et al., 2020). A conexão entre estados cognitivos e a respiração é uma pista para funções da respiração que estão além das trocas gasosas.

2.3 OSCILAÇÕES ACOPLADAS À RESPIRAÇÃO: A FUNÇÃO POR TRÁS DA RESPIRAÇÃO

Dado a importância das funções da respiração e o seu *link* com funções cognitivas, em 1942, Edgar Douglas Adrian, com o objetivo de estudar as oscilações neurais, observou em ouriços uma oscilação neural capaz de sincronizar sua atividade com o ciclo respiratório (Adrian, 1942). Essa oscilação é gerada por meio da ativação dos diferentes tipos de receptores presentes na cavidade nasal, os quais são responsáveis pela ativação dos neurônios olfativos sensoriais, levando a produção do sinal oscilatório no bulbo olfatório (Fontanini & Bower, 2006). A ocorrência desse sinal (i.e., as OARs) surge em diversas áreas do cérebro que não estão relacionadas apenas com as funções olfativas, tais como: neocórtex, córtex pré-frontal, córtex piriforme, amígdala, córtex sensorio motor, córtex occipital, córtex cingulado anterior e diversas sub regiões do hipocampo (Ito et al., 2014, Yanovsky et al., 2014, Lockmann et al., 2016, Zelano et al., 2016, Biskamp et al., 2017, Kluger & Gross, 2020, Kluger et al., 2021, Tu & Zhang, 2022 e Brændholt et al., 2023). As OARs também foram descritas em diversos tipos de mamíferos, como ratos, camundongos, gatos e humanos (Zelano et al., 2016, Cavelli et al., 2020, Lockmann et al., 2016, Biskamp et al., 2017). Todavia, um fenômeno chamado de condução de volume (*volume conduction*) e a possível presença de artefatos de movimento colocavam em cheque a veracidade dos sinais registrados nessas áreas; isto é, havia a possibilidade de que as OARs observadas em regiões não olfativas não fossem devidas a um fenômeno eletrofisiológico genuíno, e sim a artefatos de registro. No entanto, estudos com inativação do bulbo olfatório, seja por bulbectomia (Biskamp et al., 2017) ou por inibição farmacogenética (Liu et al., 2017), demonstraram que, sem a presença do bulbo, o sinal some nas regiões subsequentes, enfatizando o papel do bulbo na transmissão dos estímulos elétricos para as áreas corticais. Vale ressaltar ainda que nesses estudos os animais continuavam respirando após a

inativação do bulbo olfatório, o que portanto também demonstrou que as OARs não eram devidas a artefatos de movimento, por exemplo. Ademais, Fontanini et al. (2003) demonstraram que quando o animal é traqueostomizado, a amplitude e a regularidade das oscilações são prejudicadas. Além disto, o fato das OARs estarem envolvidas com outros tipos de oscilações e serem capazes de se acoplar com ritmo gama (Tort et al., 2018a) evidenciaram ainda mais sua autenticidade, dado que um artefato não seria capaz de modular a atividade de gama.

Não obstante, durante muito tempo as OARs foram confundidas com outras oscilações, como delta (em baixas frequências) e teta (em altas frequências), devido a falta de registro da atividade respiratória simultaneamente com a atividade eletrofisiológica. Desse modo, era essencial definir de forma mais clara o que caracterizava as OARs e diferenciá-las de outras oscilações. Em consequência disso, Tort et al. (2018) listaram dois requisitos para caracterizar o surgimento das OARs, os quais foram baseados na análise dos sinais eletrofisiológicos. O primeiro requisito é que o pico de potência (*power spectrum*) do LFP deve exibir a mesma frequência que o pico de potência do sinal da respiração, e o segundo requisito é que os picos da coerência (*coherence spectrum*) entre LFP e respiração também devem ocorrer na mesma frequência que a respiração (Tort et al., 2018a). Diante dessa definição, estudos subsequentes demonstraram que as OARs foram equivocadamente chamadas de teta e/ou delta (Lockmann & Tort, 2017, Ito et al., 2014), e, além disso, que as OARs podem coexistir com essas oscilações (Tort et al., 2018b). À vista disso, faz-se necessário investigações minuciosas acerca de estudos prévios que possam ter classificado erroneamente as OARs como sendo outras oscilações.

2.4 A OSCILAÇÃO DE 4 HZ QUE APARECE DURANTE MANIFESTAÇÃO DE MEDO

Durante os contextos de valência negativa (ex. ansiedade e medo), as oscilações teta (4 Hz - 12 Hz) parecem desempenhar um papel conectando as áreas responsáveis pelo processamento de memórias aversivas e manifestação de medo. A oscilação teta pode, no entanto, ser dividida em dois tipos, diferindo em faixa de frequência, comportamento associado e reação à atropina. O tipo 1 de teta possui uma faixa de frequência entre 7 Hz - 12 Hz, é correlacionada com locomoção, e não responde à atropina (atropina-resistente). O tipo 2 de teta apresenta uma faixa de frequência mais baixa entre 4 Hz - 7 Hz, é relacionado com imobilidade e estados ansiosos, e, além disso, é sensível à atropina (Totty and Maren 2022). Diante das potenciais funções de teta, principalmente teta do tipo 2 (4 Hz - 7 Hz), investigações acerca do seu papel em outros tipos de comportamentos além dos classicamente descritos eram necessárias.

