Universidade de São Paulo
Instituto de Física

Investigação sobre a memória de trabalho utilizando ressonância magnética funcional

Felipe Macedo Kopel

Orientador: Prof. Dr. Said Rahnamaye Rabbani

Tese de doutorado apresentada ao Instituto de Física
para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Said Rahnamaye Rabbani (Orientador/IFUSP)
Prof. Dr. Nestor Felipe Caticha Alfonso (IFUSP)
Profa. Dra. Carla Goldman (IFUSP)
Prof. Dr. Newton Sabino Canteras (ICB/USP)
Prof. Dr. Renato Teodoro Ramos (FM/USP)

São Paulo
2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Serviço de Biblioteca e Informação
do Instituto de Física da Universidade de São Paulo

Kopel, Felipe Macedo

Investigação sobre a memória de trabalho utilizando ressonância magnética funcional. São Paulo, 2017.

Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Física. Depto. de Física Geral.

Orientador: Prof. Dr. Said Rahnamaye Rabbani
Área de Concentração: Física.

Unitermos: 1. Imagem por ressonância magnética; 2. Neuroimagem; 3. Neurociências; 4. Memória de curto prazo.

USP/IF/SBI-113/2017

Este trabalho é dedicado à ciência.

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos principais são direcionados ao meu orientador Prof. Dr. Said R. Rabbani, ao especialista Dr. Hernán Joel Cervantes Rodríguez e ao médico-chefe do setor de ressonância magnética do Instituto do Coração Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro. Juntamente, agradeço à toda equipe e alunos do laboratório de ressonância magnética do Instituto de Física e à equipe do departamento de diagnóstico por imagem do Instituto do Coração, ambos na Universidade de São Paulo. Todos contribuíram para a formação deste trabalho.

Agradecimentos especiais são direcionados à CNPq pelo financiamento da pesquisa, aos professores Dr. Marcus Vinicius Chrysóstomo Baldo e Dr. Newton Sabino Canteras pelas discussões neurocientíficas e à minha família, amigos e voluntários que permitiram a concretização deste projeto.

“Our knowledge can only be finite, while our ignorance must necessarily be infinite.”
(Karl Popper)

RESUMO

A técnica de ressonância magnética funcional está evoluindo rapidamente de um interesse técnico para aplicações clínicas e em neurociência. Um grande número de questões, entretanto, ainda orbita o método de aquisição e análise de dados desta técnica. Este trabalho realizou a implementação de um protocolo de pesquisa por ressonância magnética funcional e a aplicação deste método para um estudo sobre mudanças de adaptação e dificuldade em memória de trabalho humana. Oito voluntários sadios foram submetidos a uma coleção de aquisições funcionais enquanto executavam uma tarefa de memória de trabalho n-back, promovida por estímulos visuais. Na aquisição de adaptação dos voluntários, foi observado mudanças na atividade neuronal do córtex visual primário devido a adaptação nos primeiros minutos de contato de cada indivíduo com a tarefa, possivelmente relacionando-se com o caráter visual do estímulo. Na segunda aquisição, a frequência de estímulos foi variada para modificar a dificuldade de realização da tarefa. Mudanças de atividade no lobo parietal superior, giro supramarginal e córtex pré-motor foram observadas, quando comparado as atividades de memória e controle, mas nenhuma mudança no córtex dorsolateral do giro pré-frontal, por vezes observado em experimentos de memória de trabalho, foi observada. Atividades no cerebelo foram identificadas apenas quando a condição de dificuldade foi extrema, tornando possível distinguir condições fáceis de difíceis de acordo com os resultados psicométricos. Adicionalmente às análises de mapa paramétrico, análises quantitativas identificaram uma relação entre a atividade no giro fusiforme e a demanda cognitiva proporcionada pelo aumento da dificuldade. Tais resultados demonstram a capacidade da técnica de ressonância magnética funcional para estudar construtos cognitivos como memória de trabalho, aprendizado e controle de dificuldade.

Palavras-chave: ressonância magnética ressonância magnética funcional, neuroimagem funcional, neurociência, memória de trabalho, n-back..

ABSTRACT

Functional magnetic resonance technique is rapidly evolving from a technical interest to clinical and neuroscience applications. A large number of questions, however, still orbits data acquisition and analysis. This work carried out all the implementation of a functional magnetic resonance imaging protocol and applied this method to a study on adaptive and difficulty changes in human working memory. Eight healthy volunteers underwent a sequence of functional acquisitions while performing an n-back working memory task, promoted by visual stimuli. In the adaptation experiment, changes in neuronal activity inside primary visual cortex were observed due to adaptation in the first minutes of contact of each individual with the task, possibly related to the visual feature of the stimulus. In the second acquisition, frequency of stimuli was varied to modify task difficulty. Activity changes in the superior parietal lobe, supramarginal gyrus and pre-motor cortex were observed when comparing memory and control, but no change in prefrontal gyrus dorsolateral cortex, as sometimes observed in working memory experiments, was observed. Activities inside cerebellum were identified only when difficulty condition was extreme, making it possible to distinguish easy-to-difficult conditions according to the psychometric results. In addition to the parametric map analysis, quantitative analyzes identified a relationship between activity in the fusiform gyrus and cognitive demand provided by the increased difficulty. These results demonstrate feasibility of functional magnetic resonance technique to study cognitive constructs such as working memory, learning and difficulty control.

Key-words: magnetic resonance, functional magnetic resonance, functional neuroimage, neuroscience, working memory, n-back task..

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Comportamento dos tempos característicos de relaxação T_1 e T_2 em função do tempo de correlação τ . Retirado de (REICH,)	31
Figura 2 – Representação simplificada e fora de escala de um aparato de detecção de ressonância magnética nuclear. Sob um campo magnético $\vec{B}_0$ na direção z, o comportamento da magnetização $\vec{M}$ em vermelho dos núcleos pode ser observado: 2a) Magnetização em equilíbrio. 2b) A bobina com eixo horizontal proporciona um campo magnético de excitação $\vec{B}_1$, retirando a magnetização do equilíbrio, em seguida recebe a resposta da amostra enquanto esta retorna a condição de equilíbrio, indicada pela curva vermelha.	35
Figura 3 – Ilustração da resposta heterodina $S(t)$ digitalizada para um experimento típico de ressonância magnética, onde há comportamento oscilante da amostra após excitação por um pulso do campo oscilante $\vec{B}_1(t)$ por tempo suficiente para que $\Theta = \pi/2$	36
Figura 4 – Esquema simplificado da retomada de sinal por ressonância magnética nuclear por eco. Considerando T_E o tempo de eco, temos uma sequência de pulsos oscilantes $\vec{B}_1(t)$ e o respectivo sinal $S(t)$ obtido. Os decaimentos com tempos característicos T_2 (relaxação spin-spin) e T_2^* (relaxação spin-spin e heterogeneidade de campo) estão identificados no sinal.	37
Figura 5 – Ilustração representando os pulsos oscilante $\vec{B}_1(t)$ e de gradiente de seleção G_z , para promover a excitação da fatia selecionada.	41
Figura 6 – Representação da fase inicial (período de fase) no espaço de fase $\vec{k}$. Neste caso, a fase inicial adquirida é $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$	42
Figura 7 – Ilustração da varredura do espaço de fase na direção κ_x pelo tempo Δt , dada a fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$	42
Figura 8 – Representação do pulso excitante $\vec{B}_1(t)$, gradiente de seleção de fatias G_z , aplicação de fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$ e período de leitura Δt com o gradiente de leitura G_x . O sinal $S(t)$ é detectado simultaneamente a aplicação do gradiente de leitura.	43
Figura 9 – Representação da sequência BEST de <i>Echo-Planar Imaging</i> . Na figura a esquerda, o pulso excitante $\vec{B}_1(t)$, o gradiente de seleção G_z e fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$. Varreduras sucessivas são realizadas por um tempo Δt_x após cada período de incremento de fase Δt_y . Na figura à direita essa varredura é mostrada no espaço de fase.	45

Figura 10 – Diagrama qualitativo das diferenças na mobilidade do voluntário e nas resoluções espaciais e temporais entre métodos não invasivos de neuroimagem, retirado de (MEHTA; PARASURAMAN, 2013)	46
Figura 11 – Diagrama ilustrando a sequência de processamento de dados, modelagem e inferência estatística.	49
Figura 12 – Ajuste de alinhamento das imagens funcionais considerando corpo rígido com seis graus de liberdade, considerando como referência a imagem média. Gráfico superior mostra as correções de translação e o inferior mostra as correções de rotação: inclinação em azul, rolamento em vermelho e guinada em verde.	50
Figura 13 – Três imagens da esquerda são cortes coronal, sagital e transversal da imagem funcional. As três imagens da direita são os cortes correspondentes (após o coregistro) da imagem estrutural.	52
Figura 14 – Exemplo de imagem mostrando a segmentação da imagem estrutural por ressonância magnética nuclear. Nas três figuras: corte coronal, sagital e transversal do segmento referente à massa cinzenta.	53
Figura 15 – Normalização espacial e suavização das imagens funcionais. Nas três figuras: corte coronal, sagital e transversal de uma imagem funcional com volume normalizado pelo modelo MNI e suavizados por um núcleo gaussiano de $6mm$	54
Figura 16 – Exemplo do modelo de resposta hemodinâmica $h(t)$ utilizado (modelo canônico) que é posteriormente convoluída com os estímulos desenho do modelo de sinal generalizado esperado $x_i(t) = u_i(t) \otimes h(t)$. O gráfico mostra a evolução temporal da intensidade do contraste BOLD, com eixo x em segundos e eixo y em unidades arbitrárias.	54
Figura 17 – Matriz de desenho do experimento. Cada coluna i corresponde a uma condição experimental com evolução hemodinâmica $x_i(t) = u_i(t) \otimes h(t)$. Cada linha corresponde a um passo da variável discreta tempo t , representando o tempo de leitura das imagens volumétricas.	55
Figura 18 – Imagem representativa das intensidades dos voxels significativos em escala de cinza. Cada uma das três imagens bidimensionais é uma projeção distinta do máximo da imagem tridimensional. A matriz na direita é representa o desenho do experimento, com cada coluna identificando um estímulo diferente e cada linha representando a série temporal da sequência de imagens funcionais.	56
Figura 19 – Imagem exemplificando a sobreposição significativa dos contraste estatístico entre intensidade de sinal hemodinâmico sobre a renderização tridimensional da imagem estrutural. Note que a transparência do sinal em vermelho representa a profundidade dos voxels significativamente ativos.	57

Figura 20 – Ilustração do endereçamento anatômico de cada posição espacial utilizado por <i>Neuromorphometrics</i> , anexo B. Retirado de (NEUROMORPHOMETRICS, 2017).	58
Figura 21 – Figura ilustrando diferenças entre modelos de a) memória de curto prazo e b) memória de trabalho.	60
Figura 22 – Ilustração do cronograma simplificado de cada voluntário nos experimentos.	66
Figura 23 – Ilustração da tarefa de memória de trabalho <i>n-back</i> aplicada. Um conjunto de quatro estímulos são enviados aleatoriamente e periodicamente ao indivíduo visualmente e, quando exigido pela tarefa, deve responder pressionando o dispositivo pneumático em sua mão dominante. 23a) O voluntário deve responder em todos os eventos que o estímulo apresentado for idêntico ao antepenúltimo (dois estímulos atrás), mas não responder quando estes forem diferentes. Desta forma, sempre será necessário que o elemento atual, o penúltimo e o antepenúltimo apresentados sejam memorizados; 23b) Os estímulos serão enviados e as respostas recebidas da mesma maneira, entretanto você será instruído a apertar o dispositivo em sua mão apenas quando a letra “c” for apresentada, sem a necessidade de memorizar os estímulos anteriores.	68
Figura 24 – Infográfico da nomenclatura e organização do experimento: 24a) organização e segmentação das aquisições funcionais; 24b) organização e periodicidade dos estímulos.	71
Figura 25 – Exemplo representativo dos relógios do equipamento de imagem funcional (tomógrafo) e do equipamento de estímulos (notebook), adquirido para realização da sincronia de eventos. O eixo são medidos em segundos e o erro respectivo de cada medida é um frame do filme 1/15s.	76
Figura 26 – Resultados psicométricos do experimento E1-iniciar. As cores identificam a cronologia dos blocos de tarefa 2-back, do início (primeiro bloco) até o fim (quarto bloco) nas cores azul-verde-amarelo-vermelho. Os pontos afasados ($FA \approx 2$) da figura a) são referentes ao voluntário 4, como pode ser observado também na figura b). Este voluntário foi removido por não ser representativo de voluntários com capacidade de realizar suficientemente bem a tarefa de memória.	78

Figura 27 – Resultados psicométricos do experimento E2-habituar. As cores identificam a dificuldade dos blocos de tarefa 2-back, da frequência mais fácil (1 estímulo a cada 2,25s) até a frequência mais difícil (1 estímulo a cada 0,75s) nas cores azul-verde-amarelo-vermelho. Os pontos vermelhos possuem baixo índice de acerto em todos os voluntários, identificando a tarefa de maior dificuldade. Os pontos que possuem baixo índice de acerto (hit) e não são vermelhos na figura a) são referentes ao voluntário 4, como pode ser observado também na figura b). Este voluntário foi removido por não ser representativo de voluntários com capacidade de realizar suficientemente bem a tarefa de memória.	79
Figura 28 – Voxels que exibem diferença significativa de sinal nos primeiro contato de cada indivíduo com a tarefa de memória de trabalho, mapeado através do teste F entre os quatro segmentos do experimento E1-iniciar. Estes voxels significativos em vermelho destacam a região de córtex visual primário. . . .	81
Figura 29 – Voxels que exibem diferença significativa de sinal quando comparado a tarefa de memória de trabalho e controle (2back > 0back), mapeado através do teste t nas quatro dificuldades do experimento E3-difícilar. Note que a transparência do sinal em vermelho representa a profundidade do voxel significativos. Os voxels significativos em vermelho destacam lobo parietal superior e o giro supramarginal em todas as dificuldades, mas destacam também o córtex pré-motor na condição 2.25s (figura 29a) e o cerebelo na condição 0.75s (figura 29d).	82
Figura 30 – Dados dos experimentos funcionais sob dimensionalidade reduzida. Cada coluna representa a mediana dos valores ajustados pelo <i>General Linear Model</i> em todos os voxels de uma mesma estrutura anatômica, de acordo com o mapa Neuromorphometrics B. Por sua vez, cada linha representa uma amostra: O número que prossegue D indica o respectivo experimento funcional; o número que prossegue V indica o respectivo voluntário; o número que prossegue o hífen indica a tarefa 2-back/0-back realizada.	83
Figura 31 – Correlação entre regiões anatômicas nas amostras do experimento E3-difícilar.	84
Figura 32 – Correlação entre regiões anatômicas em cada hemisfério separadamente. Note que todos os pontos de correlação ≈ 1 na primeira semi-diagonal desaparecem com a separação dos hemisférios.	85
Figura 33 – Distância euclidiana em unidades arbitrárias entre os sinais funcionais de memória e controle para cada indivíduos e para cada condição de tarefa aplicada separadamente. Ambos hemisférios cerebrais foram usados.	87
Figura 34 – Pesos (<i>score</i>) atribuídos pela primeira componente principal a todos voluntários em cada condição das tarefas, para o hemisfério direito do cérebro. . . .	88
Figura 35 – Pesos (<i>score</i>) atribuídos pela segunda componente principal a todos voluntários em cada condição das tarefas, para o hemisfério direito do cérebro. . . .	89

Figura 36 – <i>Loadings</i> da segunda componente principal no hemisfério direito do cérebro. O maior valor, atingido no índice 40 deste gráfico sobre o hemisfério direito é referente ao índice Neuromorphometrics 160, giro fusiforme direito B. Note o padrão existente na figura 30, na coluna 160.	90
Figura 37 – Mediana do sinal medido no giro fusiforme de todos os voluntários para cada dificuldade das tarefas aplicadas. Cada curva representa o sinal do giro fusiforme para o hemisfério direito de um voluntário.	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros das sequências de pulso para imagens. Estrutural: Sequência clínica padronizada da máquina para reconhecimentos de tecidos do crânio, pesado por relaxação T_1 . Funcional - <i>Echo Planar Imaging Single shot - Cartesian</i> : Sequência pesada em T_2 para observação de contraste BOLD. . .	73
Tabela 2 – Classificação de condições para homogeneidade da população amostrada, baseado em ??	74
Tabela 3 – Tabela de indexação de estruturas anatômicas cerebrais humanas. As colunas incluem a indexação utilizada para organização neste trabalho (Índice-tese), a indexação do mapa neurologico Neuromorphometrics (NEUROMORPHOMETRICS, 2017) e a respectiva nomenclatura da estrutura anatômica.	113

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Ressonância Magnética	23
1.1.1	Hamiltoniana de Spin Nuclear	23
1.1.2	Interações Entre Spins	25
1.1.2.1	Interações Dipolares	25
1.1.2.2	Desvio Químico	26
1.1.2.3	Acoplamento Escalar	27
1.1.2.4	Interação Quadrupolar	27
1.1.2.5	Relaxações	28
1.1.2.5.1	Movimentos rápidos	29
1.1.3	Descrição Semi-Clássica	32
1.1.3.1	Excitação	32
1.1.3.2	Relaxação	33
1.1.3.3	Detecção	34
1.1.3.4	Eco de Spin	36
1.1.4	Gradientes e Imagem	37
1.1.4.1	Espaço κ	38
1.1.5	Construção de Imagens	39
1.1.5.1	Excitação Seletiva	39
1.1.5.2	Imagem Bidimensional	40
1.1.5.3	Eco na Construção de Imagens	43
1.1.5.4	Echo Planar Imaging - EPI	44
1.2	Neuroimagem Funcional por Ressonância Magnética	45
1.2.1	Contraste BOLD	47
1.2.2	Processamento de dados funcionais	48
1.3	Cérebro e Memória de Trabalho	56
1.3.1	Neurociência	56
1.3.2	Memória	59
1.3.3	Modelos de Tarefas Mentais	61
1.3.4	Carga Cognitiva	62
2	DESENVOLVIMENTO	65
2.1	Proposta	65

2.2	Descrição Experimental	66
2.3	Convite e Preparação	67
2.4	Tarefas cognitivas	67
2.5	Descrição dos experimentos	69
2.5.1	<i>Experimento E1-INICIAR</i>	69
2.5.2	<i>Experimento E2-HABITUAR</i>	70
2.5.3	<i>Experimento E3-DIFICULTAR</i>	70
2.6	Equipamentos	72
2.7	Voluntários	73
2.8	Discussão de Resultados	75
2.9	Análise de variância por mapas paramétricos	77
2.10	Análise multivariada	80
3	CONCLUSÕES	93
REFERÊNCIAS		97
APÊNDICE A	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLA- RECIDO	105
APÊNDICE B	INDEXAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS CE- REBRAIS	113