Movido pela indagação a respeito das funções de teta durante manifestação de medo, Hans-Christian Pape juntamente a Thomas Seidenbecher e colaboradores, em 2003, investigaram a sincronização do ritmo teta nas regiões da amígdala e hipocampo. Embora a via de projeção entre

hipocampo e amígdala esteja bem elucidada, como essa conexão era funcionalmente efetivada permanecia incerto. À vista disso, os pesquisadores realizaram experimentos baseados no paradigma de Pavlov a fim de compreender os circuitos envolvidos na via amígdalo-hipocampal relacionado com a evocação e manifestação de medo condicionado. Os resultados indicaram que, ao apresentar o CS+, a amígdala lateral exibe um padrão rítmico na faixa de frequência teta 2 (4 Hz - 7 Hz). Além disso, eles observaram, a partir da análise de correlação cruzada (*cross-correlation*), que houve um aumento na atividade síncrona entre as duas áreas (Fig. 1a). Essa sincronização, marcada na frequência de 4 Hz - 5 Hz, ocorreu durante os períodos de *freezing* em animais que passaram pelo medo condicionado, indicando que esse comportamento pode estar relacionado ao tipo 2 de teta, relacionado à evocação de memória de medo e/ou sua manifestação (Seidenbecher et al., 2003). Essa atividade oscilatória sincronizada é considerada como um mecanismo de rede de comunicação no cérebro, sendo importante para diversos tipos de memória, como por exemplo, as memórias de longo prazo (Pape et al., 2005). A fim de estender a compreensão da atuação de teta durante os diferentes estágios da formação da memória (e.g. codificação, armazenamento, recuperação, recordação e esquecimento), Narayanan et al. (2007) analisaram tarefas comportamentais relacionadas a esses estágios, e constatou que, após 24 horas, os animais apresentaram comportamento de *freezing* evocado, além de uma atividade rítmica na banda de teta, principalmente em torno de 4 Hz, no CA1 (sub-área do hipocampo) e amígdala lateral. No entanto, esse efeito não foi observado durante os outros tempos do experimento, como os tempos de 2 horas (curto prazo) e os de 30 dias (estágio remoto) (Fig. 1b, c e d), concluindo, dessa forma, que as oscilações teta estão preferencialmente relacionadas à recuperação das memórias de longo prazo (Fig. 1c) mais do que as de curto prazo (Narayanan et al., 2007). Ademais, Lesting et al. (2011) realizaram uma microestimulação nas áreas de CA1 e amígdala lateral a fim de verificar o comportamento de *freezing* diante de uma estimulação artificial na frequência de teta. Este estudo deduziu importantes pontos acerca do papel de teta, dentre os quais iremos listar os mais relevantes para a compreensão dos fenômenos relacionados a essa oscilação e à manifestação de medo: (I) A geração artificial de teta em CA1 e amígdala lateral através da microestimulação elétrica leva a manutenção de respostas de medo condicionado durante a fase de extinção da memória; (II) o acoplamento de teta na rede sináptica entre a amígdala lateral, o CA1, e o córtex pré-frontal medial leva a respostas aversivas em consequência do medo condicionado em fases de extinção de aprendizado e extinção de recordação; (III) nos períodos de estimulação de teta em fase, houve um aumento da atividade de teta em CA1 e amígdala lateral, sendo visto apenas no dia de reteste, não aparecendo nos outros dias. Esses achados indicam que a interação na frequência teta tem emergido como um candidato para organizar a atividade em vias relacionadas ao medo condicionado (Lesting et al., 2011).