INTRODUÇÃO

Compreender a atividade cerebral é uma atividade delicada e de difícil realização. Os meios de estudo são, muitas vezes, agressivos ao organismo, tornando-os inviáveis para certas aplicações. Até o início do século XIX, a neurociência envolvia o estudo dos tecidos e funções do sistema nervoso dentro de outras disciplinas. Com a invenção do microscópio e do desenvolvimento da microscopia, a histologia enriqueceu o suficiente para encorpar a neurociência como uma área acadêmica por si. A agressão das técnicas existentes, entretanto, expunham o organismo ao meio externo exigiam, por vezes, utilização de drogas que alteram o funcionamento cerebral adequado. No início do século XX, a tomografia por emissão de pósitrons começou a ser utilizada, juntamente com isótopos radioativos de Flúor, para mapear regiões de alto consumo energético, possibilitando o mapeamento de atividades *in vivo*. O dano causado pela admissão localizada do radioisótopo e pela exposição à radiação, entretanto, ainda impõe limites de aplicabilidade. O surgimento da imagem funcional por ressonância magnética possibilitou mapear a atividade cerebral e analisar sua evolução temporal de maneira não invasiva e sem exposição à radiação ionizante, tornando-se uma importante ferramenta no estudo do comportamento cerebral e anomalias *in vivo*. Utilizando a diferença de sinal da magnetização nuclear quando sob influência de diferentes níveis de oxigenação sanguínea, a atividade cerebral pode ser mapeada. A técnica, é claro, possui suas limitações: requer a ausência de movimentação do corpo durante o processo de imageamento, exige a ausência de materiais ferromagnéticos e a baixa relação sinal/ruído inerente às medidas são alguns obstáculos que devem ser constantemente contornados. Ainda assim, são muitas as aplicações possíveis da imagem funcional por ressonância magnética. Diversos trabalhos sobre atividade cerebral foram publicados nas últimas décadas, incluindo: desenvolvimento cerebral e evolução de anomalias (CATTANEO *et al.*, 2008), diagnóstico de transtornos comportamentais, dinâmica de resposta a estímulos (BALC₁, 2008), carga cognitiva (DIDOMENICO; NUSSBAUM, 2011), conexões corticais (SANTOS, 2002) e plasticidade neural (ALFONSO, 2011). Dentre os citados, carga cognitiva é tema de grande interesse dado sua conexão com desempenho da execução por parte de um

sujeito. Diariamente, o ser humano é submetido a diferentes níveis de demandas mentais e isso impacta diretamente a performance e a segurança, mostrando que o controle da carga cognitiva é vital para um funcionamento otimizado, minimizando erros e atraso de resposta (AYRES, 2006) (AYRES, 2001) (PRICHARD; BIZO; STRATFORD, 2011). Uma demanda consideravelmente maior ou menor do que um valor ótimo, por exemplo, mostra-se diretamente relacionada com o despenho em tarefas de reflexo e memória (GALY; CARIOU; MELAN, 2012) (SCHWARZE; EHRENPFOEDT; EGGERT, 2014). Encontrar uma maneira de mensurar esta grandeza pode indicar como tarefas individuais e em paralelo afetam a atenção, melhorando a automação e ajustando a dificuldade das tarefas de acordo com o estado de cada indivíduo (MUTH *et al.*,) (STASI; CANAS; JJ,) (DYKE *et al.*, 2015). Tratando-se de realização de tarefas, tempo também é intimamente conectado à performance. Durante tarefas de requerimento cognitivo por tempo prolongado, indivíduos geralmente demonstram um estado de fadiga, incrementando um atraso nas reações e um aumento de falhas (WIEBE; ROBERTS; BEHREND, 2010) (RYU; MYUNG, 2005). Por outro lado, se o intervalo de resolução da tarefa for extremamente curto, a pressa também acaba por demonstrar um impacto notável na qualidade da atividade (GALY; CARIOU; MELAN, 2012). Experimentos com privação de sono (DAI *et al.*, 2012), exposição prolongada às exigências cognitivas (DIDOMENICO; NUSSBAUM, 2011) e análise de atividade cerebral sob repouso (TIAN; REN; ZANG, 2012) são exemplos de condições que implicam em decaimento significativo do desempenho. Notamos, destes trabalhos, evidências de uma correlação entre o recrutamento neural de indivíduos sob repouso e a evolução da queda de desempenho dos mesmos nas tarefas aplicadas. Entender o funcionamento dos fatores envolvidos na cognição e a maneira que interage com o ambiente externo é essencial para adequar o bem-estar, segurança e rendimento adequado, mais ainda quando no tema de ambiente de trabalho ou de recursos educativos. Os métodos de medida cognitiva dividem-se em três categorias principais: Análise psicofisiológica, desempenho e observação subjetiva (EGGEMEIER; WILSON, 1991). Acerca do primeiro, Eletroencefalografia, batimentos cardíacos e movimentos sacádicos do olho (STASI; CANAS; JJ,) (DYKE *et al.*, 2015) são procedimentos não-invasivos extensamente aplicados a fim de obter medidas que auxiliem na caracterização e inferência quantitativa sobre temas como carga e fadiga mental. Algumas perguntas, inviáveis nas limitações destas técnicas, podem ser revisitadas à luz de outras técnicas modernas, como a ressonância magnética funcional. Na exigência de maior processamento mental, o indivíduo recruta mais recursos e, conseqüentemente, um maior requerimento energético pode ser observado localmente no cérebro. A possibilidade de medir espacialmente, ainda que de maneira indireta, estas ativações neurais possibilitam uma compreensão mais profunda da relação entre tarefa exercida, a eficiência atingida e reposta psicofisiológica do indivíduo (BUXTON, 2002) (BAERT; SARTOR; YOUNKER, 2000). Motivado pela importância da capacidade memória de trabalho humana em atividades comportamentais, tomada de decisão e distúrbios neurais (ABRAHAO *et al.*, 2009), este trabalho inicia o primeiro capítulo com uma introdução ao tema de ressonância magnética, descrevendo como se dá a construção de imagens tridimensionais e, em especial, citando aspectos da abordagem necessária

apra realização de imagens funcionais. Complementando a introdução aos tópicos deste trabalho, o capítulo também adiciona aspectos neurocientíficos no que se refere ao cérebro humano e à memória de trabalho. No segundo capítulo, todo o desenho dos experimentos envolvidos é descrito, juntamente com os objetivos e análise dos resultados sobre as mudanças na atividade cerebral impostas por diferentes cargas cognitivas e limites de tempo em uma aplicação de memória de trabalho, no que tange as ativações neurais observáveis por fMRI. Acompanhando a evolução destas atividades quando em exercício de diferentes demandas mentais de tempo e memória, buscou-se correlacionar a atividade neural decorrente da aplicação das tarefas com a mudança em performance. No capítulo final, as análises são descritas de maneira sucinta, identificando resultados reproduzíveis da pesquisa, bem como novas informações exploratórias e hipóteses a serem investigadas.

1.1 Ressonância Magnética

Um importante característica da ressonância magnética é a simplicidade com que podemos descrever o sistema e ainda assim explicar grande parte dos fenômenos. Se descrevermos a Hamiltoniana do spin nuclear tomando o cuidado de tratar alguns fenômenos característicos desse ambiente, podemos dispor de um panorama suficiente para compreender os fenômenos observados nesse trabalho.

1.1.1 Hamiltoniana de Spin Nuclear

Em um experimento de ressonância magnética, a primeira aproximação linear do Hamiltoniano do spin nuclear para N partículas independentes $\vec{I}_k$ descreve o efeito Zeeman decorrente dos campos estático $\vec{B}_0$.

$$H_0 = - \sum_{k=1}^N \hbar \gamma \vec{I}_k \cdot \vec{B}_0$$

Para este trabalho, é suficiente se considerarmos o eixo z como paralelo ao campo estático $\vec{B}_0$ e o blindagem magnética $\sigma_k \ll 1$, o Hamiltoniano de Zeeman fica

$$H_0 = \sum_{k=1}^N \hbar \omega_0 I_{kz}$$

com frequência de Larmor

$$\omega_0 = -\gamma B_0$$

O espaço de Hilbert finito simplifica a descrição e, em núcleos como Hidrogênio e Carbono, o número quântico de spin nuclear $1/2$ nos permite descrever o operador I_{kz} como uma combinação dos auto estados $|+\rangle_k$ e $|-\rangle_k$ sobre o núcleo k

$$I_{kz} = \frac{1}{2}|+\rangle_k - \frac{1}{2}|-\rangle_k$$

Para entendermos melhor as outras componentes do operador vetor $\vec{I}_k$, é conveniente retomarmos a relação de comutação

$$[I_{kx}, I_{ky}] = iI_{kz}$$

Diante da aplicação deste operadores sobre os auto-estados de I_{kz} , torna-se interessante definirmos os operadores criação e aniquilação

$$I_{k+} = I_{kx} + iI_{ky}$$

$$I_{k-} = I_{kx} - iI_{ky}$$

tais que

$$I_{k+}|-\rangle_k = |+\rangle_k$$

$$I_{k-}|+\rangle_k = |-\rangle_k$$

Monstrando-nos que, quando na aplicação de campos em eixos perpendiculares, os estados dos núcleos sob B_0 serão modificados, convertando um estado $|-\rangle_k$ em um $|+\rangle_k$ ou vice-versa.

Quanto os núcleos são submetidos apenas ao campo magnético estático B_0 , a Hamiltoniana independente do tempo fica proporcional a I_{kz} e calculando o operador de evolução temporal $U(t)$, podemos notar o caráter oscilatório dos núcleos

$$U(t) = e^{iHt/\hbar} = e^{iI_{kz}\omega_0 t}$$

O operador $U(t)$ possui a mesma forma de um operador rotação com ângulo $\omega_0 t$. Antes de estudar as perturbações do sistema, é conveniente definir referenciais úteis. O referencial do laboratório que utilizamos até agora H e o referencial girante $H_{rot} = U^{-1}(t)HU(t)$, ao qual torna seus auto-estados independentes do tempo. Com este motivador, considere que adicionemos um perturbação em rádio-frequência $\vec{B}_1 \cos(\omega t)$ perpendicularmente ao eixo z, tal que $B_1 \ll B_0$

$$H = \sum_{k=1}^N -\hbar\gamma B_0 I_{kz} - \gamma_k B_1 \cos(\omega t) I_{kx}$$

Dado a grande estabilidade e homogeneidade atingida pelo campo estático, e consequentemente pela frequência, em um experimento de ressonância magnética, torna-se útil sairmos do

referencial do laboratório para o referencial girante com frequência ω e eixo paralelo ao campo magnético $\vec{B}_0$

$$H_{rot} = \hbar \sum_{k=1}^N -\gamma(B_0 - \omega/\gamma) - \gamma B_1 I_{kx} \quad (1.1)$$

A menos de uma mudança na frequência de Larmor, Hamiltoniana do campo estático é invariante sob estas rotações e, no novo referencial, torne-se independente do tempo. Se construirmos uma condição de ressonância $\omega = \omega_0$, a componente devido a B_0 some, restando apenas a dependência com B_1 . Em termos de rotações, essa dependência exclusiva de B_1 pode ser interpretada como uma nova rotação em torno do eixo x e, se retormarmos que I_{kx} é uma combinação linear dos operadores criação e aniquilação, o operador evolução temporal $U(t) = e^{iH_{rot}\omega_0 t/\hbar}$ proporcionará transições entre os estados $[+]\rangle_k$ e $[-]\rangle_k$ sob frequência γB_1 . Vale lembrar que este modelo não considera interações entre spins e com o meio. Para compreender melhor um experimento de ressonância magnética, perturbações dever ser estudadas.

1.1.2 Interações Entre Spins

Mesmo na condição da interação Zeeman do campo B_0 grande o suficiente para dominar a escala energética dos spins nucleares, alguns efeitos significativamente menores são passíveis de serem observados na ressonância magnética nuclear. Em um tomógrafo de 1.5T, por exemplo, efeitos macroscópicos, tais como a relaxação da magnetização em líquidos, ocorrem na escala de alguns segundos, resultando numa resolução de frequência nove ordens de grandeza menor do que a frequência de Larmor do hidrogênio. A capacidade de medir atributos únicos a esta técnica desenham as ferramentas fundamentais nas aplicações de microscopia e espectroscopia.

1.1.2.1 Interações Dipolares

Em um meio material, quando tratamos um arranjo de núcleos, o momento magnético de cada um impõe grande influência em seus vizinhos mais próximos. A primeira aproximação da influência entre dois momentos magnéticos próximos é a interação dipolar, cujo Hamiltoniano pode ser descrito por

$$H_D = \frac{\mu_0}{4\pi} \sum_{i>j} \gamma_i \gamma_j \hbar^2 r_{ij}^{-3} \left[\vec{I}_i \cdot \vec{I}_j - 3 \left(\vec{I}_i \cdot \vec{r}_{ij} \right) \left(\vec{I}_j \cdot \vec{r}_{ij} \right) r_{ij}^{-2} \right]$$

Onde $\vec{r}_{ij}$ é a distância entre dois núcleos i e j e H_D é a soma das Hamiltonianas de interação dipolar tomadas dois a dois. A complexidade de tal interação pode ser reduzida quando consideramos que a energia do efeito Zeeman é significativamente maior, na ordem de dezenas de MHz para um próton em um campo de poucos Teslas, quando comparados a constante multiplicativa de H_D que, para um próton, é da ordem de $\approx 100\text{KHz}$. Como primeira aproximação, consideremos apenas os termos predominantes do efeito Zeeman, que comutam

com o Hamiltoniano. A interação dipolar pode ser aproximada, utilizando o ângulo θ_{ij} entre a posição relativa de dois núcleos $\vec{r}_{ij}$ e o a direção z do campo magnético estático $\vec{B}_0$:

$$H_{D0} = \frac{\mu_0 \gamma^2 \hbar^2}{4\pi} r_{ij}^{-3} \frac{1}{2} (1 - 3\cos^2 \theta_{ij}) \left[3I_{iz}I_{jz} - \vec{I}_i \cdot \vec{I}_j \right] \quad (1.2)$$

A distorção desta interação é grande o suficiente para tornar qualquer sinal praticamente invisível na maioria dos sólidos. Ainda assim, note que toda esta interação é cancelada quando temos $1/\sqrt{3} = \cos\theta_{ij}$. Este ângulo entre o posicionamento dos spins é chamado Ângulo Mágico e é essencial na minimização dos efeitos dipolares em núcleos imóveis, como em materiais sólidos.

Tratando-se de líquidos, a situação é bem diferente. O posicionamento dos núcleos não é fixo e resulta em uma flutuação de H_D . Quando a frequência característica dos núcleos é menor do que a escala de 100KHz a interação em primeira ordem é diminuída e, como consequência, os termos de segunda ordem tornam-se significantes. Estes termos fora da diagonal provocam transições de estado que são responsáveis pelas duas relaxações que predominam no comportamento magnético macroscópico:

spin-rede Troca de energia entre um spin e o meio, retornando ao estado de equilíbrio energético.

Tempo de relaxação característico T_1 ;

spin-spin Troca de energia entre núcleos, provocando transição de estados entre spins. Tempo de relaxação característico T_2 .

Em muitos líquidos, a escala destas relaxações permite a observação de outros efeitos sutis da Hamiltoniana, como o desvio químico, acoplamento escalar e interação quadrupolar. Em ensaios típicos de ressonância magnética em órgãos e tecidos, os valores de T_1 aproximam centenas de milissegundos e T_2 algumas dezenas de milissegundos.

1.1.2.2 Desvio Químico

Núcleos de interesse neste estudo são cercados por núvens eletrônicas moleculares que interagem com o spin. O principal reflexo desta interação é a blindagem criada na mudança nos orbitais eletrônicos decorrentes de suas deformações em consequência do campo magnético. Esse deslocamento causado no campo efetivo que atinge os spins nucleares devido ao ambiente químico próximo leva o nome de desvio químico. A Hamiltoniana que representa o desvio químico considera esta mudança que ocorre no campo magnético efetivo, novamente como um efeito Zeeman. Em núcleos como H, este desvio é na ordem de 10^{-6}

Em matéria ordenada, a anisotropia das nuvens eletrônicas é representada por um tensor S , e a Hamiltoniana do desvio químico H_{DQ} pode ser escrita como:

$$-\vec{I} \cdot \vec{S} \cdot \vec{B}_0$$

Tomando a aproximação de primeira ordem em coordenadas polares, o mesmo operador pode ser escrito como:

$$H_{DQ} = -\sigma_i \omega_0 I_z + \frac{1}{2} (1 - 3 \cos^2 \theta_{ij}) (\sigma_{zz} - \sigma_i) \omega_0 I_z$$

onde $\sigma_i = \text{Tr}(\vec{S})/3$ e $\sigma_{zz} = \vec{z} \cdot \vec{S} \cdot \vec{z}$. Mesmo que consideremos um material com mobilidade molecular, note que há um termo residual $-\sigma_i \omega_0 \vec{I}_z$. Este termo adicional forma uma das ferramentas base para a espectroscopia por ressonância magnética, sendo muito utilizada em química por fazer possível o reconhecimento de moléculas numa solução complexa.

1.1.2.3 Acoplamento Escalar

Na ordem de poucos Hz, uma estrutura ainda mais fina do Hamiltoniano de interação entre spins nucleares é o acoplamento mediado pelos orbitais eletrônicos da molécula. A polarização de um núcleo afeta o orbital eletrônico vizinho que, por sua vez, transmite polarização para outros núcleos, de maneira estritamente intra-molecular. Por depender apenas da estrutura eletrônica da molécula e ser independente de direções, este é chamado de acoplamento escalar J e é escrito como:

$$H_{escalar} = \pi J 2 \vec{I}_1 \cdot \vec{I}_2$$

Na existência de ligações covalentes, esta interação escalar traz informações importantes sobre a estrutura molecular. Quando os dois núcleos experimentam frequência de Larmor semelhante, o Hamiltoniano fica invariante por permutação dos estados nucleares e não podemos observar permutação de estados, tornando o impacto do acoplamento escalar pouco perceptível. Por outro lado, quando experimentando frequências de Larmor diferentes na mesma ordem do acoplamento escalar, os estados antiparalelos $|+\rangle_1 |-\rangle_2$ e $|-\rangle_1 |+\rangle_2$ são energeticamente distinguíveis e o efeito torna-se perceptível. Junto à informação espacial da interação dipolar, o acoplamento escalar tem potencial para identificar diversas estruturas moleculares em experimentos com resolução suficiente.

1.1.2.4 Interação Quadrupolar

Todas interações descritas até agora envolveram cada núcleo com o meio exterior e, em núcleos simétricos como spin-1/2, isto é suficiente para analisar os efeitos macroscópicos observáveis. Em núcleos não esféricos, a mudança de orientação relativa entre o núcleo e sua nuvem eletrônica impõe uma diferença de energia eletrostática. Quando em repouso, o campo elétrico médio presente é nulo e não causa perturbações observáveis. Sob mudança de orientação,

um núcleo eletricamente assimétrico como um spin-1 interage com a distribuição de cargas eletrônicas. Como o centro de massa e o centro de carga coincidem, o momento de dipolo elétrico desaparece e a primeira aproximação da Hamiltoniana considera, para cada núcleo, o momento de quadrupolo Q de um núcleo de spin- I :

$$H_Q = \frac{eQ}{2I(2I-1)\hbar} \vec{I} \cdot \mathbf{V} \cdot \vec{I}$$

onde $\mathbf{V}$ é o tensor gradiente de vetor campo elétrico. Se considerarmos a equação de Laplace $\nabla^2 V = 0$ e escolhermos eixos principais do gradiente de campo elétrico tais que o primeiro seja o eixo dominante:

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} V_{11} & 0 & 0 \\ 0 & V_{22} & 0 \\ 0 & 0 & V_{33} \end{bmatrix}$$

teremos, como primeira aproximação da teoria de perturbação no Hamiltoniano Zeeman:

$$H_Q = V_{11} \frac{\sqrt{6}eQ}{12I(2I-1)\hbar} [3I_z^2 - \vec{I}(\vec{I}+1)] Y_2^0$$

onde Y_n^m é a expansão em harmônicos esféricos da solução angular de Laplace, em um núcleo de número quântico de spin I . Um desenvolvimento mais aprofundado da Hamiltoniana de quadrupolo é incompatível com o objetivo e com os núcleos utilizados neste trabalho, mas podem ser encontrados em referências como (SLICHTER, 1980).