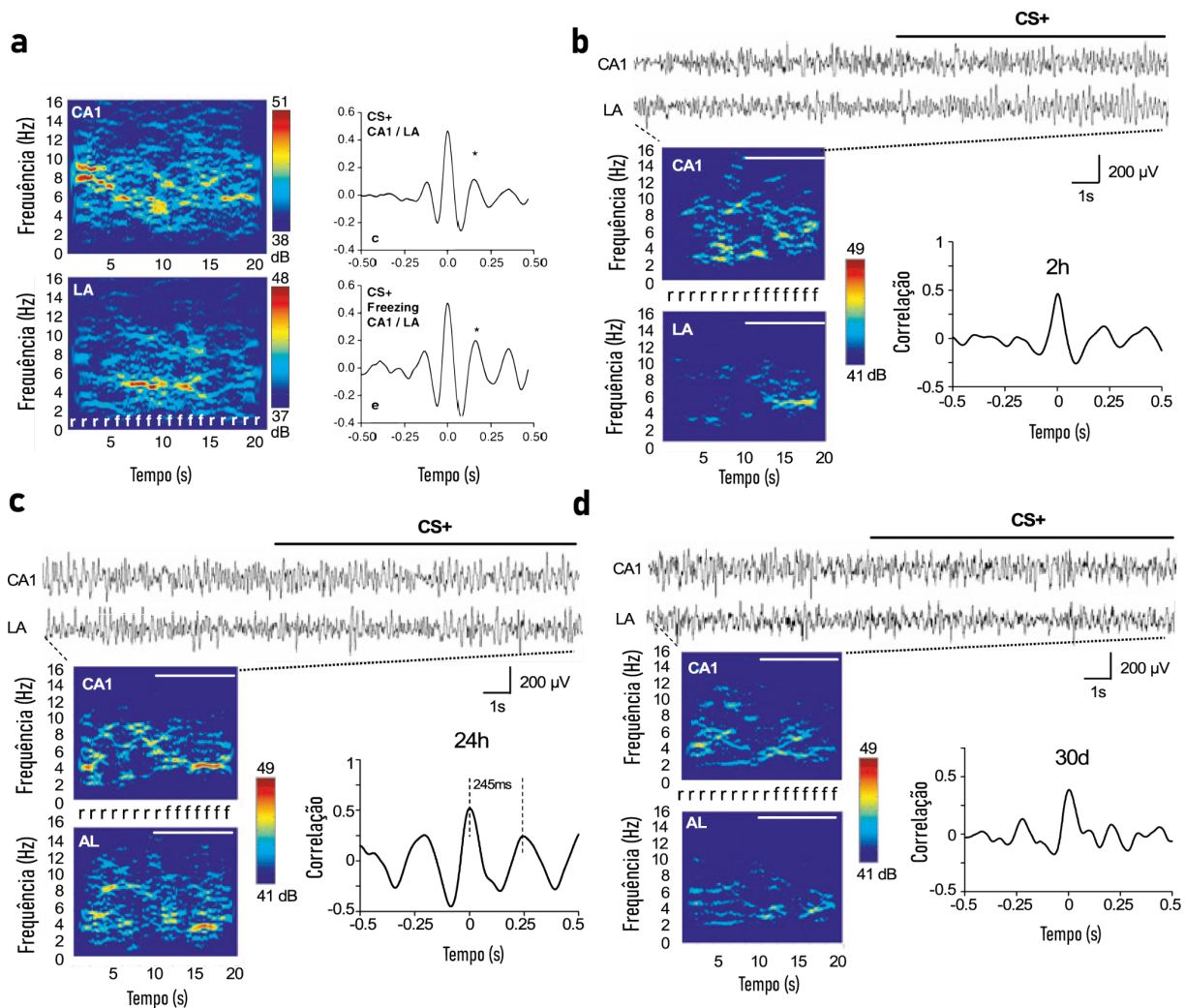


Figura 1. Oscilações em torno da frequência de 4 Hz aparecem durante comportamento de *freezing* e em diferentes tempos de evocação da memória aversiva. a) Atividade de teta em torno de 4 Hz - 5 Hz aparece durante comportamento de *freezing*. Figura adaptada de Seidenbecher et al. (2003). **b - d)** Registro entre CA1 e amígdala lateral (LA) antes e depois da apresentação de CS+ (representado pela barra preta acima do traçado eletrofisiológico) **(b)** 2 horas **(c)** 24 horas e **(d)** 30 dias após o condicionamento. As letras indicam o comportamento (f: *freezing*; r: *risk assessment*). Note que a oscilação em torno de 4 Hz aparece apenas após o tempo de 24 horas **(c)**; além disso, as análises de correlação cruzada revelaram sincronia entre a atividade de AL e CA1 apenas durante após 24h. Painéis de b-d adaptado de Narayanan et al. (2007).

A partir das descobertas acerca do comportamento das oscilações teta durante os processos mnemônicos relacionados a condições aversivas, estudos mais aprofundados surgiram. Sabendo da integração entre córtex pré-frontal medial e a amígdala para a manifestação do medo, Stujenske et al. (2014) investigaram o papel da modulação de teta sobre diferentes bandas de gama (gama rápido e gama lento). Os resultados sugerem que há um aumento no acoplamento de teta e gama durante a exposição ao CS+, e correlacionam esse aumento de acoplamento com a manifestação do medo,

uma vez que períodos de “*pretone*” não mostram acoplamento entre teta e gama (Fig. 2d). Já a potência de gama rápido (*fast gamma*) diminui durante o comportamento aversivo; não obstante, durante *freezing* o acoplamento entre teta e gama rápido aumenta (Fig. 2e). Além disso, os dados mostram que há um aumento da sincronia entre oscilações de gama rápido no circuito da amígdala basolateral e córtex pré-frontal medial, a qual é fundamental para o mecanismo de supressão de resposta de medo durante a discriminação e extinção da memória (Stujenske et al., 2014). Por fim, Dejean et al. (2016) identificaram que a codificação de diferentes estados comportamentais ocorre através da organização de assembleias de neurônios pela oscilação de 4 Hz (Fig. 2a e b), além de observar que essas oscilações marcam o início e o final do comportamento de *freezing* (Dejean et al. 2016) (Fig. 2c). Esses resultados sugerem que as oscilações de 4 Hz desempenham um papel fundamental durante a consolidação de memórias aversivas e, além disso, influenciam a manifestação de medo, corroborando com os achados de Karalis et al. (2016) que também observou resultados semelhantes.

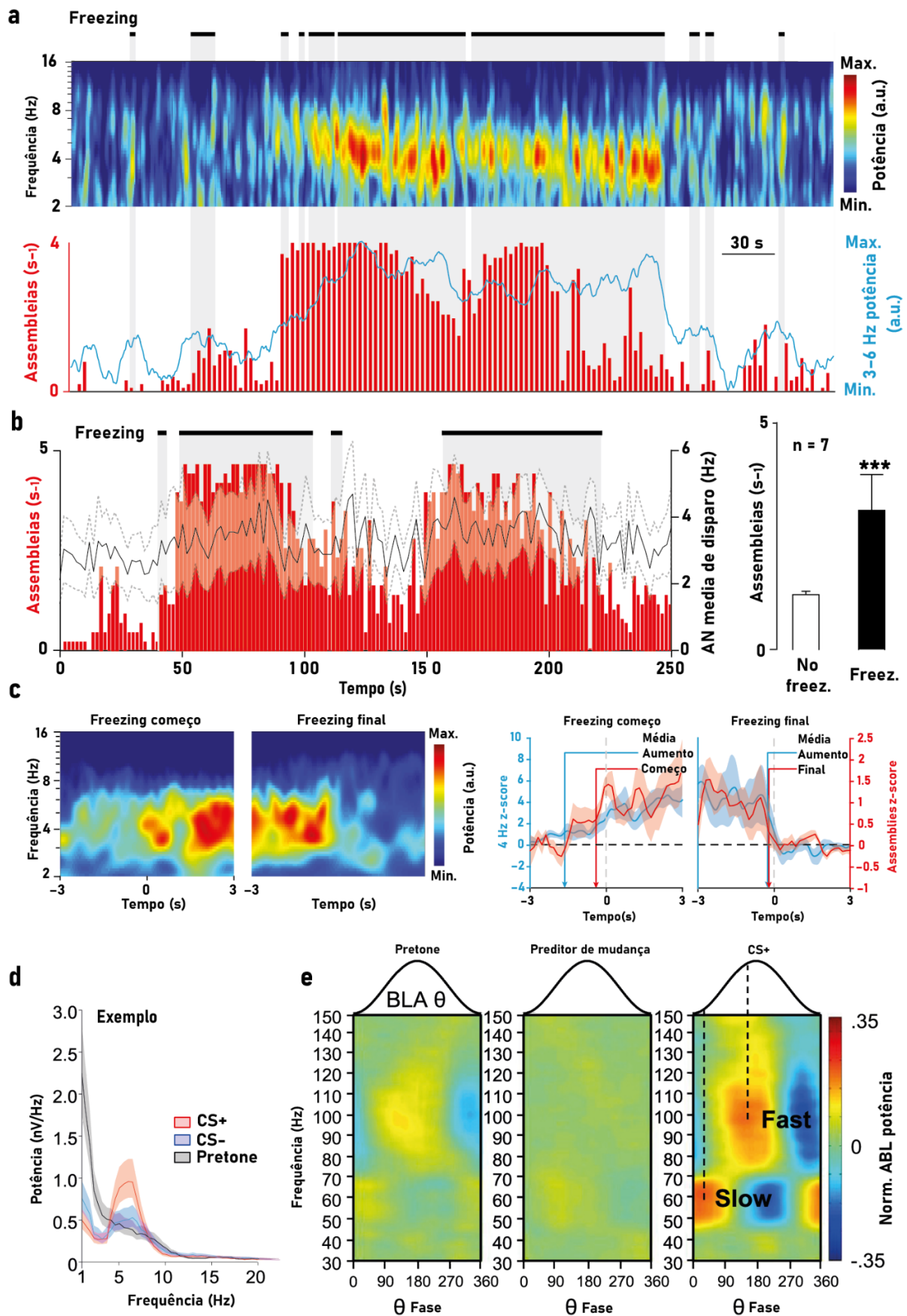


Figura 2. Atuação da oscilação de 4 Hz em assembleia de neurônios e modulação da oscilação gama. **a)** Em cima: Espectrograma do LFP do córtex pré-frontal medial durante episódios de *freezing* (linhas pretas e caixas cinzas) demonstrando uma oscilação ao redor da frequência de 4 Hz.

Embaixo: Ativação das assembleias de neurônios e a potência média do LFP ao redor das frequência de 3 - 6 Hz. **b) Esquerda:** Ativações das assembleias de neurônios (AN) durante períodos de *freezing* versus os de não *freezing* e a média de disparos de neurônio por assembleia. **Direita:** Média do número de assembleias ativadas durante *freezing* (Freez.) e não *freezing* (No freez.). **c) Esquerda:** Espectrograma do LFP mostrando atividade da oscilação de 4 Hz durante o começo e o final do comportamento de *freezing*. **Direita:** Normalização do *power* das oscilações de 3 - 6 Hz e ativação das assembleias após z-score centrados no começo e final do comportamento de *freezing*. Painéis a-c adaptados de Dejean et al. (2016) **d)** Exemplo do power spectrum do LFP da amígdala basolateral durante *pretone* (em preto), CS+ (em vermelho) e CS- (em azul). **e)** Exemplos do comodulograma de acoplamento de teta-gama durante *pretone*, preditor de mudança e CS+ (durante a apresentação do tom). Painéis de d-e adaptados de Stujenske et al. (2014).

2.5 OSCILAÇÕES ACOPLADAS À RESPIRAÇÃO DURANTE MANIFESTAÇÃO DE MEDO

Como mencionado anteriormente, a respiração está intrinsecamente ligada aos estados cognitivos e comportamentais, sendo um deles os comportamentos aversivos. A ausência de registros da atividade respiratória sincronizada com a atividade de LFP durante comportamentos aversivos impossibilita a verificação do sistema responsável pela geração do ritmo de 4 Hz. As pesquisas anteriormente mencionadas relatam o ritmo de 4 Hz como uma sub-banda de teta; no entanto, Karalis et al. (2016) constataram que eles são distintos, conforme descrito a seguir. Para avaliar se o ritmo de 4 Hz e o ritmo teta poderiam ser distinguidos, o septo medial foi inativado por meio da aplicação de muscimol, técnica utilizada para reduzir a potência de teta. Interessantemente, apesar da redução de teta neste protocolo experimental, Karalis et al. (2016) observaram que o ritmo de 4 Hz não foi afetado (Fig. 3a). Ademais, essa inativação não teve efeito nos neurônios que disparavam em fase com a oscilação de 4 Hz do córtex pré-frontal dorsomedial, mas reduziu os neurônios em fase com a oscilação teta (Karalis et al., 2016). Juntos, esses dados sugerem que essa oscilação é independente do ritmo teta gerado no hipocampo, contrastando, portanto, com o que foi relatado por Seidenbecher et al. (2003).

A partir dessa premissa, era evidente a necessidade de pesquisas capazes de responder qual o possível gerador desse ritmo de 4 Hz e qual sua função frente aos comportamentos aversivos. Essas oscilações de baixa frequência são tidas como um mecanismo de comunicação de longo alcance (Schroeder & Lakatos, 2009) devido a seu papel na sincronização entre áreas cerebrais, inclusive na circuitaria envolvida no comportamento de medo. À vista disso, Moberly et al. (2018) investigaram a aparição dessa oscilação em animais durante medo condicionado registrando a atividade respiratória simultaneamente com o LFP, tendo como objetivo descobrir se a respiração

durante a inativação (*Inactivation*), e depois da inativação (*Test 2*). Os traços vermelhos simbolizam o pips do CS+ e as linhas brancas representam os períodos de *freezing* (adaptado de Karalis et al., 2016). **b) Esquerda:** Traçado da respiração (em rosa) captado por meio de pletismografia e o sinal do LFP do bulbo olfatório (em preto) durante períodos de *freezing* e não *freezing*. **Direita:** Traçado do sinal de LFP do bulbo olfatório (BO) e do córtex pré-frontal pré-límbico (CPFpl) durante momentos de *freezing* e não *freezing*. Na esquerda do traçado estão as representações histológicas de cada área de implante do eletrodo. **c) Esquerda:** Um correlograma do BO e do CPFpl durante a sessão de teste, evidenciando uma alta coerência em torno da oscilação de 4 Hz durante episódios de *freezing* (quadrados em azul). **Direita:** Espectro de coerência entre gravação simultânea entre o BO e o CPFpl durante períodos de *freezing* (em azul) e não *freezing* (em preto). *Inset:* Pico médio da coerência entre os períodos de *freezing* e não *freezing*. Painéis b-c adaptados de Moberly et al. (2018).