1.1.2.5 Relaxações

As perturbações da Hamiltoniana Zeeman vistas até agora imprimem interações locais capazes de modificar a dinâmica dos estados de spins nucleares. A abordagem fenomenológica será abordada na próxima subseção 1.1.3, que é suficientemente precisa para descrever um arranjo macroscópico de spins. A relação deste comportamento relaxativo com as interações perturbativas exige uma abordagem quântica muito rigorosa e extensa, sendo inconveniente neste trabalho, mas pode ser encontrado na literatura (SLICHTER, 1980). Podemos dividir o comportamento relaxativo em dois regimes: rápido e devagar. Estes termos referem-se a velocidade de movimentação das moléculas da amostra, com o movimento rápido sendo aplicável a grande parte dos líquidos. Por simplicidade e compatibilidade com este trabalho, estudaremos apenas os líquidos de única fase, evitando as complicações decorrentes da interface e da sobreposição de sinal na movimentação distinta dos líquidos, bem como o estudo de movimentos devagares e sólidos.

1.1.2.5.1 Movimentos rápidos

Em diversos líquidos, a distância entre os núcleos flutua aleatoriamente e, dada a dependência espacial da interação dipolar, H_D torna-se pequena com relação ao efeito Zeeman. Neste caso, podemos usar a teoria de perturbação para acompanhar a transição dos núcleos entre os estados energéticos, como descrito em (ABRAGAM, 1961). O tempo característico desta relaxação da magnetização axial T_1 , conhecido como relaxação spin-rede, pode ser descrito

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{2} \frac{\sum_{nm} W_{nm} (E_n - E_m)^2}{\sum_n E_n^2}$$

onde W_{nm} é a taxa de transição média, tomada entre um arranjo de spins $\langle \rangle_{arranjo}$ com estados n e m de energias E_n e E_m e pode ser escrito pela teoria de perturbação dependente do tempo como

$$W_{nm} = \left\langle \frac{2}{\hbar^2} \int_0^t e^{i(E_n - E_m)(\tau)/\hbar} \text{Re} \{ \langle n | H_D(t + \tau) | m \rangle \langle m | H_D(t) | n \rangle \} d\tau \right\rangle_{arranjo}$$

Usando a decomposição de $H_D(t)$ em coordenadas esféricas, como em 1.2, separamos as partes dos operadores com dependências nas variáveis de spin das dependências espaciais. Se tomarmos o regime de movimentos rápidos $t \gg \hbar/(E_n - E_m)$, o sistema pode ser descrito pela diferença de tempo entre os dois estados τ . Torna-se interessante definirmos a função de auto-correlação entre a evolução temporal dos tensores espaciais $G^q(\tau)$

$$G^q(\tau) \propto Y_2^q(0) Y_2^{-q}(\tau)$$

$G^q(\tau)$ pode ser interpretado como a persistência, correlacionando Y_2^q em pontos do tempo distantes em τ . Exatamente por isso, temos que $[G^q(0)]^2$ é proporcional a variância de Y_2^q . Tratando-se de frequências, podemos reescrever tal função no espaço recíproco usando a frequência $\omega = (E_n - E_m)/\hbar$

$$J^{(q)}(\omega) = 2 \int_0^\infty G^q(\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau$$

Para um modelo simples, com isotropia rotacional, uma boa aproximação é um comportamento exponencial $G^q(\tau) \approx G^q(0) e^{-|\tau|/\tau_c}$, com tempo característico τ_c . A função de densidade espectral J fica

$$J^{(0)}(\omega) = \frac{24}{16r_{ij}^6} \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}$$

$$J^{(1)}(\omega) = \frac{4}{15r_{ij}^6} \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}$$

$$J^{(2)}(\omega) = \frac{16}{15r_{ij}^6} \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}$$

O segmento de W_{nm} referente aos operadores podem ser reduzidos segundo a regra de seleção decorrente da decomposição em coordenadas esféricas ($n - m = \pm 1$ e $n - m = \pm 2$). A partir desta redução, podemos reescrever o tempo de relaxação T_1 como

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma \hbar^2 \frac{3}{2} I(I+1) [J^1(\omega_0) + J^2(2\omega_0)]$$

Sob o ponto de vista energético, esta descrição modela suficientemente o comportamento da magnetização. Se observamos a configuração estatística do arranjo de estados, podemos observar um segundo decaimento da magnetização T_2 . Considere, no formalismo do operador densidade ρ , a equação diferencial que descreve sua evolução temporal

$$i \frac{d\rho}{dt} = [H_D(t), \rho(t)]$$

Se rotacionarmos para o referencial girante com frequência Zeeman assim como na equação 1.1, com $\rho^*(t) = e^{i\omega_0 t I_z} \rho(t) e^{-i\omega_0 t I_z}$ e $H_D^*(t) = e^{i\omega_0 t I_z} H_D(t) e^{-i\omega_0 t I_z}$, podemos reescrever a mesma equação como

$$i \frac{d\rho^*}{dt} = [H_D^*(t), \rho^*(t)]$$

Para encontrarmos a solução $\rho^*(t)$, integramos a partir de $t = 0$

$$\rho^*(t) = \rho^*(0) + \frac{i}{\hbar} \int_0^t [\rho^*(t'), H_D^*(t')] dt'$$

A natureza recursiva da equação dificulta a descrição de $\rho^*(t)$, mas podemos descrever um aproximação $\rho^*(t) \approx \rho^*(0)$ como

$$\rho^*(t) = \rho^*(0) + \frac{i}{\hbar} \int_0^t [\rho^*(0), H_D^*(t')] dt'$$

Uma aproximação ainda melhor pode ser feita recursivamente

$$\rho^*(t) = \rho^*(0) + \frac{i}{\hbar} \int_0^t \left[\rho^*(0) + \frac{i}{\hbar} \int_0^{t'} [\rho^*(0), H_D^*(t'')] dt'', H_D^*(t') \right] dt'$$

Para as desenvolvimento daqui, apenas aproximação até a segunda interação é necessária. A derivada de $\rho^*(t)$ toma a forma

$$\frac{d\rho^*(t)}{dt} = \frac{i}{\hbar} [\rho^*(0), H_D^*(t)] - \frac{1}{\hbar^2} \int_0^t [[\rho^*(0), H_D^*(t')], H_D^*(t)] dt'$$

Tomando a média do arranjo de spins $\langle \rangle_{\text{arranjo}}$, substituindo $\langle H_D^*(t) \rangle_{\text{arranjo}} = 0$, renomeando $t' = t - \tau$ e aproximando para o limite de movimentos rápidos, temos

$$\frac{d\rho^*(t)}{dt} = - \int_0^\infty \langle [[\rho^*(0), H_D^*(t-\tau)], H_D^*(t)] \rangle_{\text{arranjo}} d\tau$$

Esta aproximação sobre o operador densidade nos permite calcular como a magnetização de um arranjo de spins $Tr(\rho^* I_x)$ evolui no tempo, descrevendo a relaxação exponencial. Expandindo $H_D^*(t)$ em coordenadas esféricas, assim como reproduzimos na aproximação de T_1 , podemos descrever apenas os elementos que satisfazem a regra de seleção e, adicionalmente, unir as dependências espaciais na função de correlação $G^q(\tau)$. Poucando a descrição extensa que pode ser encontrada na literatura ??, a análise da magnetização transversal de um arranjo de spins com número quântico de spin l nos leva a

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\mu_0^2}{16\pi^2} \gamma^4 \hbar^2 \frac{3}{2} l(l+1) \left[\frac{1}{4} J^0(0) + \frac{5}{2} J^1(\omega_0) + \frac{1}{4} J^2(2\omega_0) \right]$$

Se comparar os resultados obtidos para T_1 e T_2 , notamos uma diferença qualitativa na maneira que estas se sobrepõe para diferentes frequências de Zeeman (Figura 1). Dois modos distintos são separados pelo mínimo de T_1 , onde $\omega_0 \tau_c \approx 1$. Nas proximidades do mínimo de T_1 , dois decaimentos simultâneos e de mesma ordem de grandeza ocorrem. Nessa região encontram-se líquidos viscosos ou com moléculas maiores, como um polímero. O regime $\omega_0 \tau_c \ll 1$, aplicável para moléculas pequenas em estado líquido, caracteriza-se por tempos de relaxação T_1 e T_2 aproximadamente indistinguíveis, com tempos de correlação τ_c na ordem de $10^{-13} s$. No outro extremo, onde $\omega_0 \tau_c \gg 1$, o comportamento se assemelha ao limite de sólidos (velocidade devagar). Este regime torna difícil a experimentação, já que o sinal decai muito rapidamente, na ordem de μs , dificultando uma amostragem adequada dentro das limitações instrumentais.

Figura 1 – Comportamento dos tempos característicos de relaxação T_1 e T_2 em função do tempo de correlação τ_c . Retirado de (REICH,)

Uma vez descrita a natureza do comportamento dos spins nucleares, seguimos com uma descrição fenomenológica do comportamento de uma coleção de spins nucleares, para descrever

a evolução macroscópica de uma amostra.

1.1.3 Descrição Semi-Clássica

Para compreender a evolução de um núcleo devido unicamente a interação de seu spin com um campo magnético, descrevemos, na representação de Heisenberg, a equação de movimento:

$$\frac{\hbar}{i} \frac{d\vec{I}}{dt} = [H, \vec{I}]$$

onde $H = -\gamma\hbar(\vec{B}_0 \cdot \vec{I})$ é a Hamiltoniana que representa a interação entre o momento angular do spin e o campo magnético aplicado $\vec{B}_0$. Sem perda de generalidade, tomemos a componente z :

$$\frac{\hbar}{i} \frac{dI_z}{dt} = -\gamma\hbar B_{0,x}[I_x, I_z] + B_{0,y}[I_y, I_z] = \frac{\gamma\hbar}{i} (\vec{I} \times \vec{B}_0)_z$$

Tomando o valor esperado $\langle \vec{I} \rangle$ do operador spin sobre a função de onda, desenvolvemos:

$$\frac{d}{dt} \hbar \langle \vec{I} \rangle = \gamma \hbar \langle \vec{I} \rangle \times \vec{B}_0$$

Tal equação é idêntica à equação clássica de um dipólo magnético $\vec{M}$, descrevendo a magnetização de um material sob interação com um campo magnético $\vec{B}_0$. Se tomarmos $\vec{M} \propto \hbar \langle \vec{I} \rangle$:

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}$$

Podemos notar que o valor esperado do spin $\langle \vec{I} \rangle$ se comporta como a magnetização macroscópica $\vec{M}$ clássica, quando são observados uma grande quantidade de núcleos ($\approx 1\text{mol}$), como em um experimento de ressonância magnética nuclear. Desta maneira, caracterizamos os estados do material por um único vetor magnetização $\vec{M}$.

1.1.3.1 Excitação

Considere um arranjo macroscópico de núcleos com $\text{spin} > 0$, cujo vetor momento angular é $\vec{M}/\gamma$, com $\vec{M}$ a magnetização e γ o fator giromagnético nuclear. O torque sofrido pela magnetização quando submetida a um campo magnético $\vec{B}_0$ é:

$$\frac{1}{\gamma} \frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \times \vec{B}_0$$

A solução para tal equação, considerando $\vec{B}_0 = B_0 \vec{k}$, é um estado de precessão com frequência $\omega_0 = \gamma B_0$, chamada frequência de Larmor. Um estado de ressonância pode ser observado se irradiarmos o material com um campo magnético oscilante e transverso com frequência ω_0 no mesmo sentido da precessão (ou uma onda linearmente polarizada, que pode ser decomposta em ondas circularmente polarizadas girando em sentidos opostos):

$$\vec{B}_1(t) = i\vec{B}_1 \cos \omega_0 t - j\vec{B}_1 \sin \omega_0 t$$

.

Sob a condição inicial de equilíbrio $\vec{M}(t) = M_0 \vec{k}$, a solução para a evolução de $\vec{M}$ é:

$$M_x = M_0 \sin \omega_1 t \sin \omega_0 t$$

,

$$M_y = M_0 \sin \omega_1 t \cos \omega_0 t$$

,

$$M_z = M_0 \cos \omega_1 t$$

,

com $\omega_1 = \gamma B_1$. Esta solução indica uma precessão em torno de $\vec{B}_0$ com frequência ω_0 e simultaneamente em torno de $\vec{B}_1$ com frequência ω_1 . No referencial girante que acompanha $\vec{B}_1$ em torno de $\vec{B}_0$, o movimento de $\vec{M}$ é apenas uma precessão em torno de $\vec{B}_1$, retirando a magnetização de sua condição inicial.

Podemos identificar a consequência de um período finito de irradiação por $\vec{B}_1$: Se a duração da aplicação de $\vec{B}_1$ for t , a magnetização girará um ângulo $\Theta = \omega_1 t$ (fenômeno de nutação) em relação ao campo magnético estático $\vec{B}_0$. Após este período, a magnetização precessará em torno de $\vec{B}_0$.

1.1.3.2 Relaxação

A aplicação da excitação por $\vec{B}_1$ tem como função retirar controladamente a magnetização da sua condição de equilíbrio com o meio, onde $\vec{M}$ é paralelo à $\vec{B}_0$. Após desligada a excitação, a retomada da condição de equilíbrio se dá pela perda de energia do sistema para o meio, caracterizada pelo tempo de relaxação spin-rede T_1 e fenomenologicamente descrita como:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}$$

Adicionalmente, outra relaxação ocorre no sistema, caracterizado pelo tempo T_2 . Este segundo processo, nomeado relaxação spin-spin, ocorre nas componetes transversais da magnetização e resulta da perda de coerência entre os spins nucleares e consequentemente perda da magnetização no plano xy . Considerando $M_{x,y}$ a intensidade da magnetização no plano xy :

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = -\frac{M_{x,y}}{T_2}$$

No caso de moléculas no estado líquido, correspondentes aos casos deste trabalho, uma relaxação mais lenta que em estado solido é observada e as soluções exponenciais mostram-se adequadas. Como a magnetização $\vec{M}$ precessa em torno de $\vec{B}_0$ com frequência $\omega_0 = \gamma B_0$, definimos um novo referencial (referencial girante) que gira em torno de $\vec{B}_0$ com frequência ω no mesmo sentido da precessão, ambos coincidem em $t = 0$. Reescrevendo comportamento da magnetização neste referencial girante:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y (B_0 - \omega/\gamma) - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma M_z B_1 - \gamma M_x (B_0 - \omega/\gamma) - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma M_y B_1 - \frac{M_z - M_0}{T_1}\end{aligned}$$

Conhecida como equações de Bloch, essa descrição é utilizada para interpretação da resposta do material e descrição de fenomenos observáveis. No que segue neste trabalho, utilizaremos o referencial girante para a descrição dos fenômenos, escolhendo $\omega = \gamma B_0 = \omega_0$.

1.1.3.3 Detecção

Suponha uma bobina montada em volta da amostra, com eixo perpendicular a $\vec{B}_0$ (figura 2). Qualquer magnetização precessando em torno da direção de $\vec{B}_0$ ira induzir uma diferença de potencial com frequencia caracterísitica da precessão. A diferença de potencial induzida depende da variação de fluxo magnético paralelo ao eixo na bobina. Consequentemente, se a magnetização estiver em equilíbrio, nenhum sinal será induzido.

Os receptores do equipamento funcionam com detecção heterodina, misturando o sinal induzido com sinais de referência, tanto em fase quanto em quadratura, possibilitando a detecção de M_x e M_y . Na detecção heterodina, uma magnetização de frequência ω_0 , por exemplo, é misturada a uma frequência de referência ω_r , resultando em dois sinais, um de baixa frequência $\omega - \omega_0$ e a outra $\omega + \omega_0 \approx 2\omega_0$ que, oscilando em alta frequencia, não é detectada por conversor analógico-digital de baixa frequencia. Suponha uma amostra submetida a uma irradiação $\vec{B}_1$ com duração específica para girar a magnetização em $\Theta = \pi/2$. A magnetização após a excitação, desconsiderando a relaxação spin-rede, será:

$$\vec{M}(t) = (M_0 \vec{i} \cos \omega_0 t + M_0 \vec{j} \sin \omega_0 t) e^{-t/T_2}$$

O sinal heterodino medido, com fase inicial ϕ , fica:

(a) Estado de equilíbrio

(b) Relaxação após excitação

Figura 2 – Representação simplificada e fora de escala de um aparato de detecção de ressonância magnética nuclear. Sob um campo magnético $\vec{B}_0$ na direção z, o comportamento da magnetização $\vec{M}$ em vermelho dos núcleos pode ser observado: **2a)** Magnetização em equilíbrio. **2b)** A bobina com eixo horizontal proporcionam um campo magnético de excitação $\vec{B}_1$, retirando a magnetização do equilíbrio, em seguida recebe a resposta da amostra enquanto esta retorna a condição de equilíbrio, indicada pela curva vermelha.

$$S(t) = S_0 e^{i\phi} e^{i\Delta\omega t} e^{-t/T_2}$$

Essa precessão livre, como mostrado na equação, induz um sinal oscilante e de intensidade decrescente nomeado *Free Induction Decay* (FID), representado na figura 3. O sinal é obtido digitalmente com um número finito de pontos N e durante um tempo finito T . Em termos de frequência, a largura de banda é $1/T$ e o espaçamento entre dois pontos consecutivos é $1/NT$.

Figura 3 – Ilustração da resposta heterodina $S(t)$ digitalizada para um experimento típico de ressonância magnética, onde há comportamento oscilante da amostra após excitação por um pulso do campo oscilante $\vec{B}_1(t)$ por tempo suficiente para que $\Theta = \pi/2$

1.1.3.4 Eco de Spin

É inevitável a existência de variações locais na intensidade do campo magnético $\vec{B}_0$. Mesmo quando nenhum gradiente de campo magnético é intencionalmente aplicado, tanto as limitações do equipamento quanto a configuração de susceptibilidade magnética da amostra pode alterar localmente a intensidade do campo magnético, fazendo núcleos em regiões diferentes precessarem com diferentes frequências de Larmor. Essa variação de frequências causa defasagem entre as oscilações e, conseqüentemente, uma interferência destrutiva na magnetização manipulada. Uma heterogeneidade ΔB_0 proporciona uma perda de coerência em tempo de ordem $(\gamma \Delta B_0)^{-1}$, aparentemente impedindo a amostragem de sinal em tempos maiores. Aplicando um excitação com ângulo de nutação $\Theta = \pi$ após um atraso τ , como mostrado na figura ??, reverte parcialmente este efeito e reconstrói a coerência de fase em 2τ . Para spins sob influência exclusiva do hamiltoniano Zeeman, este efeito *spin echo* reconstrói a coerência perdida devido a gradientes de campo aplicados intencionalmente ou devido a perturbações de campo decorrentes de desvio químico. Como o pulso age em todos spins, o acoplamento escalar $\pi J 2\vec{I}_1 \cdot \vec{I}_2$ fica invariante, modulando as amplitudes de *spin echo* adquiridas. Uma descrição na representação da matriz densidade de estados e mais detalhada da questão pode ser encontrada em (ABRAGAM, 1961; CALLAGHAN, 1994), mas cabe aqui notar que decaimento da magnetização transversal é ainda mais rápido quando sob perturbações do campo magnético estático, com tempo característico T_2^* , tal que $T_2^* < T_2$ (figura 4). Esta liberdade de manipulação da magnetização transversal

nos fornece ferramentas fundamentais em ressonância magnética. Por um lado podemos criar um gradiente de campo (na ordem de *Gauss/cm*) sobreposto ao campo principal, acelerando o decaimento por T_2^* , ou ainda impor um vínculo entre a frequência de Larmor do spin de um núcleo e sua posição.

Figura 4 – Esquema simplificado da retomada de sinal por ressonância magnética nuclear por eco. Considerando T_E o tempo de eco, temos uma sequência de pulsos oscilantes $\vec{B}_1(t)$ e o respectivo sinal $S(t)$ obtido. Os decaimentos com tempos característicos T_2 (relaxação spin-spin) e T_2^* (relaxação spin-spin e heterogeneidade de campo) estão identificados no sinal.