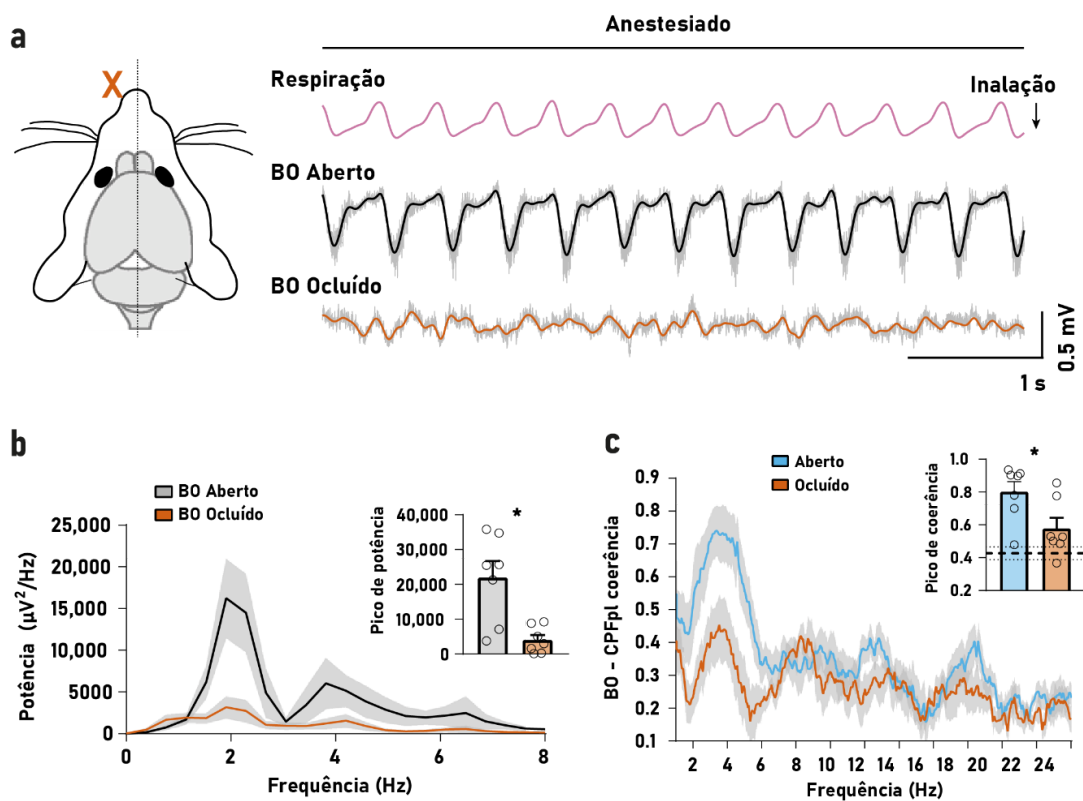


Figura 4. Oclusão das vias olfativas prejudica a oscilação de 4 Hz. **a)** Representação da oclusão unilateral em animais anestesiados, prejudicando o sinal do bulbo olfatório (BO). **b)** Registro bilateral (via aberta e via ocluída) no BO durante *freezing*, mostrando a diminuição da potência do sinal de LFP na via que está ocluída. **c)** Espectro de coerência entre o BO e o córtex pré-frontal pré-límbico (CPFpl) durante episódios de *freezing* nas vias abertas e oclusas, mostrando que há uma diminuição de coerência entre as áreas quando a via está ocluída. Paineis de a-c adaptados de Moberly et al. (2018).

Diante disso, Bagur et al. (2021) buscaram investigar o papel da oscilação de 4 Hz originada no bulbo olfatório e seu impacto no córtex pré-frontal medial durante comportamento de *freezing*. Seus achados afirmaram resultados anteriormente observados (Karalis et al., 2016, Moberly et al., 2018 Karalis & Sirota, 2022), como o sinal de LFP do bulbo olfatório coerente com a respiração durante episódios de *freezing* (Fig. 5a), que o sinal do bulbo olfatório acopla com outras regiões cerebrais, como o córtex pré frontal (Fig. 5b), e que a disrupção do epitélio olfativo provoca a extinção dos 4 Hz. Além disso, através de análises de causalidade de Granger foi observado que bulbo olfatório é o gerador da oscilação de 4 Hz (Fig. 5c). No entanto, a função dessa oscilação durante a manifestação de medo precisava ser explorada. A partir disso, Bagur et al. (2021) descobriram que quando há alguma perturbação, seja por meio de bulbectomia (Fig. 5d) ou perturbação da oscilação de 4 Hz (Fig. 5e) no bulbo olfatório, os níveis de *freezing* decaem quando comparados aos animais “controle”. Além disso, observou-se que a potência da oscilação de 4 Hz também está relacionada com períodos de manutenção e término do comportamento, mas não está relacionada com sua iniciação (Fig. 5f). Esses resultados comprovam que a oscilação de 4 Hz proveniente do bulbo olfatório é importante para o comportamento de medo (Bagur et al., 2021). Por último, o estudo de Karalis & Sirota (2022) demonstrou que a respiração pode influenciar a dinâmica hipocampal, além de coordenar regiões subsequentes como o córtex pré-frontal medial e o núcleo accumbens. No entanto, Karalis & Sirota (2022) parecem discordar das afirmações feitas por Bagur et al. (2021) em relação a função do ritmo de 4 Hz durante a regulação da manifestação de medo. Desse modo, é perceptível que maiores estudos acerca do papel das oscilações de 4 Hz durante manifestação de medo são fundamentais.

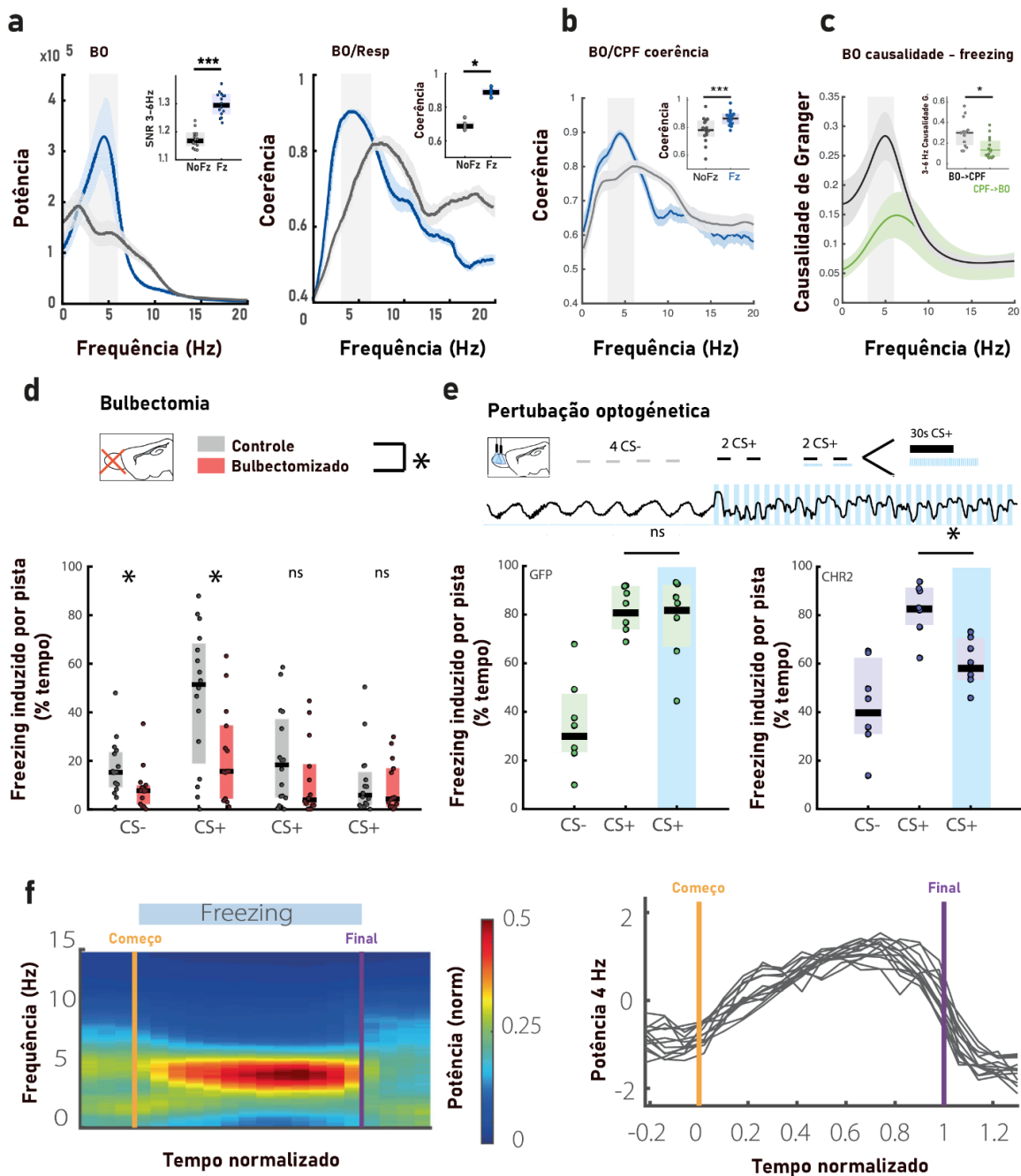


Figura 5. Oscilação de 4 Hz é transmitida do bulbo para outras áreas cerebrais e pode prever o comportamento de *freezing*. (a) **Esquerda:** Potência do sinal de LFP do bulbo olfatório (BO) durante períodos *freezing* (Fz - azul) e não *freezing* (NoFz - cinza), *Inset:* Média da potência do LFP durante os períodos de Fz e NoFz. **Direita:** Média da coerência entre a respiração e o BO durante Fz e No Fz. *Inset:* Média da coerência na banda de 3 Hz - 6 Hz. **b)** Média da coerência entre o BO e o córtex pré frontal (CPF). *Inset:* Média da coerência entre BO e CPF na banda de 3 Hz - 6 Hz. **c)** Média da causalidade de Granger do CPF (em verde) e do BO (em preto) durante comportamento de *freezing*. *Inset:* A média da causalidade Granger na banda de 3 Hz - 6 Hz para cada área. **d)** Média dos níveis de *freezing* induzido por pista em animais bullectomizados (em

vermelho) e animais controle (em cinza) durante as apresentações de CS+. e) Média dos níveis de *freezing* de camundongos transgênicos (GFP- e ChR2-) estimulados durante a sessão de teste. O traçado de cima representa o momento em que os estímulos foram feitos. f) Espectrograma do BO e média da potência na banda de 4 Hz acionados pelos períodos de *freezing* normalizado por todos os animais. Note a subida assimétrica da potência do ritmo de 4 Hz após a inicialização do comportamento. Figuras adaptadas de Bagur et al. (2021)

3. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que a oscilação de 4 Hz observada em estudos anteriores durante a manifestação do medo, na verdade, corresponde às OARs. As análises de causalidade, coerência e perturbação das vias olfativas indicam fortemente que a respiração nasal é a causadora da oscilação de 4 Hz relacionada com comportamentos aversivos. No entanto, estudos que investigam as funções relacionadas a essa oscilação durante a manifestação de comportamento de medo e sua influência na formação de memória aversiva permanecem escassos. Diante disso, pesquisas que estudem as oscilações cerebrais conjuntamente à respiração são necessárias para evitar possíveis erros de classificação. Por fim, a padronização da nomenclatura referente a este ritmo é fundamental, dado que a diversidade de termos para o mesmo fenômeno encontrado em bibliotecas virtuais dificulta a busca de artigos que falam sobre o mesmo tema.