1.1.4 Gradientes e Imagem

Variações na intensidade do campo magnético $\vec{B}_0$ podem enriquecer a análise, integrando mais informações ao sinal obtido. Um campo magnético variando no espaço causa mudanças nas frequências de precessão para cada posição. Se esta variação for linear no espaço, podemos relacionar a dependência espacial da frequência de Larmor e notar informações espaciais. Como os gradientes aplicados em equipamentos típicos de imagem tem magnitude muito menor que o campo magnético estático (aproximadamente mil vezes menor), a frequência de Larmor em cada ponto pode ser considerada como modificada apenas pela componente paralela a $\vec{B}_0$. Note, entretanto, que devemos escolher uma direção em que é imposta a variação da intensidade apenas na componente paralela a $\vec{B}_0$. A direção desta variação e sua intensidade é descrita pelo vetor $\vec{G}$. Definimos a frequência de Larmor com dependência espacial $\omega(r)$:

$$\omega(r) = \gamma B_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r}$$

A relação linear entre a frequência de Larmor ω e a posição $\vec{r}$ é a base para o imageamento por ressonância magnética.

1.1.4.1 Espaço κ

Considere um elemento de volume dV em uma posição $\vec{r}$ e possuindo densidade de spins $\rho(\vec{r})$. O sinal dS da ressonância, devido a este elemento de volume, é::

$$dS(\vec{G}, t) \propto \rho(\vec{r}) dV e^{i\omega(\vec{r})t} e^{-t/T_1} e^{-t/T_2^*}$$

Em um equipamento de ressonância magnética, o sinal não é registrado continuamente, mas sim em certos intervalos de tempos específicos durante o eco. Os efeitos de relaxação podem ser considerados constantes nestes intervalos, contanto que estes tempos sejam consideravelmente menores que os tempos de relaxação característicos. Como estes objetos de interesse são heterogêneos, por exemplos os diferentes tipos de tecidos existentes nos seres vivos, os respectivos tempos característicos podem também variar localmente. Definimos uma constante de proporcionalidade $C(\vec{r})$ em cada ponto $\vec{r}$, considerando esta variação local, chamada de contraste no meio. O sinal resulta em:

$$dS(\vec{G}, t) = C(\vec{r}) \rho(\vec{r}) dV e^{i\gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r})t}$$

Como descrito anteriormente, a detecção heterodina mistura o sinal a uma frequência de referencia ω . Se escolhermos $\omega = \gamma B_0$, o sinal resultante de toda amostra resulta:

$$S(t) = \int \int \int C(\vec{r}) \rho(\vec{r}) e^{i\gamma \vec{G} \cdot \vec{r} t} d\vec{r}$$

O caráter ondulatório tanto espacial quanto temporal nos leva a definir o espaço recíproco $\vec{\kappa}$, onde:

$$\vec{\kappa} = \frac{\gamma \vec{G} t}{2\pi}$$

Podemos assim apresentar as duas funções conjugadas pela transformada de Fourier S e ρ :

$$S(\vec{\kappa}) = \int \int \int C(\vec{r}) \rho(\vec{r}) e^{i2\pi \vec{\kappa} \cdot \vec{r}} d\vec{r}$$

$$C(\vec{r}) \rho(\vec{r}) = \int \int \int S(\vec{\kappa}) e^{-i2\pi \vec{\kappa} \cdot \vec{r}} d\vec{\kappa}$$

Para um determinado $\vec{G}$, o sinal representa as projeções perpendiculares das distribuições de spin na direção de $\vec{G}$. Na prática, para reconstruir uma imagem tridimensional, fazemos a digitalização do sinal e repetimos as medidas com diferentes excitações e gradientes. Como resultado uma região finita e discreta do espaço recíproco κ é aquirado. Diversas maneiras de amostrar o espaço κ foram formuladas, mas descreveremos a seguir os conceitos para elucidar os procedimentos deste trabalho.

1.1.5 Construção de Imagens

1.1.5.1 Excitação Seletiva

A aplicação simultânea de dois gradientes em direções diferentes define um gradiente na direção da soma vetorial dos gradientes, ou seja, a aplicação de gradientes e aquisição simultânea produz imagens ainda unidimensionais. Há sequências de aplicação de pulso e aquisições que permitem a obtenção de imagens tridimensionais. Uma maneira de varrer o espaço κ e permitir a reconstrução completa da imagem é adquirir simultaneamente o sinal de todos spins de determinada região. Podemos excitar a amostra em um volume delimitado (fatia) para obter as informações requeridas sobre $\rho(\vec{r})$ e $C(\vec{r})$. Selecionar uma fatia envolve aplicar um campo oscilante $\vec{B}_1(t)$ que limite-se a uma banda estreita do espectro de frequências. Desta maneira, apenas os spins nas regiões $\vec{r}$ que possuam frequência de Larmor $\gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r})$ pertencentes a banda escolhida serão excitadas. A delimitação correta das regiões e irradiação precisa por $\vec{B}_1$ é crucial para técnicas de imagem. Quando aplicamos o pulso oscilante $\vec{B}_1$ por uma duração T , uma banda de largura aproximadamente $1/T$ será consideravelmente excitada. Mantendo fixo o ângulo de excitação da amostra $\theta = \gamma B_1 T$, notamos que, para excitar toda a banda de frequências num tempo T curto (da ordem de μs), a intensidade de B_1 deve ser alta (*hard pulse*). Por outro lado, quando desejamos excitar uma região estreita de frequências, como em um único plano, um tempo T longo (da ordem de ms) de excitação é necessário, com B_1 tomando um valor menor (*soft pulse*). Regiões da amostra que precessem com frequências fora da banda excitada também sofrerão alterações provocadas por B_1 , como no caso do pulso retangular. Uma modulação adequada da intensidade $B_1 = B_1(t)$ se torna necessária para proporcionar um controle do pulso com toda a gama de frequências. Para apresentar o problema de maneira simplificada, considere as equações de Bloch descritas anteriormente, sem levar em conta as relaxações, adicionando o gradientes de campo e considerando-o $\vec{G} = G_z \vec{k}$:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y G_z z \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma (M_z B_1(t) - M_x G_z z) \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma M_y B_1(t)\end{aligned}$$

Mudando o referencial para um sistema de referência (x', y', z') que gira em torno da direção $\vec{k}$ com frequência $\gamma G_z z$ e coincide com (x, y, z) no início do pulso $t = -T$ e dura até $t = T$, obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dM_{x'}}{dt} &= -\gamma M_z' B_1(t) \sin(\gamma G_z z(t + T)) \\ \frac{dM_{y'}}{dt} &= \gamma M_z' B_1(t) \cos(\gamma G_z z(t + T))\end{aligned}$$

$$\frac{dM_{z'}}{dt} = -\gamma(M_{x'}B_{y'} - M_{y'}B_{x'})$$

Considerando as mudanças em $M_{z'}$ não significativas para esta aproximação, $M_{z'} = M_0$ e ficamos com:

$$\begin{aligned}\frac{dM_{x'}}{dt} &= -\gamma M_0 B_1(t) \sin(\gamma G_z z(t+T)) \\ \frac{dM_{y'}}{dt} &= \gamma M_0 B_1(t) \cos(\gamma G_z z(t+T)) \\ \frac{dM_{z'}}{dt} &= 0\end{aligned}$$

A solução para estas equações mostra a evolução da magnetização quando sob diferentes intensidades de gradiente e modulação de pulso. Definindo $M_+ = M_{x'} + iM_{y'}$, a solução fica:

$$M_+ = i\gamma M_0 e^{-i\gamma G_z z T} \int_{-T}^T B_1(t) e^{i\gamma G_z z t} dt$$

A integral acima é a transformada de Fourier do pulso B_1 , cuja amplitude fornece o perfil da fatia excitada; a posição da fatia pode ser escolhida mudando a frequência $\omega(\vec{r})$ da radio-frequência $\vec{B}_1(t)$. Como a fatia selecionada é a transformada de Fourier do pulso $B_1(t)$, é comum encontrar $B_1(t)$ proporcional a funções como *sinc* e *gussiana*, já que suas transformada de Fourier são respectivamente função retangular e *gaussiana*. Adicionalmente, podemos observar que a magnetização em todo um plano perpendicular a z adquire um fase adicional dependente da posição $\gamma G_z z T$ em cada z . Apesar disto, esta fase pode ser removida, por exemplo, aplicando-se um gradiente de sinal oposto $-G_z$ novamente por um tempo T (ou qualquer combinação que mantenha constante o produto $-G_z T$), como mostrado na figura 5. O procedimento de induzir fase pode ser utilizado também para provocar decoerência de fase e posterior refocalização do sinal FID, ou seja, formar um eco.

Este gradiente é denominado *gradient echo*. Alternativamente ao procedimento anterior, podemos refocar os spins aplicando-se um pulso de $\theta = \pi$, que é suficiente para trocar o sinal das fases, e manter o mesmo gradiente G_z pelo mesmo tempo T . Este segundo processo que retoma as fases coerentes aplicando-se o pulso de $\theta = \pi$ é denominado *spin echo*.

1.1.5.2 Imagem Bidimensional

Quando a magnetização de equilíbrio em um volume é perturbada em um plano (fatia) por excitação seletiva, a imagem neste plano pode ser contruida bidimensionalmente. Como citado anteriormente, a construção da imagem espacial pode ser obtida aplicando a transformada de Fourier do sinal $S(\vec{k})$, e isto requer que todo espaço κ seja medido. Note que a escolha de direções das fatias e dos gradientes pode ser definida nos equipamentos como for conveniente e essa liberdade de escolha é uma das vantagens deo imageamento por ressonância magnética

Figura 5 – Ilustração representando os pulsos oscilante $\vec{B}_1(t)$ e de gradiente de seleção G_z , para promover a excitação da fatia selecionada.

nuclear sobre outras técnicas de imagem. Por conveniência de cálculo e de símbolos utilizados, nomearemos as coordenadas de uma fatia como (x, y) , tomando z como a direção do campo polarizador $\vec{B}_0$. A amostragem no espaço $\vec{k}$ é feita discretamente, com um número finito de pontos e existem diversas maneiras de distribuir estes $\vec{k}$ no plano selecionado, mas descreveremos a seguir a varredura do espaço $\vec{k}$ de maneira cartesiana (nomeadamente *Fourier Imaging*) e mostraremos os efeitos de digitalização.

Quando o sinal de resposta é medido na presença de um gradiente, uma linha completa do espaço κ é obtida. Este gradiente é denominado "Gradiente de Leitura", identificaremos sua intensidade com G_x . Uma componente perpendicular κ_y pode ser controlada ligando-se o gradiente G_y num período anterior à amostragem, adicionando uma fase dependente da posição de acordo com a coordenada y . Este gradiente G_y é nomeado "Gradiente de Fase". Partindo da equação que relaciona o sinal $S(\vec{k})$ e a densidade de spins $\rho(\vec{r})$ definida anteriormente e considerando uma fatia de largura a , temos:

$$S(\kappa_x, \kappa_y) = \int_{-a/2}^{a/2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} C(x, y, z) \rho(x, y, z) e^{i2\pi(\kappa_x x + \kappa_y y)} dx dy dz$$

Ignoraremos a integral externa em dz por conveniência, já que a mesma representa apenas a projeção da fatia excitada no plano xy .

$$S(\kappa_x, \kappa_y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} C(x, y) \rho(x, y) e^{i2\pi(\kappa_x x + \kappa_y y)} dx dy$$

Para obter $C(x, y, z) \rho(x, y, z)$, é suficiente realizar a transformada de Fourier bidimensional:

$$C(x,y)\rho(x,y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} S(\kappa_x, \kappa_y) e^{-i2\pi(\kappa_x x + \kappa_y y)} d\kappa_x d\kappa_y$$

onde κ_x e κ_y são, respectivamente, $\frac{\gamma G_x T_x}{2\pi}$ e $\frac{\gamma G_y T_y}{2\pi}$, e T_x e T_y são tempos diferentes correspondentes à evolução dos diferentes gradientes. Inicialmente, enquanto o gradiente de fase é ligado, o vetor $\vec{k}$ evolui temporalmente na direção $\vec{k} = (\kappa_x, \kappa_y)$ (figura 6), este intervalo é chamado período de fase.

Figura 6 – Representação da fase inicial (período de fase) no espaço de fase $\vec{k}$. Neste caso, a fase inicial adquirida é $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$.

Em sequencia, o gradiente de fase é desligado e o gradiente de leitura é acionado e fixado, mapeando $\vec{k}$ na direção κ_x conforme evolui no tempo Δt , intervalo este chamado período de leitura (7).

Figura 7 – Ilustração da varredura do espaço de fase na direção κ_x pelo tempo Δt , dada a fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$.

Este processo de leitura de $\vec{k}$ na direção κ_x é repetido sucessivamente com um mesmo gradiente de leitura, mas com valores diferentes de gradiente de fase inicial. A varredura do primeiro e quarto quadrantes no espaço $\vec{k}$ se dá, então, linha por linha. Um esquema simplificado do pulso de excitação, gradientes e sinal está representado na figura 8, chamada sequência de pulsos.

Figura 8 – Representação do pulso excitante $\vec{B}_1(t)$, gradiente de seleção de fatias G_z , aplicação de fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$ e período de leitura Δt com o gradiente de leitura G_x . O sinal $S(t)$ é detectado simultaneamente a aplicação do gradiente de leitura.

Atualmente existe uma diversidade de métodos de reconstrução de imagem, tais como *projection reconstruction*; *gradient refocalization echo three dimensional imaging*; *rotating frame imaging*. Com o objetivo de descrever os métodos utilizados neste trabalho, descreveremos a seguir métodos de imagem por eco.

1.1.5.3 Eco na Construção de Imagens

A varredura de valores de κ_x negativos durante o período de leitura requer o uso de eco. Uma varredura completa do eixo κ_x requer uma mudança no ponto de início, ou seja, uma fase inicial na direção do gradiente de leitura. Posicionando $\kappa_x = -\frac{\gamma G_x (N/2) T}{2\pi}$ e adquirir N pontos de leitura (com o gradiente de leitura ligado) até $\kappa_x = +\frac{\gamma G_x (-1+N/2) T}{2\pi}$, com T o tempo de amostragem.

Alguns problemas surgem quando uma varredura completa é feita com eco. Primeiramente, as bobinas de gradiente necessitam de um tempo finito para ligar e desligar, gerando estados transientes no percurso que podem atrapalhar as medições e saturar os amplificadores.

Em segundo lugar, a relaxação T_2 torna-se significativa devido aos atrasos proporcionados pelo procedimento de aplicação e leitura de eco. São exemplos comuns técnicas como *multislicing* que inicia a aquisição de dados de uma fatia enquanto aguarda o tempo de repetição de outra; *chemical shift selective* que reconstrói imagens utilizando apenas núcleos com um desvio químico específico.

Vale lembrar aqui que a formação de eco pode ser atingida de duas formas. Por *spin echo* entende-se a recuperação do sinal destruído por qualquer heterogeneidade de campo. Este eco sofre apenas o decaimento por tempo T_2 , já que, com a devida sequência de pulsos, toda coerência de sinal perdida por heterogeneidade de campo é retomada. Diferentemente, *gradient echo* utiliza um gradiente de campo magnético para refocar apenas as diferenças nas fases das precessões causadas pela aplicação prévia de um gradiente de sinal oposto. Este sinal é, portanto, afetado do decaimento relativo a T_2^* .

1.1.5.4 Echo Planar Imaging - EPI

A varredura do espaço $\vec{k}$ descrita anteriormente é tomada linha por linha na direção κ_x . Entre cada leitura, para uma imagem com razão sinal/ruído aceitável, tempo da ordem de T_1 deve ser esperado para que a magnetização retorne à uma condição equivalente ao equilíbrio, ou seja, em uma varredura de $N \times N$, a duração total toma valores próximos de NT_1 , normalmente próximos de 5min para uma fatia (Com N_z fatias o tempo é N_z vezes maior). Para melhorar a razão sinal-ruído, ainda mais amostragens podem ser tomadas, aumentando ainda mais a duração. Quando se deseja estudar fenômenos mais rápidos, como no caso da fMRI, são necessários métodos rápidos de construção de imagens. Alguma redução no tempo total pode ser efetivada quando o sinal da amostra é abundante ou quando *voxels* maiores são utilizados, mas esse ganho pode ainda não ser suficiente e uma nova abordagem de varredura do espaço $\vec{k}$ deve ser tomada.

Dentre outros procedimentos de varredura rápida do espaço $\vec{k}$, *Echo Planar Imaging* (EPI) é aplicada em escalas de tempo menores que T_2 , permitindo, após o pulso seletivo, a varredura de espaço κ em uma única sequência, (MANSFIELD, 1978). Observando atentamente a definição $\vec{k} = \frac{\gamma \vec{G} t}{2\pi}$, notamos que gradientes mais robustos (com rápido chaveamento e alta intensidade) permitem a redução das escalas de tempo em uma mesma varredura de espaço κ . No esquema retangular de aquisição (*Blipped Echo planar Single-pulse Technique - BEST*, figura 9), por exemplo, o tempo de aquisição de uma fatia se reduz a dezenas de milissegundos. Ao invés de percorrer linhas em κ_x através de um gradiente constante G_x , pulsos deste gradiente são aplicados e, ao fim de cada linha de k_x , um pulso curto em k_y é aplicado.

A redução no tempo de aquisição volumétrica, de dezenas de minutos para alguns segundos, permite a observação de uma nova gama de fenômenos. Respostas que ocorram em escalas de tempo de segundos podem ser assim observadas e, inclusive, amostradas em sua evolução temporal. No capítulo seguinte, apresentaremos uma aplicação desta construção rápida de imageamento por ressonância magnética nuclear no estudo da atividade cerebral.

Figura 9 – Representação da sequência BEST de *Echo-Planar Imaging*. Na figura a esquerda, o pulso excitante $\vec{B}_1(t)$, o gradiente de seleção G_z e fase inicial $\vec{k} = (\gamma G_x T_x / 2\pi, \gamma G_y T_y / 2\pi)$. Varreduras sucessivas são realizadas por um tempo Δt_x após cada período de incremento de fase Δt_y . Na figura à direita essa varredura é mostrada no espaço de fase.

1.2 Neuroimagem Funcional por Ressonância Magnética

Construir uma imagem do sistema nervoso pode trazer informações anatômicas, farmacológicas e cognitivas como uma representação quantitativa, detalhada e tridimensional. Tais informações são valiosas, tanto em experimento quanto diagnóstico, em áreas como medicina, psicologia e neurociência, investigando disordens, lesões e problemas neurológicos ou guiando cirurgias estereotáxicas. Podemos segmentar a neuroimagem em duas categorias:

Imagem Estrutural Mapeia a estrutura do sistema nervoso, informando sobre tecidos intracranianos;

Imagem Funcional Mapeia a atividade neural, trazendo informações de ordem cognitiva.

Imagem de Difusão Mapeia processos de difusão, refletindo interações de fluidos com obstáculos, tais como membranas e fibras.

A imagem funcional observa os instantes e regiões em que há mudança metabólica significativa e associa este aos estímulos e condições admitidas por um indivíduo. Medir o potencial elétrico de neurônios diretamente requer muita agressão ao indivíduo, sendo aplicável

adequado em poucas condições. Métodos não invasivos tem seu mérito por trazer medidas neurais, minimizando as lesões e efeitos secundários. Os métodos não invasivos de imagem funcional se agrupam em duas categorias: eletrofisiológicos e metabólicos/vasculares. Técnicas eletrofisiológicas, tais como eletroencefalografia e magnetoencefalografia medem sinais decorrentes da atividade elétrica que ocorre no tecido cerebral. Apesar da alta resolução temporal permitir observar atividades de poucos milissegundos, a resolução espacial dificulta associar o sinal com a estrutura anatômica (figura 10).

Figura 10 – Diagrama qualitativo das diferenças na mobilidade do voluntário e nas resoluções espaciais e temporais entre métodos não invasivos de neuroimagem, retirado de (MEHTA; PARASURAMAN, 2013)

Um segundo grupo de métodos, como *positron emission tomography* e *functional magnetic resonance imaging*, atingem um panorama diferente, realizando medidas de mudanças no metabolismo e no sistema vascular como maneira indireta de inferir sobre a atividade neuronal. A principal vantagem deste grupo é a resolução espacial suficiente para uma boa associação entre o sinal e a morfologia, trazendo informações sobre estruturas anatômicas. O fundamento fisiológico aos quais estes métodos se associam dificultam uma boa resolução temporal, já que dependem das condições de mudança concomitante de dois aspectos do metabolismo no sistema neurovascular: fluxo sanguíneo e oxigenação. Uma atividade neuronal $a(x, t)$ na posição x e tempo t implica em um sinal $S(a(x, t))$ decorrente da combinação das mudanças neurovasculares. O resultado de tais medições nos traz informações espaciais e temporais sobre a convolução das funções de atividade neural e resposta neurovascular. O conhecimento da fisiologia que conecta a atividade e sinal é vital para extrair informações funcionais, mas a natureza mediadora e indiretas é intrinsecamente associado com perda de informação. Perde-se a distinção de atividades cerebrais essencialmente distintas, tais como excitação e inibição sináptica, reduzindo toda a riqueza de eventos a uma única medida. Há também perda de informação na resolução espaço-temporal e este pode ser compreendido se observarmos a escala do sistema intermediador. A arteríola, menor unidade do sistema vascular, limita a escala espacial em poucos milímetros e a temporal em alguns segundos (BAERT; SARTOR; YOUNKER, 2000). A intersecção da imagem funcional com a imagem por ressonância magnética explora as mudanças tempos de relaxação do meio de acordo com o estado de oxigenação da hemoglobina presente nos tecidos. Estas mudanças de oxigenação podem ser observadas *in vivo* através de uma configuração adequada do equipamento

de ressonância magnética, destacando o contraste entre estes estados de oxigenação denominado *Blood-Oxygen-Level-Dependent* (BOLD).

1.2.1 Contraste BOLD

Ressonância magnética nuclear funcional é um método de neuroimagem baseados nas respostas fisiológicas e a relação destas com a ativação cerebral. A mudança na oxigenação do sistema sanguíneo devido a atividade funcional cerebral pode ser detectada no sinal de ressonância magnética, já que a oxigenação causa uma mudança profunda no caráter magnético da hemoglobina. Diferentemente da hemoglobina oxigenada que é diamagnética, a hemoglobina deoxigenada possui momento magnético equivalente a quatro elétrons desemparelhados em cada átomo de ferro heme, caracterizando-a como paramagnética (PAULING; CORYELL, 1936). O impacto desta mudança de susceptibilidade, nomeada BOLD, envolve toda a dinâmica da sonda destas distorções (núcleos de hidrogênio da molécula de água, neste caso) tanto dentro e fora do sistema vascular como dentro e fora das células vermelhas. A complexidade dos tecidos biológicos torna difícil uma boa descrição da relação entre o comportamento dos núcleos da água e o material paramagnético perturbativo. Simplificadamente, a natureza desta perturbação entre o elétron desta molécula paramagnética e o núcleo é predominantemente dipolar e uma boa descrição pode ser encontrada em (BERLINER, 1993). Dada a complexidade dos eventos que ocorrem no tecido cerebral, a natureza do efeito observável por fMRI, por outro lado, não é quantitativamente bem determinada. A variação de sinal observada é decorrente mudança de vascularização, da difusão das hemoglobinas e do nível de oxigenação das mesmas no sistema vascular, no meio extracelular e no meio intercelular. Esse vínculo entre o efeito, a resposta biológica e a oxigenação proporciona não-linearidades delicadas na dinâmica, exigindo cuidados para modelar tanto a dependência temporal quanto a espacial. O sinal obtido via fMRI mostra-se, então, distinto não só para diferentes atividades cognitivas, mas também para diferentes indivíduos, lesões em regiões distintas de um mesmo cérebro. Detalhes mais profundos sobre essas interações podem ser encontrados em (BUXTON, 2002) (BAERT; SARTOR; YOUKER, 2000), mas vale aqui ressaltar alguns cuidados no desenho do experimento para contornar essas dificuldades, além de considerações sobre escalas e limites da técnica:

- fMRI não detecta atividade cerebral absoluta, já que o reflexo do contraste BOLD é dependente das condições e geometria do sistema vascular e isso muda significativamente de indivíduo para indivíduo. Isto pode ser contornado observando-se variações de ativação, ou seja, realizando-se comparações quantitativas de atividades distintas em cada indivíduo, quando estes são submetidos a condições diferentes. Estas mudanças de escala não surtem efeito em mapas estatísticos, mas dificultam a interpretação neuronal do resultado.
- As variações de intensidade implicam, em ressonância magnética nuclear, mudanças da ordem de 5% no sinal, exigindo um desenho de experimento adequado. Desenhos em bloco

que reduzem o estímulo para uma condição lógica, ou experimentos com um pequeno número de eventos distintos repetidos diversas vezes são tratamentos frequentemente aplicados para melhorar o poder de detecção.

- Um dos métodos mais comuns de construção de imagens rápidas é o EPI. A duração estimada de uma imagem por EPI (2D) é de 100ms, mas em uma reconstrução 3D única com ≈ 30 planos o tempo de imagem total atinge aproximadamente 3s. Esse tempo é compatível com a duração média de um ciclo hemodinâmico cerebral, decorrente de uma atividade neural, que é próxima de 16s, permitindo a construção de sequências temporais de imagens.
- As maiores fontes de ruído são os movimentos fisiológicos (ciclo cardíaco, respiratório) e movimentos da cabeça. A fim de minimizar estes efeitos, filtros de frequência e correções de translado e rotação da amostra são aplicadas em cada sequência de imagens obtida.

Diferente das imagens clinicamente usuais, técnicas de imagem rápidas como EPI exigem tecnologia mais aperfeiçoada, com gradientes de alta intensidade ($\approx 20mT/m$), tempo de subida ($\approx 1ms$) e velocidade de varredura ($200T/m$ por segundo) rápidos, além de ciclos de trabalhos significativamente maiores ($\approx 50\%$). O equipamento que se encontra no Laboratório de Ressonância Magnética do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (IF-USP) não preenche tais exigências, há, porém, equipamentos que rotinariamente conseguem realizar este tipo de sequência de maneira adequada e segura, como no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), que está sob supervisão do Prof. Dr. Cláudio Campi, responsável pelo equipamento.

Em uma sequência de imagem rápida EPI, a variação da intensidade de um pixel devido ao BOLD é, na melhor das condições, uma ou duas vezes o nível de ruído em estímulos motores e visuais. Quando outros tipos de estímulos são aplicados ao indivíduo, como no caso de cognitivos, a razão sinal/ruído é menor que um. Isto exige a aplicação de métodos de processamento de dados eficientes e adequadamente modelados. O GLM (*General Linear Model*), por exemplo, ajusta a resposta esperada do cérebro aos estímulos aplicados, permitindo a análise de correlação entre estímulo e resposta ou testes estatísticos entre diferentes populações, tarefas ou condições de um indivíduo. O Laboratório de Ressonância Magnética do IFUSP já trabalhou no processamento de dados funcionais, como pode ser encontrado em (CERVANTES; JOUSSEPH; RABBANI, 2012) (AMARAL; RABBANI; CATICHA, 2007) (AMARAL; RABBANI; CATICHA, 2004) (CATICHA; AMARAL; RABBANI, 2004).

1.2.2 Processamento de dados funcionais

Em fMRI, tanto o desenho experimental quanto o análise de dados tem que ser o mais eficiente quanto possível no que cerca a relação sinal-ruído (FRISTON *et al.*, 2007) (DALE; FISCHL; SERENO, 1999) (SMITH *et al.*, 2004), já que sem o devido cuidado, as variações em

BOLD são obscurecidas pelo ruído. Para tanto, as imagens são corriqueiramente submetidas a uma bateria de processamentos, como diagramados na figura 11.

Figura 11 – Diagrama ilustrando a sequência de processamento de dados, modelagem e inferência estatística.

Seguiremos este texto com descrição do processamento de dados diagramado na figura 11 e um segmento ilustrativo dos dados obtidos neste trabalho.

Entrada

Um experimento simples de ressonância magnética funcional fornece uma coletânea de imagens volumétricas com intensidades que identificam o contraste BOLD (BUXTON, 2002) (BAERT; SARTOR; YOUKER, 2000). As imagens são separadas por grupos, cada um contendo indivíduos ou sessões distintas que serão futuramente comparadas. Em cada grupo, as imagens são ordenadas de acordo com o tempo em que foram obtidas experimentalmente, tomando como origem o instante da leitura do primeiro volume. Juntamente com estas imagens funcionais ordenadas, constrói-se uma tabela contendo a discriminação dos instantes e tempos em cada estímulo foi enviado ao voluntário. Adicionalmente, uma imagem estrutural de alta resolução para cada indivíduo também é adquirida no mesmo volume por ressonância magnética nuclear. Ao final do experimento, cada voluntário e cada condição contem uma base de dados bruta, tal que contenha uma sequência ordenada de imagens funcionais de baixa resolução e contraste em T_2^* , além de uma imagem de alta resolução e contraste em T_1 com informação anatômica.

Realinhamento

Movimentos fisiológicos e motores contribuem consideravelmente no ruído de uma medida por ressonância magnética funcional (BAERT; SARTOR; YOUKER, 2000). Para minimizar este ruído, um modelo de corpo rígido é adotado e uma mudança de referencial em cada imagem volumétrica é ajustada com seis graus de liberdade, sendo três para rotação e três para translação. Todas imagens são então transladadas e rotacionadas para que correspondam ao mesmo referencial. Otimizar estes alinhamentos pelo método de mínimos quadrados exibe robustez em imagens de mesma natureza (FRISTON *et al.*, 1995), como neste caso de imagens

funcionais por fMRI. A figura 12 exemplifica a variação destes seis parâmetros em cada imagem de um voluntário.

Figura 12 – Ajuste de alinhamento das imagens funcionais considerando corpo rígido com seis graus de liberdade, considerando como referência a imagem média. Gráfico superior mostra as correções de translação e o inferior mostra as correções de rotação: inclinação em azul, rolamento em vermelho e guinada em verde.

O caráter discreto e limitado das imagens demanda duas precauções quando submetido às transformações afim de rotação e translação para alinhamento:

- Para a reamostragem dos voxels, deve-se definir um método de interpolação. Um balanço suficiente entre velocidade de processamento e representatividade da não-linearidade nas interfaces entre tecidos corticais pode ser atingido interpolando polinômios de segundo grau por partes (*2° B-spline*).
- Devido às rotações, alguns voxels próximos a borda do volume de interesse podem não estar presentes em todas as imagens. Os voxels que não estão presentes em estritamente todas as imagens funcionais são substituídos como indefinidos (*NaN*).

Após a reamostragem no alinhamento das imagens funcionais, os parâmetros obtidos na rotação e translação rígida são armazenados para análise subsequente, como regressor do modelo ajustado.

Coregistro

A correspondência entre as imagens funcionais e a imagem estrutural deve ser também alinhada para permitir a inferência anatômica do sinal funcional obtido. Como o contraste das duas imagens é distinta, podemos estimar a dependência mutual de informação que há entre a imagem de alta resolução estrutural e a de baixa resolução funcional. Para estimar esta informação mútua, as intensidades de todos os voxels de uma imagem são segmentados em quantis (≈ 150 quantis), como em *bins* de um histograma. Se a probabilidade de um voxel retirado aleatoriamente de uma imagem a pertencer a um quantil i é a distribuição de probabilidades $P_a(i)$, podemos definir a entropia de uma imagem

$$H_a = - \sum_i P_a(i) \log_2 P_a(i)$$

De maneira semelhante, a distribuição de probabilidades conjunta $P_{a,b}(i, j)$ representa a probabilidade de um voxel, que tem a mesma posição nas imagens a e b , pertencer a um quantil i na imagem a e a um quantil j na imagem b . A entropia conjunta fica

$$H_{a,b} = - \sum_{i,j} P_{a,b}(i, j) \log_2 P_{a,b}(i, j)$$

A fim de alinhar as imagens estrutural e funcional, podemos encontrar os seis parâmetros - três de translação rígida e três de rotação rígida - que maximizam a informação mútua normalizada I_{mn} sob uma tolerância de 0,001, definida como

$$I_{mn} = \frac{H_a + H_b}{H_{a,b}}$$

A rotação e translação encontrada maximiza a informação que uma imagem possui sobre a outra e possui evidência científica de implementar efetivo alinhamento em imagens de diferentes contrastes (III *et al.*, 1996) (figura 13). Deste modo, cada voxel do sinal funcional pode ser relacionado com um voxel da imagem estrutural e posteriormente com um tecido biológico, utilizando mapas como *Tissue probability map* (ASHBURNER; FRISTON, 2005), Talairachi (TALAIRACH; SZIKLA, 1967) e MNI - Montreal Neurological Institute (COLLINS, 1994a) e Neuromorphometrics (BAKKER; TIESINGA; KÖTTER, 2015).

Figura 13 – Três imagens da esquerda são cortes coronal, sagital e transversal da imagem funcional. As três imagens da direita são os cortes correspondentes (após o coregistro) da imagem estrutural.

Normalização espacial e segmentação

A anatomia de cada indivíduo é distinta, e diferentes volumes, sulcos e formas são esperados. Para evitar erros nas comparações das imagens funcionais de indivíduos distintos, cada imagem obtido no passo anterior é deformada a uma imagem padrão. O normalização utilizada é o cérebro padrão de *Montreal Neurological Institute*, ou *MNI template* (COLLINS, 1994b) e os seus respectivos mapas probabilísticos de tecido cerebral. Estes mapas são imagens tridimensionais discretas representando a probabilidade de cada voxel identificar um tecido cerebral específico, onde a soma das probabilidade sobre todos tecidos totaliza um em todos os voxels. O procedimento afim de associar o mapa probabilístico de tecidos à imagem estrutural envolve transformações mais delicadas que o procedimento anterior, incorporando transformações de corpo não-rígido: três translações, três rotações, três ampliações e três cisalhamentos. Uma descrição detalhada desta transformações pode ser encontrada em material didático de álgebra linear (ANTON; RORRES, 2012), mas cabe aqui citarmos que essas imagens discretas são interpoladas novamente por uma função polinomial por partes *B-spline* e transformadas para minimizar o quadrado da diferença de intensidades em voxels de um mesmo tecido. Os mapas probabilísticos de tecidos fornecem uma ferramenta para controlar e penalizar transformações improváveis (ASHBURNER; FRISTON, 2005). Assim que todas imagens de cada indivíduo são normalizadas espacialmente ao modelo MNI, uma suavização em núcleo gaussiano é composta à imagem para redução de ruídos de ordem funcional e anatômica (figura 15). A escala espacial característica foi determinada neste experimento como $6mm$, já que esse é uma distância comparável ao tamanho de um giro cortical.

Figura 14 – Exemplo de imagem mostrando a segmentação da imagem estrutural por ressonância magnética nuclear. Nas três figuras: corte coronal, sagital e transversal do segmento referente à massa cinzenta.

Determinação do modelo

O *software* utilizado modela o experimento baseado no *General Linear Model*. As respostas funcionais são modeladas de acordo com os estímulos aplicados e a resposta hemodinâmica BOLD. Se definirmos a função temporal dos estímulos i , $1 \leq i \leq n$, aplicados ao voluntário como $u_i(t)$ e a resposta hemodinâmica BOLD $h(t)$ (HENSON; RUGG; FRISTON, 2001), teremos a resposta funcional deste estímulo (figura 16) sendo proporcional a $x_i(t) = u_i(t) \otimes h(t)$ (onde $\otimes$ é o produto de convolução) somado ao erro $\varepsilon(t) \approx N(0, \sigma^2, \Sigma)$.

Uma coleção de estímulos distintos resulta, em cada voxel, numa combinação linear $f(t)$ destas respostas funcionais:

$$f(t) = [x_1(t); x_2(t); \dots; x_n(t)] \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_n \end{bmatrix} + \varepsilon(t)$$

Figura 15 – Normalização espacial e suavização das imagens funcionais. Nas três figuras: corte coronal, sagital e transversal de uma imagem funcional com volume normalizado pelo modelo MNI e suavizados por um núcleo gaussiano de $6mm$.

Figura 16 – Exemplo do modelo de resposta hemodinâmica $h(t)$ utilizado (modelo canônico) que é posteriormente convoluída com os estímulos desenho do modelo de sinal generalizado esperado $x_i(t) = u_i(t) \otimes h(t)$. O gráfico mostra a evolução temporal da intensidade do contraste BOLD, com eixo x em segundos e eixo y em unidades arbitrárias.

Vale notar que matriz de desenho do experimento $[x_1(t); x_2(t); \dots x_n(t)]$ (figura 17) possui uma coluna para cada uma das n variáveis explicativas e um valor para cada imagem, representada

pela variável discreta t . As constantes de proporcionalidade β são, então, ajustadas por máxima verossimilhança restrita em cada voxel.

Statistical analysis: Design

Figura 17 – Matriz de desenho do experimento. Cada coluna i corresponde a uma condição experimental com evolução hemodinâmica $x_i(t) = u_i(t) \otimes h(t)$. Cada linha corresponde a um passo da variável discreta tempo t , representando o tempo de leitura das imagens volumétricas.

Inferência

Seja comparando um voluntário em diferentes condições ou comparando diferentes voluntários em condições semelhantes, determinamos o contraste de parâmetros β adequado para realizar o teste de hipótese. Como exemplo, se desejamos observar $\frac{1}{2}\beta_1 + \frac{1}{2}\beta_2$, que é a média entre os estímulos 1 e 2, definimos o contraste $[1/2; 1/2]$. Se, por outro lado, desejamos observar se a diferença entre os estímulos 1 e 2 é semelhante a entre os estímulos 3 e 4, escolhemos o contraste $[1/2; -1/2; -1/2; 1/2]$. Definido um nível de significância, sob a hipótese nula, e definindo valores de corte para (i) intensidade de voxel e (ii) número de voxels em uma aglomeração, obtemos as posições e probabilidades de encontrar voxels significativos que satisfaçam cada uma das condições (i) e (ii) correspondentemente (figura 18).

Finalizando, algumas ferramentas são também disponibilizadas para observação da

Figura 18 – Imagem representativa das intensidades dos voxels significativos em escala de cinza. Cada uma das três imagens bidimensionais é uma projeção distinta do máximo da imagem tridimensional. A matriz na direita é representa o desenho do experimento, com cada coluna identificando um estímulo diferente e cada linha representando a série temporal da sequência de imagens funcionais.

resposta hemodinâmica diretamente. Para uma melhor visualização, as intensidades podem ser sobrepostas à imagem estrutural do indivíduo para identificação dos tecidos e regiões cerebrais envolvidos (figura 19).