REFERÊNCIAS

1. Adrian, E. D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of Physiology*, *100*(4), 459–473. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1942.sp003955>
2. Alves, J. A., Boerner, B. C., & Laplagne, D. A. (2016). Flexible coupling of respiration and vocalizations with locomotion and head movements in the freely behaving rat. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2016/4065073>
3. Bagur, S., Lefort, J. M., Lacroix, M. M., de Lavilléon, G., Herry, C., Chouvaeff, M., Billand, C., Geoffroy, H., & Benchenane, K. (2021). Breathing-driven prefrontal oscillations regulate maintenance of conditioned-fear evoked freezing independently of initiation. *Nature Communications*, *12*(1), 2605. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22798-6>
4. Blanchard, R. J., Yudko, E. B., Rodgers, R. J., & Blanchard, D. C. (1993). Defense system psychopharmacology: An ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behavioural Brain Research*, *58*(1–2), 155–165. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90100-5)
5. Brændholt, M., Kluger, D. S., Varga, S., Heck, D. H., Gross, J., & Allen, M. G. (2023). Breathing in waves: Understanding respiratory-brain coupling as a gradient of predictive oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *152*(105262), 105262. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105262>
6. Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>

7. Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (New York, N.Y.)*, *304*(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
8. Buzsáki, G., & Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, *35*(1), 203–225. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
9. Cain, C. K. (2023). Beyond fear, extinction, and freezing: Strategies for improving the translational value of animal conditioning research. In *Fear Extinction* (pp. 19–57). Springer International Publishing.
10. Campanelli, S., Lopes Tort, A., & Lobão-Soares, B. (2020). Pranayamas and their neurophysiological effects. *International Journal of Yoga*, *13*(3), 183. https://doi.org/10.4103/ijoy.ijoy_91_19
11. Carli, G., & Farabollini, F. (2022). Introduction to defensive behavior in vertebrates. In *Progress in Brain Research* (pp. 37–49). Elsevier.
12. Cavelli, M., Castro-Zaballa, S., Gonzalez, J., Rojas-Líbano, D., Rubido, N., Velásquez, N., & Torterolo, P. (2020). Nasal respiration entrains neocortical long-range gamma coherence during wakefulness. *The European Journal of Neuroscience*, *51*(6), 1463–1477. <https://doi.org/10.1111/ejn.14560>
13. Courtin, J., Chaudun, F., Rozeske, R. R., Karalis, N., Gonzalez-Campo, C., Wurtz, H., Abdi, A., Baufreton, J., Bienvenu, T. C. M., & Herry, C. (2014). Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. *Nature*, *505*(7481), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature12755>
14. Csicsvari, J., Jamieson, B., Wise, K. D., & Buzsáki, G. (2003). Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron*, *37*(2), 311–322. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01169-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01169-8)
15. Dejean, C., Courtin, J., Karalis, N., Chaudun, F., Wurtz, H., Bienvenu, T. C. M., & Herry, C. (2016). Prefrontal neuronal assemblies temporally control fear behaviour. *Nature*, *535*(7612), 420–424. <https://doi.org/10.1038/nature18630>
16. Duvarci, S., & Pare, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, *82*(5), 966–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.042>
17. Ennis, M., Puche, A. C., Holy, T., & Shipley, M. T. (2015). The Olfactory System. In *The Rat Nervous System* (pp. 761–803). Elsevier.
18. Fanselow, M. S., & Lester, L. S. (1988). A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. In R. C. D. Bolles M (Ed.), *Evolution and learning* (pp. 185–212). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
19. Feldman, J. L., & Del Negro, C. A. (2006). Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*(3), 232–241. <https://doi.org/10.1038/nrn1871>
20. Fitzgerald, P. J., & Watson, B. O. (2018). Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Translational Psychiatry*, *8*(1), 177. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0239-y>
21. Foilb, A. R., & Christianson, J. P. (2018). Brain mechanisms for learning and using safety signals. In *Neurobiology of Abnormal Emotion and Motivated Behaviors* (pp. 204–222). Elsevier.
22. Fontanini, A., & Bower, J. M. (2006). Slow-waves in the olfactory system: an olfactory perspective on cortical rhythms. *Trends in Neurosciences*, *29*(8), 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.013>

23. Fontanini, A., Spano, P., & Bower, J. M. (2003). Ketamine-xylazine-induced slow (< 1.5 Hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(22), 7993–8001. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-22-07993.2003>
24. Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
25. Grossmaitre, X., Santarelli, L. C., Tan, J., Luo, M., & Ma, M. (2007). Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nature Neuroscience*, 10(3), 348–354. <https://doi.org/10.1038/nn1856>
26. Headley, D. B., Kyriazi, P., Feng, F., Nair, S., & Pare, D. (2021). Gamma oscillations in the basolateral amygdala: localization, microcircuitry, and behavioral correlates. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(28), 6087–6101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3159-20.2021>
27. Headley, D. B., & Paré, D. (2013). In sync: gamma oscillations and emotional memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00170>
28. Herreras, O. (2016). Local field potentials: Myths and misunderstandings. *Frontiers in Neural Circuits*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00101>
29. Homma, I., & Masaoka, Y. (2008). Breathing rhythms and emotions. *Experimental Physiology*, 93(9), 1011–1021. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042424>
30. Huff, M. L., Miller, R. L., Deisseroth, K., Moorman, D. E., & LaLumiere, R. T. (2013). Posttraining optogenetic manipulations of basolateral amygdala activity modulate consolidation of inhibitory avoidance memory in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(9), 3597–3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219593110>
31. Igarashi, K. M., Lu, L., Colgin, L. L., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2014). Coordination of entorhinal–hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, 510(7503), 143–147. <https://doi.org/10.1038/nature13162>
32. Ito, J., Roy, S., Liu, Y., Cao, Y., Fletcher, M., Lu, L., Boughter, J. D., Grün, S., & Heck, D. H. (2014). Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration. *Nature Communications*, 5(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/ncomms4572>
33. Karalis, N., Dejean, C., Chaudun, F., Khoder, S., Rozeske, R. R., Wurtz, H., Bagur, S., Benchenane, K., Sirota, A., Courtin, J., & Herry, C. (2016). 4-Hz oscillations synchronize prefrontal–amygdala circuits during fear behavior. *Nature Neuroscience*, 19(4), 605–612. <https://doi.org/10.1038/nn.4251>
34. Karalis, N., & Sirota, A. (2022). Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28090-5>
35. Kluger, D. S., & Gross, J. (2020). Depth and phase of respiration modulate cortico-muscular communication. *NeuroImage*, 222(117272), 117272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117272>
36. Kluger, D. S., & Gross, J. (2021). Respiration modulates oscillatory neural network activity at rest. *PLoS Biology*, 19(11), e3001457. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001457>
37. Ledoux, J. E., & Muller, J. (1997). Emotional memory and psychopathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1362), 1719–1726. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0154>