1.3 Cérebro e Memória de Trabalho

1.3.1 Neurociência

O cérebro, apesar de fascinante, é um órgão de difícil compreensão. A história da neurociência é marcada por filósofos e cientistas que buscaram conhecimento em todos aspectos do cérebro humano e animal, inclusive sobre a cognição. Foi com a descoberta de métodos de imagem não invasivos, entretanto, que um paradigma da neurociência foi quebrado e uma nova dimensão aberta. Técnicas como *positron emission tomography*, eletroencefalograma, entre outras, permitiram estudar o comportamento cognitivo humano em plena atividade, promovendo baixas agressões e desconfortos experimentais aos indivíduos, além de riscos remotos. Decorre disto uma avalanche de perguntas, tanto no que cerca o comportamento de um cérebro sadio quanto em uma situação de trauma ou patologias cerebral. O princípio geral envolvido no uso destes métodos é a obtenção de registros fisiológicos que se relacionem com eventos

Figura 19 – Imagem exemplificando a sobreposição significativa dos contraste estatístico entre intensidade de sinal hemodinâmico sobre a renderização tridimensional da imagem estrutural. Note que a transparência do sinal em vermelho representa a profundidade dos voxels significativamente ativos.

mentais. Esta estratégia, no entanto, enfrenta grandes dificuldades, pois toda atividade cognitiva é sujeita à influência de um grande número de variáveis internas, mentais ou metabólicas, ou externas como estímulos sensoriais espúrios e distratores. A ressonância magnética funcional é mais uma técnica inclusa nesta enredo que, além de trazer informações sobre a vascularização dos tecidos cerebrais e de seu comportamento em situações de demanda neuronal, também pode observar qualidades acerca da cognição. Operações como homeostase, processamento de informação, percepção e funções executivas são atualmente experimentadas em indivíduos saudáveis, ou mesmo em diferentes condições de lesões cerebrais e desordens psiquiátricas, a fim de aperfeiçoar a compreensão de patologias, aprofundar o conhecimento do cérebro junto a sua interação psicofísica com meio ambiente e ainda mapear adequadamente as funções cognitivas, minimizando lesões iatrogênicas (BARTSCH *et al.*, 2006) em procedimentos cirúrgicos.

O objetivo final da neurociência é entender a organização do cérebro e, com isso, poder conectar o funcionamento do cérebro com a mente humana. É interessante notar que a química das sinapses não muda substancialmente em outras escalas filogenéticas, então toda esta riqueza

comportamental humana se dá, possivelmente, pelas diferenças na estrutura cerebral, seja pela organização das conexões ou pela segmentação. O panorama atual desta estrutura é ainda incerta. Será o cérebro um contrução única em que toda ela é reponsável por todo comportamento? Ou, ao contrário, será que sua estrutura é segmentável, e que cada pequeno pedaço representa um sensibilidade ou faculdade mental? Na história da neurociência, esses dois extremos já foram descartados por serem infieis a experimentação, incompatíveis com a perda de alguns aspectos da cognição diante de uma lesão local, ou diante de observação sobre recuperação das capacidades cognitivas pós-trauma, ou ainda diante da prática de atividades semelhantes concomitantemente. A chave pra compreensão está em encontrar, entre estes dois extremos, o ponto que melhor descreve a natureza. Dois modelos são representativos no quadro científico atual:

Segmentado Modela que as funções cognitivas são mapeáveis espacialmente no cérebro, mas com resolução finita. As funcionalidades são endereçadas por regiões bem determinadas espacialmente ou morfologicamente, mas com um tamanho mínimo finito;

Modular Defende que o cérebro é organizado em módulos, e cada um destes não possui uma função fundamental. A maneira como estes módulos se combinam e funcionam em paralelo é que responde pelas características sensíveis e comportamentais.

Figura 20 – Ilustração do endereçamento anatômico de cada posição espacial utilizado por *Neuromorphometrics*, anexo B. Retirado de (NEUROMORPHOMETRICS, 2017).

Independente da abordagem, faz-se necessário o uso de mapas para podermos endereçar corretamente cada ponto do espaço a uma região funcional ou a uma estrutura anatômica. MNI e Talairachi são ambos mapas que relacionam cada ponto do sistema nervoso no crânio a uma trinca ordenada, como coordenadas tridimensionais de um crânio padronizado. Já o mapa *Neuromorphometrics* agrega pontos espaciais que possuem vínculo estrutural e os nomeia, facilitando a conexão entre a descrição espacial e biológica (figura 20). Outro mapa amplamente utilizado no âmbito neurocientífico são as áreas de Brodmann (DUBIN, 2017), estas relacionam as estruturas morfológicas corticais com sua respectiva funcionalidade no comportamento humano. Uma rápida investigação destes mapas e nota-se que a maior parte das definições se concentram na borda da massa encefálica, nomeada córtex. Tratando-se de humanos, o córtex

cerebral é constituído de praticamente dois terços de toda massa neural. Composto em maior parte pelo corpo celular de neurônios, essa camada mais externa do tecido neural fornece base para atividades como consciência, sensibilidade, atenção, memória, raciocínio e linguagem. Como consequência dessa distribuição, quase três quartos de toda as sinapses ocorrem no córtex, deixando claro o porquê deste ser a principal região em que procura-se respostas de ordem neurocientífica.

1.3.2 Memória

Dentre as diversas faculdades mentais abordadas pelas técnicas neurocientíficas, memória é o processo que codifica, armazena e retoma informações sobre os estímulos que são enviados a um indivíduo, estando presente no aprendizado e nas relações humano-máquina e humano-humano (ABRAHAO *et al.*, 2009). A capacidade do cérebro de re coletar informações do passado permite, por exemplo, anotar um número de telefone que lhe foi dito, ou ainda aprender a utilizar uma ferramenta nova. Como um sistema de processamento de informação, a memória é dividida em três etapas:

Codificação Receber e combinar informações recebidas;

Armazenamento Criar e estocar uma representação das informações codificadas;

Recuperação Reconstruir a informação armazenada anteriormente.

O modelo de memória de (ATKINSON; SHIFFRIN, 1968) ilustra essa divisão em um diagrama como na figura 21a. Apesar de sua disseminação no fim do século XX e popularização de termos como "memória de curto-prazo" e "memória de longo-prazo", este modelo foi criticado pela sua simplicidade, tanto nos blocos quanto nas conexões do diagrama, e por alguns resultados controversos. Experimentos comportamentais em indivíduos saudáveis e com lesões cerebrais refutaram tais idéias, levando a criação de novos conceitos como a memória de trabalho.

A memória de trabalho foi uma nova construção proposta por (BADDELEY; HITCH, 1974), figura 21b, modificando o conceito de "memória de curto-prazo" por um conjunto de inicialmente três processos dinâmicos e ativos de manipulação e manutenção de informações, expandido nos últimos anos para quatro processos (BADDELEY, 2000):

Central executive Monitora e coordena os outros três segmentos, relacionando os com a memória de longo-prazo;

Phonological loop Parte da Memória de trabalho que lida com estímulos sonoros e linguísticos, falados e escritos;

Visual sketchpad Segmento da memória de trabalho responsável pela navegação, com informações visuais e espaciais;

Episodic buffer Agrupa e mantém informações multi-modais em unidade ordenada.

(a) Diagrama ilustrando a separação de memória em curto e longo prazo (ATKINSON; SHIFFRIN, 1968), com a memória de curto prazo intermediando a informação sensorial e a memória de longo prazo.

(b) Diagrama identificando diferentes construtos da memória de trabalho (BADDELEY, 2000).

Figura 21 – Figura ilustrando diferenças entre modelos de a) memória de curto prazo e b) memória de trabalho.

A riqueza científica de tal modelo o põe sob experimentação em uma diversidade de condições, seja estudando populações (tais como sexo (ZANDARA *et al.*, 2016), idade (LINARES; BAJO; PELEGRINA, 2016) ou patologias (GEVA *et al.*, 2016)), modos sensoriais (tais como visão (KARY; TAYLOR; DONKIN, 2016), tato (HANNULA *et al.*, 2010), audição (WILLIS; GOLDBART; STANSFIELD, 2014)) ou ainda observando as condições impostas durante a tarefa (tais como sono (CHAUVEAU *et al.*, 2014), fome (BROOKS *et al.*, 2014) e recompensa (INFANTI; HICKEY; TURATTO, 2015)). Ainda existem, entretanto, resultados parcialmente controversos. Experimentos com tarefas simultâneas, por exemplo, apoiam essas divisões da memória de trabalho, mostrando que um indivíduo perde acurácia quando realiza simultaneamente tarefas que recrutem o mesmo segmento da memória de trabalho, mas mantém sua proficiência alta quando realiza simultaneamente tarefas que demandam cargas cognitivas em segmentos diferentes (SZUMOWSKA; KOSSOWSKA, 2016). Uma gama de experimentos, principalmente no que tange a interação humano-máquina (FOROUGH; MALIHI; BOEHM-DAVIS, 2016), observa as mudanças de um indivíduo quando submetido a tarefas com dificuldades e cargas cognitivas variadas, ou quando submetido a um treinamento/aprendizado no decorrer de algumas

semanas. Relações entre as medidas comportamentais e funcionais (COFFEY; BROUWER; ERP, 2012; AFERGAN *et al.*, 2014) são por vezes notadas, permitindo até a estimativa de regressores de dificuldade a partir das medidas funcionais. Por outro lado, algumas tarefas que aparentam recrutar o mesmo segmento de memória de trabalho, experimentam medições funcionais e comportamentais distintas (MEMORY... , 2004). Há ainda, em tarefas desta natureza, uma faceta de grande relevância: o balanço velocidade-acurácia. O ser humano é exposto rotineiramente a condições de otimização de tarefas, levando-o a considerar maneiras adequadas para realizar um trabalho de qualidade, ou ainda encontrar maneiras eficientes de realizar algum trabalho sob tempo e recursos limitados. Muitas vezes essa melhoria envolve não só a qualidade e acurácia da tarefa, mas também a velocidade em que é realizada, ambas comcomitantes. É claro que, em uma condição de otimização com duas variáveis, um balanço entre estas deve ser escolhido e, apesar de cotidiano, essa escolha pode não ser simples e trazer informações importantes sobre o indivíduo. O balanço velocidade-acurácia é um processo suficientemente de tomada de decisão curioso por si, e é vital para a compreensão de estados comportamentais, não só humanos como animais também.

1.3.3 Modelos de Tarefas Mentais

Para tentar isolar variáveis de interesse, a pesquisa em neurofisiologia da cognição tem sido baseada no desenvolvimento de desenhos ou paradigmas experimentais onde o controle de covariáveis se dá pela construção de tarefas mentais muito específicas das quais pode-se observar os padrões de respostas em termos de acurácia e tempo para sua realização. Dentro desta abordagem, o cérebro humano é frequentemente modelado como um dispositivo capaz de processar informações que, de forma muito simplificada, este modelo pode ser expresso por:

Entrada → Processamento → Saída.

Onde na fase de entrada, um ou mais estímulos são enviados ao indivíduo por uma via sensível, desencadeando a fase de processamento com um recrutamento neural e resposta cognitiva específica ao evento. A fase de saída compreende uma ou mais reações observáveis. Dentro desta abordagem, o cérebro humano, como dispositivo físico, teria uma capacidade limitada de processamento imposta pelas restrições dos próprios processos fisiológicos associados ao ato de pensar. De particular interesse para este projeto é a experiência subjetiva de carga de trabalho mental muitas vezes associada a sensação de fadiga. Não existem métricas consensuais para esforço mental e muito do que se tem proposto envolve a medição de diversas variáveis fisiológicas (WIERWILLE, 1979), comportamentais (WILLIGES; WIERWILLE, 1979) e subjetivas (HILL *et al.*, 1992) em conjunto.

1.3.4 Carga Cognitiva

Designar corretamente a exigência cognitiva é um aspecto importante em qualquer ocupação. Performance eficiente requer concentração nas tarefas relacionadas e supressão das outras a fim de evitar sobrecarga cognitiva, já que cargas mentais excessivas podem causar erros e atrasos na resposta de um indivíduo. O termo carga cognitiva, discutido neste trabalho, refere-se a diferença entre a demanda e os recursos disponíveis na cognição de um indivíduo. Entender esta diferença sob diferentes condições é vital para equilibrar o balanço entre performance e demanda. A importância desse tema é ainda mais evidente na interação humano-máquina, especialmente em situações onde uma sequência de falhas podem trazer consequências graves, como em interfaces humano-máquina (RASKIN, 2000), segurança industrial (ROLFE, 1972), pilotos de aeronaves (ROLFE; LINDSAY, 1973) ou mesmo pilotos de veículos terrestres (SCHWARZE; EHRENFORDT; EGGERT, 2014). Podemos dividir os experimentos envolvendo capacidade cognitiva em três grupos:

- Aplicação de testes subjetivos pós-tarefas, onde cada indivíduo responde a um questionário indicando, por exemplo, exigência mental da tarefa e dificuldade.
- Medidas comportamentais, onde são computados os erros e atrasos de resposta do indivíduo em cada tarefa.
- Grandezas fisiológicas, onde são medidos sinais fisiológicas como frequência cardíaca e respiração, ou respostas por imageamento funcionais como ressonância magnética funcional, eletroencefalografia e *positron emission tomography*.

Cada voluntário é submetido a uma sequência de tarefas envolvendo diferentes exigências de memória, reflexo, raciocínio, sensibilidade sensorial e motora. Respostas comportamentais, subjetivas e/ou fisiológicas são computadas correspondentemente aos estímulos para, por fim, podermos inferir sobre as diferenças e padrões encontrados:

Intra-indivíduos Medidas de um mesmo indivíduo em tarefas distintas são comparadas entre si, observando a mudança de comportamento do mesmo;

Inter-indivíduos Medidas de indivíduos distintos sob a uma mesma tarefa são comparadas, observando possíveis diferenças de comportamento entre os mesmos.

A distinção destas duas maneiras é crítica para a estatística e inferência. Na primeira, conclusões acerca da tarefa podem ser obtidas observando-se a variação das repostas de cada indivíduo separadamente. Na segunda, o comportamento de uma população pode ser estimado observando-se a variação das repostas entre diferentes indivíduos desta mesma população.

Nessas condições, um procedimento experimental foi desenhado com o propósito de responder as seguintes questões:

- Quais diferenças observáveis por fMRI existem quando indivíduos se adequam a uma nova tarefa de memória de trabalho;
- Quais diferenças observáveis por fMRI existem quando indivíduos são submetidos a tarefas de memória de trabalho em diferentes cargas cognitivas;

A descrição detalhada das condições do experimento proposto segue no capítulo seguinte.

DESENVOLVIMENTO

2.1 Proposta

Este trabalho propõe um abordagem de estudos sobre memória de trabalho em humanos saudáveis, com o objetivo de aprofundar os conhecimentos e experimentações no que tange a interface entre a memória de trabalho com a percepção, funções executivas e aprendizado. Após verificada sua aptidão para o experimento, duas aquisições de ressonância magnética funcional serão realizadas em cada voluntário enquanto este realiza aplicações de uma tarefa de memória de trabalho. Cada uma dessas aquisições funcionais tem a duração de aproximadamente meia hora e ocorrerão com um espaçamento de uma semana, tempo suficiente para que o indivíduo realize quatro sessões de treino na tarefa, utilizando seu próprio computador ou o disponibilizado pelo pesquisador. Na primeira aquisição funcional, voluntários realizarão a tarefa de memória de trabalho sem que possuam contato e treino anterior, observando assim a condição de aprendizado e adequação. Já na segunda aquisição funcional, após as sessões de treino por computador, os mesmos voluntários retornarão para uma nova aquisição de ressonância magnética funcional, onde realizarão a tarefa de memória de trabalho em quatro condições diferentes de frequência de estímulo. Estas condições implementadas vão desde fácil (onde o voluntário tem resposta predominantemente correta) até difícil (onde o voluntário tem resposta predominantemente errada). Ambas aquisições de ressonância magnética serão realizadas de acordo com o procedimento desenhado nesta pesquisa e obedecendo as regras de segurança aplicadas a ressonância magnética de crânio do setor de diagnóstico por imagem do InCor - HCFMUSP, garantindo segurança e conforto necessários aos voluntários, além do controle da dose de absorção de radiofrequência proporcionado pelo equipamento de imagem. Estes experimentos não envolvem a utilização de contrastes artificiais ou injetáveis, nem aplicações de radiação ionizante, minimizando o risco proporcionado. Uma descrição detalhada do equipamento utilizado e do procedimento experimental segue nos próximos capítulos. Por fim, nenhum ônus ou bônus será proporcionado ao voluntário.

2.2 Descrição Experimental

Após ajustes pilotos envolvendo a compatibilidade da duração de realização da tarefa psicométrica com a duração da aquisição funcional pelo tomógrafo, foi enviado um requerimento de autorização para o comitê de ética do HCFMUSP (SDC 4483/16/149), seguido de aprovação pela CAPPESq e cadastro na plataforma Brasil (parecer número 2.127.452 ano 2017)

Antes da descrição completa e detalhada das próximas seções, o experimento será descrito simplificadamente no próximo parágrafo e ilustrado na figura 22.

Cronograma do Voluntário

Figura 22 – Ilustração do cronograma simplificado de cada voluntário nos experimentos.

Cada voluntários recebeu uma carta-convite explicando as condições do experimento sucintamente. Cuidados foram tomados para que não houvesse informações detalhadas sobre a tarefa psicométrica que seria realizada, fornecendo apenas detalhes sobre a natureza do experimento, disponibilidade de agenda e endereço. Caso o indivíduo concordasse com o voluntariado, os critérios de exclusão eram apresentados em forma de documento, certificando que as condições do indivíduo eram compatíveis com o experimento cognitivo e com a aquisição de ressonância magnética. Satisfeitas estas condições, o voluntário era instruído a comparecer, dias e horários agendados, ao local de aquisição. Também foi requisitado ao voluntário anotar as condições de alimentação e sono no dia da aquisição, bem como a ingestão de fármacos e drogas. Uma via do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A) foi entregue para cada voluntário imediatamente antes do início de cada experimento, evitando conhecimento prévio da tarefa a ser realizada.

2.3 Convite e Preparação

Para todos indivíduos que demonstraram interesse em voluntariar para este experimento, um convite foi enviado. Este convite cita os riscos e benefícios do experimento de maneira resumida, mostra uma foto ilustrativa de uma pessoa disposta em um tomógrafo de ressonância magnética e finaliza com os contatos dos pesquisadores bem como o endereço, guia de transporte e data do primeiro experimento. Não havia informações sobre as regras da tarefa cognitiva para impedir um conhecimento prévio da tarefa por parte do voluntário. Sob resposta positiva de interesse, o questionário de "condições de exclusão", descrito na seção 2.7 foi enviados em sequência. O documento "condições de exclusão" visou garantir a homogeneidade de população saudável, impedindo a seleção de voluntários que possuam lesão, doença ou histórico incompatível. Adicionalmente, questões sobre a compatibilidade do indivíduo com um exame de ressonância magnética foram checadas. Já o documento "guia de preparação" visou avisar os indivíduos para que tomassem nota quanto aos horários do último sono, última alimentação e consumo de fármacos nos últimos dias. Tais avisos enviados para preservar a atenção, alerta e bem-estar necessários para o experimento e para a homogeneidade da população amostrada.

2.4 Tarefas cognitivas

Existe uma variedade de tarefas que possuem validade aparente em testes psicométrico de memória de trabalho, entre eles variações de *digit spam*, *n-back* e *Oddball* (POLDRACK, 2016). Contrário a esta hipótese, a incompatibilidade das observações funcionais e comportamentais entre estas tarefas questiona seus limites e interpretações, tornando de suma importância realizar experimentações que explorem a interface da memória de trabalho com as funções sensoriais e executivas, além da memória de longo-prazo e o aprendizado. Para o estudo aqui proposto, a tarefa *n-back* mostrou-se mais adequada por possibilitar controle de dificuldade (índice *n*) e

frequência de estímulo, além de exigir uma resposta simples do voluntário (evitando excesso de movimentos, fala e sons desnecessários), exigindo apenas a visualização do estímulo e a pressão de um botão. Ainda, esta tarefa mostrou-se suficiente para que um indivíduo que a desconheça seja capaz de adquirir proficiência com poucas dezenas de minutos de treino, possibilitando uma observação funcional em sessão única durante o aprendizado e evitando maiores exigências de dedicação para os voluntários.

A paradigma de memória de trabalho realizado é denominado *n-back* (enésimo elemento anterior). Estímulos potencialmente diferentes são enviados visualmente por uma tela de computador e a resposta do voluntário é recebida através de um sensor pneumático que estará encontra-se em sua mão dominante. Nesta tarefa os estímulos foram apresentados periodicamente onde, em cada período, uma das letras "A", "B", "C" e "D" foi exibida visualmente em branco sobre fundo preto por 0,5s, uma por vez e em ordem aleatória com reposição. Em seguida, uma máscara luminosa é apresentada por 0,2s para minimizar resíduos visuais e mantendo-se escuro até o próximo estímulo. Durante o período entre a exibição de um estímulo e o seguinte, o voluntário foi solicitado a pressionar o sensor sempre que a letra apresentada for idêntica à enésima anterior, não apertando o sensor caso contrário. A ilustração 23 exemplifica os casos deste trabalho, com tarefa de memória $n = 2$ e controle $n = 0$ e, neste trabalho, o intervalo de tempo entre um estímulo e o seguinte foi manipulado em quatro níveis de demanda cognitiva, a fim de garantir variações de proficiência (sensibilidade e especificidade): i) 2,25s - fácil; ii) 1,75s fácil/médio; iii) 1.25 - médio/difícil; iv) 0.75 - difícil.

Figura 23 – Ilustração da tarefa de memória de trabalho *n-back* aplicada. Um conjunto de quatro estímulos são enviados aleatoriamente e periodicamente ao indivíduo visualmente e, quando exigido pela tarefa, deve responder pressionando o dispositivo pneumático em sua mão dominante. 23a) O voluntário deve responder em todos os eventos que o estímulo apresentado for idêntico ao antepenúltimo (dois estímulos atrás), mas não responder quando estes forem diferentes. Desta forma, sempre será necessário que o elemento atual, o penúltimo e o antepenúltimo apresentados sejam memorizados; 23b) Os estímulos serão enviados e as respostas recebidas da mesma maneira, entretanto você será instruído a apertar o dispositivo em sua mão apenas quando a letra "c" for apresentada, sem a necessidade de memorizar os estímulos anteriores.

2.5 Descrição dos experimentos

Todos os experimentos foram realizados com combinações de testes psicométricos e funcionais em três aquisições distintas. Todas estas aquisições foram distribuídas num período de uma a duas semanas.

No primeiro experimento, que chamaremos de E1-INICIAR, as regras da tarefa cognitiva foram apresentadas ao indivíduo e uma aquisição funcional foi realizada concomitantemente a um teste psicométrico, observando a adaptação do indivíduo frente a realização da tarefa e a circunstância da aquisição. No segundo experimento, que chamaremos de E2-HABITUAR, apenas o teste psicométrica foi aplicado remotamente, proporcionando uma condição estável de proficiência na tarefa. No terceiro e último experimento, que chamaremos de E3-DIFICULTAR, o teste psicométrico foi realizado simultaneamente à aquisição funcional, mas alguns parâmetros da tarefa foram variados para observar a adaptação do indivíduo frente à mudanças de dificuldade.

2.5.1 Experimento E1-INICIAR

Duas horas sequenciais foram agendadas ordenadamente com cada voluntário neste dia, com uma diferença de uma hora entre cada um. Um dia não-útil (domingo) foi escolhido para que todos pudessem realizar este experimento num único dia, sem excessivas limitações de horário. Na primeira hora de cada voluntário, o mesmo recebeu e leu uma via do Termo de consentimento livre e esclarecido. Alguns minutos extras foram reservados para questionamentos sobre o experimento. Juntamente com a explicação do termo, as regras da tarefa cognitiva foram passadas pelo pesquisador ao voluntário. Assim que o voluntário fosse capaz de reproduzir as regras verbalmente, um teste de cinco minutos em dificuldade fácil foi apresentado ao mesmo para checar se as regras foram corretamente entendidas. O voluntário foi, então, preparado e encaminhado ao tomógrafo de ressonância magnética segundo o protocolo desenhado nesta pesquisa e de acordo com as normas de segurança para imagem de crânio em ressonância magnética realizado pelo InCor. Já posicionado em decúbito dorsal dentro do tomógrafo e bobina, era lembrado de encontrar e garantir uma posição de conforto e evitar movimentos corporais, principalmente no crânio. Além das espumas de fixação do crânio na bobina, uma almofada triangular foi posicionada abaixo do joelho para aumentar o conforto lombar e uma coberta foi posicionada acima das pernas e abdome para garantir uma temperatura confortável. Adicionalmente, todas as luzes da sala foram apagadas e as janelas fechadas para evitar estímulos indesejados. Em sequência, toda a aquisição foi realizada. O voluntário recebeu os estímulos por conjunto de espelhos acoplados à bobina e que o permitiram visualizar o monitor externo à sala. O dispositivo pneumático de alarme foi adaptado para receber as respostas do voluntário, e colocado em sua mão dominante. Tal evento dividiu-se em seis segmentos: o primeiro de caráter preparatório do equipamento, o segundo sendo uma imagem anatômica de alta resolução do indivíduo e os últimos quatro constituindo as imagens funcionais concomitantes com a tarefa psicométrica. Um descanso aproximadamente sessenta segundos foi disposto ao voluntário entre

cada segmento e, neste intervalo, o voluntário era lembrado das condições do próximo segmento e questionado se estava em condições de continuar.

segmento 1-localizador Determinação dos limites da caixa de volume de interesse a ser imageado. A caixa era ajustada individualmente para conter o cérebro e cerebelo de cada indivíduo. Duração aproximada de cinco minutos.

segmento 2-imagem estrutural Imagem em alta resolução do volume de interesse para identificação de tecidos e suas posições no crânio. Duração aproximada de dez minutos.

segmentos 3,4,5 e 6-imagens funcionais Sequência de imagens funcionais concomitantes com a tarefa psicométrica. Cada imagem funcional com duração de aproximadamente três segundos e cada segmento (sequência de imagens) com duração aproximada de oito minutos.

Cada segmento funcional constituiu 8 blocos, cada um com $\approx 30s$ de repetições da tarefa seguido de 30 segundos de repouso, como representado na figura 24. A tarefa de memória de trabalho 2 – *back* foi exibida com uma período de estímulo 0.5s e com um período entre estímulos de 2.25s (fácil) em cada segmento. Finalizado o processo de imageamento, o voluntário foi instruído a preencher um questionário sobre sua estratégia e demanda cognitiva. Após, o dia do experimento E2-HABITUAR foi agendado e o voluntário dispensado.

2.5.2 Experimento E2-HABITUAR

Durante as semanas seguintes ao experimento E1, cada voluntário foi convidado a encontrar-se com o pesquisador em local público e realizar quatro sessões da tarefa psicométrica de memória de trabalho, a fim de habituar os mesmos com as diferentes dificuldades impostas. Para realizar os quarenta minutos de tarefa, o voluntário manteve-se sentado em frente a um computador portátil em ambiente com iluminação suficiente e pouco ruído sonoro. Devido a flexibilidade de interrupção e retomada que foram permitidas aos indivíduos, o tempo decorrido foi de aproximadamente uma hora.

2.5.3 Experimento E3-DIFICULTAR

Devido às limitações do armazenamento de dados do equipamento, não foi possível realizar este experimento em todos os voluntários no mesmo dia, como em E1. Ao invés disso, apenas dois indivíduos foram agendados por dia, tal que o horário fosse adequado para os mesmos. Todos estes experimentos ocorreram entre 18h e 22h de dias úteis.

De maneira semelhante à E1, cada voluntário foi preparado e encaminhado ao tomógrafo de ressonância magnética segundo o protocolo padrão de imagem de crânio em ressonância magnética realizado pelo InCor. Já posicionado em decúbito dorsal dentro do tomógrafo e

(a) Organização em segmentos e blocos de uma aquisição funcional

(b) Representação de um único período de estímulo.

Figura 24 – Infográfico da nomenclatura e organização do experimento: 24a) organização e segmentação das aquisições funcionais; 24b) organização e periodicidade dos estímulos.

bobina, era lembrado de encontrar e garantir uma posição de conforto e evitar movimentos corporais, principalmente no crânio. Além das espumas de fixação do crânio na bobina, uma almofada triangular foi posicionada abaixo do joelho para aumentar o conforto lombar e uma coberta foi posicionada acima das pernas e abdome para garantir uma temperatura confortável. Adicionalmente, todas as luzes da sala foram apagadas e as janelas fechadas para evitar estímulos

indesejados. Em sequência, toda a aquisição foi realizada. O voluntário recebeu os estímulos por conjunto de espelhos acoplados à bobina e que o permitiram visualizar o monitor externo à sala. O dispositivo pneumático de alarme foi adaptado para receber as respostas do voluntário, e colocado em sua mão dominante. Tal evento dividiu-se em seis segmentos: o primeiro de caráter preparatório do equipamento, o segundo sendo uma imagem anatômica de alta resolução do indivíduo e os últimos quatro constituindo as imagens funcionais concomitantes com a tarefa psicométrica. Um descanso aproximadamente sessenta segundos era disposto ao voluntário entre cada segmento e, neste intervalo, o voluntário era lembrado das condições do próximo segmento e questionado se estava em condições de continuar.

segmento 1-localizador Determinação dos limites da caixa de volume de interesse a ser imageado. A caixa era ajustada individualmente para conter o cérebro e cerebelo de cada indivíduo. Duração aproximada de cinco minutos.

segmento 2-imagem estrutural Imagem em alta resolução do volume de interesse para identificação de tecidos e suas posições no crânio. Duração aproximada de dez minutos.

segmentos 3,4,5 e 6-imagens funcionais Sequência de imagens funcionais concomitantes com a tarefa psicométrica. Cada imagem funcional com duração de aproximadamente três segundos e cada segmento (sequência de imagens) com duração aproximada de oito minutos.

Cada segmento funcional constituiu 8 blocos, cada um com $\approx 30s$ de repetições da tarefa seguido de 30 segundos de repouso, como representado na figura 24. A tarefa de memória de trabalho 2 – back e controle 0 – back foram exibidas com quatro períodos distintos de estímulo 2.25s, 1,75s, 1,25s e 0,75s em cada segmento, não necessariamente nesta ordem. Apesar do ordenamento aleatório destes períodos, o voluntário foi sempre informado no início de cada bloco sobre qual período viria a seguir. Finalizado o processo de imageamento, o voluntário dispensado.

2.6 Equipamentos

Para a aquisição das imagens do crânio, tanto funcionais quanto estruturais, foi utilizado o tomógrafo de imagem por ressonância magnética nuclear Philips Achieva 1.5T que encontra-se no setor de diagnóstico por imagem do InCor - HCFMUSP, sob coordenação do Prof. Dr. Cláudio Campi. Os parâmetros da aquisição de cada sessão encontram-se na tabela 1. O Volume de interesse foi escolhido tal que acomode todo o cérebro e cerebelo. Já o tempo de repetição foi assim escolhido para um balanço adequado entre o número de volumes e o número de fatias. O tempo total foi estipulado na ordem de 30 minutos, evitando maiores incômodos ao voluntário. A aquisição foi dividida em 4 sessões de 7,44 minutos, possibilitando comunicar novas instruções e checar a aptidão dos voluntários nos intervalos entre sessões.

Tabela 1 – Parâmetros das sequências de pulso para imagens. **Estrutural**: Sequência clínica padronizada da máquina para reconhecimentos de tecidos do crânio, pesado por relaxação T_1 . **Funcional** - *Echo Planar Imaging Single shot - Cartesian*: Sequência pesada em T_2 para observação de contraste BOLD.

Parâmetro	Estrutural	Funcional
Tempo de repetição	9,5ms	3600ms
Tempo de Eco	4,3ms	50ms
Matriz de amostragem	288×288	64×64
Número de fatias	288	33
Número de volumes	-	124
Volume voxel	$0,80 \times 0,80 \times 0,86mm^3$	$3,125 \times 3,125 \times 3,50mm^3$
Gap entre fatias	0,86mm	4,5mm
Flip angle	8°	90°
Bobina	mirror mount coil-sense-8	mirror mount coil-sense-8
SAR	0,9W/Kg	0,18W/Kg

Já para o desenho, gerenciamento e sincronismo dos estímulos e respostas, foi desenvolvido um programa utilizando a linguagem *Python* conjuntamente com o *software* Psychopy (PEIRCE, 2007). Todas as medidas comportamentais foram realizadas por este *software* em um *notebook* lenovo T400 acoplado a um monitor SAMSUNG 933sn SyncMaster 14 polegadas para exibição dos estímulos visuais, de tal modo que o caminho ótico entre o estímulo visual e o voluntário fosse de $\approx 4m$. Todo os equipamentos do experimento foram filmados utilizando uma câmera digital Nikon 10Mp 15Hz, possibilitando o sincronismo de eventos entre os estímulos psicométricos e a aquisição funcional. O tomógrafo de imagem por ressonância magnética e os voluntários não foram filmados, evitando desconforto para estes e interferência com o equipamento.

Por fim, o desenvolvimento de programas personalizados para a análise e modelagem de dados foi realizado através da plataforma de simulação MATLAB (The Mathworks, Inc.), juntamente com subrotinas do pacote *software* SPM12 (GROUPE,). O mapa morfológico padrão *Neuromorphometrics, inc* foi utilizado como referência para medidas quantitativas de forma e localização das estruturas anatômicas.

2.7 Voluntários

Oito voluntários foram recrutados e previamente questionados quanto a aptidão para o experimento. Foram convidados a participar aqueles que responderam exclusivamente "Não" em todas as questões da tabela 2, tais que fossem considerados aptos e suficientemente sadios para a pesquisa. Para garantir melhor homogeneidade da população e uma compreensão semelhante das tarefas, todos indivíduos pertenciam a faixa etária entre 20 e 30 anos e estavam cursando ou já haviam finalizado ensino superior. Dada a natureza visual do estímulo, todos indivíduos foram testados quanto suas respectivas capacidades de visualizar corretamente os estímulos nas

Tabela 2 – Classificação de condições para homogeneidade da população amostrada, baseado em ??.

1. Já apresentou alguma reação adversa em exame de ressonância magnética?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
2. Possui história prévia de problema neurológico (avc, tce, epilepsia, meningite, neurosífilis, tumor cerebral, hidrocefalia)?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
3. Possui história prévia de problema psiquiátrico (depressão, mania, esquizofrenia, psicose)?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
4. Possui história prévia de doenças endocrinológica?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
5. Possui história prévia de doença cardiovascular?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
6. Possui história prévia de câncer?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____
7. Possui história prévia de hipertensão arterial?
☐ Não.
☐ Sim. Qual(is)? _____

configurações de tamanho e distância do experimento. Assim, foram considerados incompatíveis os indivíduos com erro refrativo de miopia significativo ($< -5m^{-1}$). Todos os indivíduos realizaram uma versão em português simplificada do inventário de lateralidade manual de Edinburgh (GILBERTO *et al.*, 1989) e foram apresentados à descrição do experimento junto ao pesquisador através do Termo de Consentimento Livre e Escalrecido (anexo A). O termo, que encontra-se no anexo A, pode ser resumido em uma breve descrição das tarefas e do equipamento, somado aos seguintes tópicos:

Avisos Na preparação e posicionamento no interior do equipamento, verifique com atenção se está em posição confortável, em especial sua cabeça, para que não seja necessário reposicionar-se durante o experimento. Durante o procedimento, evite falar e movimentar o corpo, principalmente movimentos na cabeça. Caso sinta náusea, enjôo ou desconforto, o canal de comunicação com equipe de pesquisadores e enfermeiras estará sempre ligado e o experimento será interrompido. Após o experimento, instruiremos você a aguardar que a equipe lhe auxilie na saída do equipamento.

Riscos Nenhum risco é conhecido em um procedimento de imagem por ressonância magnética nuclear. O procedimento não utiliza radiação ionizante e, neste experimento, não há administração de químicos ou contrastes artificiais. A tarefa aplicada tem extensão de aproximadamente meia hora e exige auxílio de movimentos dentro de um tubo, podendo causar desconforto, tédio ou claustrofobia. A fim de minimizar estes desconfortos, o ambiente tem ventilação e temperatura controlada e espumas, travesseiros e cobertas são disponibilizados. Adicionalmente, para minimizar o ruído sonoro intenso causado pela máquina e permitir a comunicação com a equipe, fones de ouvido serão utilizados.

Benefícios Este trabalho não requer nenhum ônus para você, sendo todos os custos de responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação é voluntária e não receberá nenhuma retribuição financeira.

Sigilo Todas as informações serão armazenadas pelo pesquisador responsável e em nenhum caso serão reveladas identidades ou informações pessoais deste documento para indivíduos fora desta equipe de pesquisa. Você tem garantia de sigilo e pode retirar seu consentimento a qualquer momento durante o desenvolvimento do estudo, sem prejuízo.

Quando sob plena concordância dos termos por parte do pesquisador e voluntário, ambos assinaram e rubricaram todas as vias do Termo de Consentimento Livre Esclarecido junto a um cadastro para contato.

2.8 Discussão de Resultados

Antes de analisar as imagens funcionais, dois cuidados foram tomados: sincronia de eventos e comportamento da proficiência dos voluntários na tarefa.

No que diz respeito à sincronia de eventos, como discutido anteriormente na seção 2.2, as aquisições funcionais e os estímulos foram realizados por equipamentos distintos, cada um com um relógio próprio. Para medir o atraso relativo destes relógios e realizar a sincronia adequada, ambos equipamentos foram filmados a uma taxa de quinze frames por segundos. Alguns eventos de fácil identificação nos frames foram registrados e os respectivos tempos das máquinas graficados com relação à câmera. Revisando os filmes de cada aquisição, como ilustrado no exemplo da figura 25, foi possível identificar o atraso entre os relógios dos equipamentos em todas as aquisições e relacionar os instantes das imagens funcionais com os instantes dos estímulos corretamente, com um erro de um frame 1/15s. Além disto, foi possível verificar que a velocidade de ambos relógios não possuíam diferença significativa (significância 0,05), como esperado.

Quanto à proficiência dos voluntários, a mudança de sensibilidade e especificidade de cada um com relação aos estímulos foi medida. Dado o caráter binário da resposta, a distribuição de Bernoulli foi utilizada como modelo para determinação da sensibilidade (taxas de acerto ou

Figura 25 – Exemplo representativo dos relógios do equipamento de imagem funcional (tomógrafo) e do equipamento de estímulos (notebook), adquirido para realização da sincronia de eventos. O eixos são medidos em segundos e o erro respectivo de cada medida é um frame do filme 1/15s.

hit) e da determinação do complementar da sensibilidade (taxa alarme falso ou *false alarm*), termos estes frequentemente usados na literatura que envolve testes psicométricos. Nas figuras 26a e 27a estão representadas estas taxas de acerto e alarme falso em todos os voluntários no experimento E1-Iniciar e E2-Habituar, respectivamente. O experimento E3-Difícilar não permitiu uma aquisição adequada das respostas psicométricas porque, nas frequências altas de estímulo (dificuldades $1estimulo/0,75s$ e $1estimulo/1,25s$), o método de filmagem limitada e em baixa resolução tornou incompatível realizar uma boa medida de sincronia e de respostas dos voluntários. Entretanto a aquisição extensiva das respostas no experimento E2-habituar permitiu determinar as taxas de acerto e alarme falso em todas as frequências de estímulo. Nestes mesmo gráficos, é possível notar que a taxa de alarme falso demonstra pouca variabilidade entre os voluntários e condições, possibilitando simplificar a representação das proficiências apenas com a taxa de acerto. A taxa de acerto de cada voluntário separadamente pode ser notada nas figuras 26b e 27b. Devido as condições extremas das taxas (≈ 1 e ≈ 0) e ao número reduzido de estímulos positivos ($\approx 25\%$ dos estímulos), a aproximação pelo método de Wilson (WILSON, 1927) mostrou-se conveniente para estimativa dos intervalos de confiança em 68%. Os resultados psicométricos identificam três informações importantes:

- Todos voluntários responderam perfeitamente as aplicações da tarefa 0-back, com taxa de acerto 1 e taxa de alarme falso 0. Tal resultado reforça a utilização da tarefa 0-back como condição de controle, mimetizando toda a tarefa 2-back exceto pela demanda de memória de trabalho.
- A variabilidade das taxas de acertos de cada voluntário, tanto no experimento E1-iniciar (figura 26b) como no experimento E2-habituar (figura 27b), corroboram com a hipótese

inicial de que estas tarefas podem produzir mudanças comportamentais observáveis nos indivíduos, motivando a análise das aquisições funcionais.