38. Lesting, J., Narayanan, R. T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., & Pape, H.-C. (2011). Patterns of coupled theta activity in amygdala-hippocampalprefrontal cortical circuits during fear extinction. *PLoS One*, *6*.
39. Liu, Y., McAfee, S. S., & Heck, D. H. (2017). Hippocampal sharp-wave ripples in awake mice are entrained by respiration. *Scientific Reports*, *7*(1), 8950. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09511-8>
40. Lockmann, A. L. V., & Tort, A. B. L. (2018). Nasal respiration entrains delta-frequency oscillations in the prefrontal cortex and hippocampus of rodents. *Brain Structure & Function*, *223*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1573-1>
41. Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu. Rev. Neurosci*, *24*, 897–931. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.89>
42. Maren, Stephen, Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*(6), 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
43. Maren, Stephen, & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(11), 844–852. <https://doi.org/10.1038/nrn1535>
44. Masaoka, Y., & Homma, I. (2000). The source generator of respiratory-related anxiety potential in the human brain. *Neuroscience Letters*, *283*(1), 21–24. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00895-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00895-8)
45. Miltner, W. H. R., Braun, C., Arnold, M., Witte, H., & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, *397*(6718), 434–436. <https://doi.org/10.1038/17126>
46. Moberly, A. H., Schreck, M., Bhattarai, J. P., Zweifel, L. S., Luo, W., & Ma, M. (2018). Olfactory inputs modulate respiration-related rhythmic activity in the prefrontal cortex and freezing behavior. *Nature Communications*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03988-1>
47. Moore, J. D., Kleinfeld, D., & Wang, F. (2014). How the brainstem controls orofacial behaviors comprised of rhythmic actions. *Trends in Neurosciences*, *37*(7), 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.05.001>
48. Narayanan, R. T., Seidenbecher, T., Kluge, C., Bergado, J., Stork, O., & Pape, H.-C. (2007). Dissociated theta phase synchronization in amygdalo- hippocampal circuits during various stages of fear memory: Amygdalo-hippocampal correlate of fear memory. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(6), 1823–1831. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05437.x>
49. Obleser, J., & Kayser, C. (2019). Neural entrainment and attentional selection in the listening brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(11), 913–926. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.08.004>
50. Pape, H.-C., Narayanan, R. T., Smid, J., Stork, O., & Seidenbecher, T. (2005). Theta activity in neurons and networks of the amygdala related to long-term fear memory. *Hippocampus*, *15*(7), 874–880. <https://doi.org/10.1002/hipo.20120>
51. Pape, H.-C., & Pare, D. (2010). Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological Reviews*, *90*(2), 419–463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2009>
52. Pavlov, I. P. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of Neurosciences*, *17*(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
53. Perusini, J. N., & Fanselow, M. S. (2015). Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *22*(9), 417–425. <https://doi.org/10.1101/lm.039180.115>

54. Philippot, P., Chapelle, G., Blairy, S. P., Chapelle, G., & Blairy, S. (2002). Respiratory feedback in the generation of emotion. *Cogn. Cogn. Emotion*, *16*, 605–627. <https://doi.org/10.1080/02699930143000392Philippot>
55. Priebe, S., Gavrilovic, J., Bremner, S., Ajdukovic, D., Franciskovic, T., Neri, G., Kucukalic, A., Lecic-Tosevski, D., Morina, N., Popovski, M., Schützwohl, M., Bogic, M., & Matanov, A. (2013). Course of post-traumatic stress disorder following war in the Balkans: 1-year follow-up study. *Psychological Medicine*, *43*(9), 1837–1847. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002681>
56. Randall, F. E., Whittington, M. A., & Cunningham, M. O. (2011). Fast oscillatory activity induced by kainate receptor activation in the rat basolateral amygdala *in vitro*. *The European Journal of Neuroscience*, *33*(5), 914–922. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07582.x>
57. Ressler, K. J., Berretta, S., Bolshakov, V. Y., Rosso, I. M., Meloni, E. G., Rauch, S. L., & Carlezon, W. A., Jr. (2022). Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nature Reviews. Neurology*, *18*(5), 273–288. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8>
58. Schroeder, C. E., and Lakatos, P. (n.d.). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci.* <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.012>
59. Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., & Pape, H.-C. (2003). Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science (New York, N.Y.)*, *301*(5634), 846–850. <https://doi.org/10.1126/science.1085818>
60. Stujenske, J. M., Likhtik, E., Topiwala, M. A., & Gordon, J. A. (2014). Fear and safety engage competing patterns of theta-gamma coupling in the basolateral amygdala. *Neuron*, *83*(4), 919–933. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.026>
61. Tort, A. B. L., Brankačk, J., & Draguhn, A. (2018a). Respiration-entrained brain rhythms are global but often overlooked. *Trends in Neurosciences*, *41*(4), 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.01.007>
62. Tort, A. B. L., Ponsel, S., Jessberger, J., Yanovsky, Y., Brankačk, J., & Draguhn, A. (2018b). Parallel detection of theta and respiration-coupled oscillations throughout the mouse brain. *Scientific Reports*, *8*(1), 6432. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24629-z>
63. Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(6), 317–331. <https://doi.org/10.1038/nrn3945>
64. Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews. Neuroscience*, *11*(2), 100–113. <https://doi.org/10.1038/nrn2774>
65. Ward, L. M. (2003). Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(12), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.10.012>
66. Zelano, C., Jiang, H., Zhou, G., Arora, N., Schuele, S., Rosenow, J., et al. (2006). Nasal respiration entrains human limbic oscillations and modulates cognitive function. *J. Neurosci.* <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2586-16.2016>