- Dentre os oito voluntários, o indivíduo 4 teve proficiência insuficiente em todas as aquisições e qualitativamente diferente dos demais. Este voluntário foi posteriormente consultado e relatou incapacidade de realizar as tarefas 2-back efetivamente. Por não ser compatível com o requerimento de capacidade de realização das tarefas e ser incompatível com o restante da população amostrada, este voluntário 4 foi removido de todas as análises subsequentes. Note, entretanto, que a indexação dos voluntários foi renomeada de 1 a 7.

Após a sincronização dos equipamentos e remoção do voluntário incompatível, o modelo forneceu uma quantidade ajustada $D(\vec{r}, i, c, t)$ para cada voxel $\vec{r}$, para cada indivíduo $i \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$ e para cada condição experimental de dificuldade $c \in \{2, 25s; 1, 75s; 1, 25s; 0, 75s\}$ em cada tarefa $t \in \{0 - back; 2 - back\}$. consideraremos, para as seguintes análises, cada combinação entre i , c e t como amostras distintas e todos $\vec{r}$ como variáveis do problema. Realizou-se, então, três abordagens distintas para análise das aquisições funcionais: Análise de variância por mapas paramétricos, análise de métrica euclidiana e análise multivariada.

2.9 Análise de variância por mapas paramétricos

Para identificar as regiões cerebrais com sinal significativo, foram realizadas análises de variância sob modelo de efeitos aleatórios e com contrastes estatísticos de comparações intra-indivíduo (*Random effect subject-wise ANOVA*). Os voxels que, nas condições submetidas pelos experimentos, identificavam mudanças significativas (significância de 0,001) e formavam grupos com mais de 10 *voxels* foram mapeados e as regiões cerebrais correspondentes identificadas em cada comparação de condições dos experimentos E1-iniciar e E3-difícultar.

No experimento E1-iniciar, os voluntários realizaram a tarefa de memória de trabalho 2-back. Sem possuir contato anterior com a tarefa, cada voluntário realizou quatro segmentos com 7,5 minutos de atividade, totalizando 30 minutos. Como observado nos testes psicométricos (figura 26b), as mudanças comportamentais de proficiência na tarefa motivam a construção de um contraste estatístico que compare os sinais funcionais medidos nestes quatro segmentos. As regiões que possuem mudança significativa de sinal, quando comparado estes quatro segmentos de cada voluntário, podem ser identificadas pelo teste paramétrico de Fisher na figura 28. O caráter visual dos estímulos das tarefas concordam com a região de córtex visual primário identificada pela análise, indicando que a adaptação dos voluntários à tarefa promove mudanças significativas nesta região do córtex. O córtex visual primário é predominantemente relacionado com posições precisas do campo visual de cada indivíduo (KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2012), reforçando a hipótese de que as mudanças psicométricas nos primeiros minutos de aplicação de exercício da memória de trabalho referem-se predominantemente ao caráter visual na

(a) Taxa de acerto (*hit*) x taxa de alarme falso (*FA*) de todos os voluntários no experimento E1-iniciar. Existem oito pontos de cada cor, representando cada voluntários. Alguns pontos estão sobrepostos neste gráfico, motivando a construção do gráfico b).

(b) Taxa de acerto (*hit*) para cada voluntário no experimento E1-iniciar. Intervalos de confiança de 68%

Figura 26 – Resultados psicométricos do experimento E1-iniciar. As cores identificam a cronologia dos blocos de tarefa 2-back, do início (primeiro bloco) até o fim (quarto bloco) nas cores azul-verde-amarelo-vermelho. Os pontos afasados ($FA \approx 2$) da figura a) são referentes ao voluntário 4, como pode ser observado também na figura b). Este voluntário foi removido por não ser representativo de voluntários com capacidade de realizar suficientemente bem a tarefa de memória.

identificação dos estímulos. Consultando a literatura, não foi possível encontrar trabalhos envolvendo mudanças comportamentais e funcionais em sessão única, sob estímulos de memória de

(a) Taxa de acerto (hit) x taxa de alarme falso (FA) de todos os voluntários no experimento E2-habituar. Existem oito pontos de cada cor, representando cada voluntários. Alguns pontos estão sobrepostos neste gráfico, motivando a construção do gráfico b).

(b) Taxa de acerto (hit) para cada voluntário no experimento E2-habituar. Intervalos de confiança de 68%

Figura 27 – Resultados psicométricos do experimento E2-habituar. As cores identificam a dificuldade dos blocos de tarefa 2-back, da frequência mais fácil (1 estímulo a cada 2,25s) até a frequência mais difícil (1 estímulo a cada 0,75s) nas cores azul-verde-amarelo-vermelho. Os pontos vermelhos possuem baixo índice de acerto em todos os voluntários, identificando a tarefa de maior dificuldade. Os pontos que possuem baixo índice de acerto (hit) e não são vermelhos na figura a) são referentes ao voluntário 4, como pode ser observado também na figura b). Este voluntário foi removido por não ser representativo de voluntários com capacidade de realizar suficientemente bem a tarefa de memória.

trabalho. Experimentos funcionais de mudanças em sessão única em geral são pouco frequentes, como citado também em (BOE *et al.*, 2012), mas este resultado mostra como experimentos desta ordem são passíveis de serem experimentados, trazendo informações importante sobre a natureza da estrutura cortical.

No experimento E3-difícultar, os voluntários realizaram as tarefas de memória de trabalho (2-back) e de controle (0-back) em quatro frequências de estímulo distintas. Estas quatro frequências distintas percorreram desde condição fácil realização (alta taxa de acertos) até difícil realização (baixa taxa de acertos), com um estímulo a cada 2,25s, 1,75s, 1,25s e 0,75s respectivamente. Através de um contraste estatístico que compara a condição de memória de trabalho e controle (2-back > 0-back), pode-se mapear as regiões cerebrais que sofrem mudança significativa de sinal em cada uma das quatro dificuldades estimuladas. A figura 29 mostra as regiões identificadas do lobo parietal superior, giro supramarginal, córtex pré-motor e cerebelo, o que concorda com o resultados obtidos em outros trabalhos da literatura como (OWEN *et al.*, 2005) e (RAGLAND *et al.*, 2009). Entretanto, diferentemente destes trabalhos, não foi observada mudança significativa de atividade no córtex pré-frontal dorsolateral. A presença e de atividade na região pré-frontal, em especial no córtex dorsolateral, é amplamente discutida no contexto de memória de trabalho, sendo por vezes citada como essencial para a realização de tarefas desta espécie, e por vezes identificada como ruído do desenho das tarefas e possivelmente eliminado sob uma boa escolha de condição controle (JAEGLI *et al.*, 2003; ERIKSSON *et al.*, 2015; MITCHELL; CONSTANTINIDIS, 2015). Devido ao contraste que compara a atividade 2-back e controle 0-back realizada neste trabalho, estes resultados reforçam a hipótese de que o cortex pré-frontal não é significativamente recrutado em tarefas de memória de trabalho. Outra diferença observada é a mudança significativa de sinal no cerebelo apenas na maior condição de dificuldade. Tal observação indica uma possível relação entre a demanda cognitiva e a atividade neural no cerebelo, o que é observado em experimentos envolvendo refinamento de coordenação e adaptação motora (BOE *et al.*, 2012; KANDEL; SCHWARTZ; JESSEL, 2012).

Apesar de identificar as regiões com mudança significativa de sinal funcional, a análise de variância não fornece uma abordagem quantitativa da evolução funcional dos voluntários diante da mudança crescente de dificuldade. Com este intuito, uma abordagem quantitativa foi aplicada a todas as medidas funcionais realizadas em todos os voluntários do experimento E3-difícultar.

2.10 Análise multivariada

Para permitir uma análise multivariada do experimento E3-difícultar, fez-se necessário observar a dimensionalidade dos dados $D(\vec{r}, i, c, t)$ medidos. Cada um dos sete indivíduos i realizou as tarefas t de memória (2-back) e controle (0-back) em quatro frequências distintas c , totalizando o número de amostras adquiridas para $7 \times 2 \times 4 = 56$. Como o número de variáveis

(a) Renderização tridimensional. Note que a transparência do sinal em vermelho representa a profundidade do voxel significativos.

(b) Visualizações bidimensionais. Na região superior estão representadas as projeções de máximo nos planos sagital, coronal e transversal, em escala de cinza. Na região inferior, temos os cortes medianos sagita, coronal e transversal em escala preto-vermelho-amarelo.

Figura 28 – Voxels que exibem diferença significativa de sinal nos primeiro contato de cada indivíduo com a tarefa de memória de trabalho, mapeado através do teste F entre os quatro segmentos do experimento E1-iniciar. Estes voxels significativos em vermelho destacam a região de córtex visual primário.

Figura 29 – Voxels que exibem diferença significativa de sinal quando comparado a tarefa de memória de trabalho e controle (2back > 0back), mapeado através do teste t nas quatro dificuldades do experimento E3-difícultar. Note que a transparência do sinal em vermelho representa a profundidade do voxel significativos. Os voxels significativos em vermelho destacam lobo parietal superior e o giro supramarginal em todas as dificuldades, mas destacam também o córtex pré-motor na condição 2.25s (figura 29a) e o cerebello na condição 0.75s (figura 29d).

$\vec{r}$ (voxels das imagens funcionais) é significativamente maior, na ordem de 10^5 , foi realizada uma redução de dimensionalidade das variáveis, agregando voxels que estão incluídos na mesma estrutura anatômica cerebral e representando-os por apenas uma quantidade. Em cada condição e voluntário, todos os voxels com a mesma indexação anatômica do mapa Neuromorphometrics B foram agregados e representados pela mediana das intensidades ajustadas. Este procedimento reduz a dimensionalidade dos dados, fornecendo apenas uma quantidade representativa para cada uma das 136 estruturas anatómicas do cérebro, para todas as 56 amostras (figura 30). Observando a correlação entre as quantidades medidas das estruturas anatómicas do experimento E3-difícultar (figura 31), pode-se notar valores significativamente altos de correlações ($> 0,8$) na primeira semidiagonal. Todos estes pares de alta correlação identificam regiões simétricas dos hemisférios cerebrais esquerdo e direito, demonstrando a alta simetria bilateral da atividade cerebral. Este excesso de simetria compromete uma boa análise das variáveis porque impõe singularidades na matriz de correlação, com um número de auto-valores ≈ 0 exatamente igual ao número de estruturas anatómicas do mapa que possuem simetria bilateral.

Uma segunda redução de dimensionalidade foi então aplicada separando-se as quantida-

Figura 30 – Dados dos experimentos funcionais sob dimensionalidade reduzida. Cada coluna representa a mediana dos valores ajustados pelo *General Linear Model* em todos os voxels de uma mesma estrutura anatômica, de acordo com o mapa Neuromorphometrics B. Por sua vez, cada linha representa uma amostra: O número que prossegue D indica o respectivo experimento funcional; o número que prossegue V indica o respectivo voluntário; o número que prossegue o hífen indica a tarefa 2-back/0-back realizada.

Figura 31 – Correlação entre regiões anatômicas nas amostras do experimento E3-difícultar.

des medidas em estruturas anatômicas simétricas, a fim de remover as singularidades referentes à simetria bilateral da atividade cerebral. Após esta redução final de dimensionalidade, as medições das 56 amostras ficaram representadas por $D^*(l, i, c, t)$, com $l \in \{1; \dots; 56\}$ estruturas anatômicas formadas pelas medianas dos voxels inclusos nestas e com uma base de dados para cada hemisfério cerebral. Toda a análise subsequente foi realizada separadamente para cada hemisfério. Exclusivamente todos os autovalores ≈ 0 da matriz de correlação foram removidos por este procedimento (figura 32).

Em análises funcionais, a maior parte da variabilidade encontrada ocorre devido as diferenças entre indivíduos distintos ((BUXTON, 2002), (BAERT; SARTOR; YOKER, 2000)). Tal condição dificulta a visualização das informações decorrentes de mudanças em cada indivíduo quando amostrada uma população destes. Uma análise multivariada de cada indivíduo separa-

(a) Correlação entre regiões anatômicas nas amostras do experimento E3-difícil, considerando apenas o hemisfério esquerdo.

(b) Correlação entre regiões anatômicas nas amostras do experimento E3-difícil, considerando apenas o hemisfério direito.

Figura 32 – Correlação entre regiões anatômicas em cada hemisfério separadamente. Note que todos os pontos de correlação ≈ 1 na primeira semi-diagonal desaparecem com a separação dos hemisférios.

damente é incompatível neste experimento, já que o número de condições que cada voluntário foi submetido é significativamente menor que o número de variáveis medidas em suas imagens funcionais. Uma métrica, entretanto, pode ser suficiente por ser bem definida mesmo para apenas dois vetores. Antes de iniciar uma análise multivariada conjunta de todos os indivíduos, podemos mensurar se as mudanças que cada indivíduo separadamente sofre enquanto realiza diferentes tarefas implica em mudanças nas imagens funcionais. Para tanto, calculou-se a distância euclidiana entre as condições de memória e controle funcionais com os vetores de dimensionalidade reduzida D^* :

$$d^*(i, c) = \sum_{l=1}^{56} (D(l, i, c, 2 - \text{back}) - D(l, i, c, 0 - \text{back}))^2$$

Considerando cada voluntário e condição separadamente, as distâncias euclidianas entre as dados funcionais das tarefas de memória e controle podem ser graficados para cada dificuldade (figura 33), sobrepondo estas representações de todos os 7 voluntários e possibilitando a observação de um padrão de evolução. Essa aparente evolução que relaciona a dificuldade da tarefa e a distância entre as medidas funcionais de memória e controle reforça a proposta de que há um padrão em todos os indivíduos e motiva uma investigação conjunta.

Para buscar um padrão de mudança conjunta entre os indivíduos, podemos observar a variabilidade de todos os voluntários utilizando toda a matriz de dados de dimensionalidade reduzida D^* . Através da análise de componentes principais (SEBER, 1984), pode-se identificar as direções (PCs: combinações lineares das variáveis) as quais não são correlacionadas umas com as outras, diagonalizando a matriz de covariância. Ainda, podemos ordenar estas direções, chamadas componentes principais, de maneira decrescente de acordo com suas respectivas variâncias, permitindo criar uma visualização simplificada da variância do problema. Após rotacionar as variáveis aplicando o procedimento estatístico de análise de componentes principais (*Principal component analysis*), podemos também observar a distribuição das amostras nestas direções. A primeira componente principal (figura ??, direção com maior variância) não demonstrou organização ou separação coerente das amostras, o que demonstra a maior variabilidade inter-indivíduos quando comparada à variabilidade intra-indivíduo. Já na segunda componente principal, que explica $\approx 12\%$ da variância das amostras, a distribuição das amostras destaca uma possível evolução entre os valores das mesmas e as dificuldades da tarefa (figura 35). Como esta segunda componente principal é predominantemente composta pelo giro fusiforme (figura 36), com projeção $\approx 50\%$, torna-se interessante observar o comportamento desta estrutura anatômica nos indivíduos estudados. A figura 37 mostra a evolução do sinal mediano do giro fusiforme para cada dificuldade proposta em todos os voluntários, destacando um comportamento anômalo em ambas tarefas de memória 2-back e controle 0-back quando os voluntários são submetidos a maior dificuldade (1 estímulo a cada 0,75s). Estas observações foram realizadas tomando apenas o hemisfério direito de cada indivíduo e podem ser reobservadas na figura 30, na coluna 160. O hemisfério esquerdo, por outro lado, não promoveu resultados conclusivos.

Figura 33 – Distância euclidiana em unidades arbitrárias entre os sinais funcionais de memória e controle para cada indivíduos e para cada condição de tarefa aplicada separadamente. Ambos hemisférios cerebrais foram usados.

Mudanças na atividade do giro fusiforme devido à tarefas de memória de trabalho já foram observadas por trabalhos como (CORBETTA *et al.*, 1991) e (SALMON; COLLETTE; MAQUET, 1996). Em ambos trabalhos foi identificada mudança significativa de intensidade nesta região cortical dos voluntários quando a tarefas de memória de trabalho demanda identificação visual de formas. Observando a figura 37, pode-se notar que um comportamento semelhante do giro fusiforme pode ser observado nas tarefas de memória 2-back e controle 0-back quando os voluntários são submetidos a condição mais difícil, que demanda maior velocidade de identificação visual dos estímulos. A aparente compatibilidade destes resultados propõe que a atividade do giro fusiforme pode ter uma boa representatividade da demanda cognitiva em tarefas que exigem identificação de estímulos visuais. Por outro lado, não há uma distinção clara entre os casos de memória e controle nesta estrutura anatômica, negando uma possível relação desta estrutura com os construtos de memória de trabalho.

(a) Peso (*Score*) atribuído a todos os voluntários em cada dificuldade da tarefa de controle 0-back.

(b) Peso (*Score*) atribuído a todos os voluntários em cada dificuldade da tarefa de controle 2-back.

Figura 34 – Pesos (*score*) atribuídos pela primeira componente principal a todos voluntários em cada condição das tarefas, para o hemisfério direito do cérebro.

(a) Peso (*Score*) atribuído a todos os voluntários em cada dificuldade da tarefa de controle 0-back.

(b) Peso (*Score*) atribuído a todos os voluntários em cada dificuldade da tarefa de controle 2-back.

Figura 35 – Pesos (*score*) atribuídos pela segunda componente principal a todos voluntários em cada condição das tarefas, para o hemisfério direito do cérebro.

Figura 36 – *Loadings* da segunda componente principal no hemisfério direito do cérebro. O maior valor, atingido no índice 40 deste gráfico sobre o hemisfério direito é referente ao índice Neuromorphometrics 160, giro fusiforme direito B. Note o padrão existente na figura 30, na coluna 160.

(a) Sinal do giro fusiforme para todos voluntários nas as dificuldades da tarefa 0-back.

(b) Sinal do giro fusiforme para todos voluntários nas as dificuldades da tarefa 2-back.

Figura 37 – Mediana do sinal medido no giro fusiforme de todos os voluntários para cada dificuldade das tarefas aplicadas. Cada curva representa o sinal do giro fusiforme para o hemisfério direito de um voluntário.

CONCLUSÕES

Experiências de neuroimagem nos mostram que não há um mapeamento claro e direto entre funções cognitivas e regiões corticais, levando-nos a questionar se não seria mais interessante tentarmos observar: i) como a atividade de diversas regiões se relacionam diante de uma atividade cognitiva e ii) como a dinâmica de distribuição de regiões evolui diante de uma mudança comportamental. Esses dois pontos podem ainda ser unificados em uma questão maior: quais artifícios e conjuntos de regras descrevem a distribuição de uma demanda cognitiva para regiões corticais? No escopo deste trabalho, o paradigma n-back foi utilizado para investigar a memória de trabalho humana através da ressonância magnética funcional em sete voluntários, com uma coletânea de condições comportamentais diferentes. Também, como objetivo secundário, este trabalho também foi responsável em implementar um protocolo de desenho, aquisição e análise, habilitando experimentos com ressonância magnética funcional no tomógrafo utilizado (InCor-HCFMUSP). No primeiro experimento, todos voluntários foram apresentados à tarefa cognitiva e, sem que pudessem treinar e se adaptar, foram submetidos à aquisição funcional concomitante à realização da tarefa por trinta minutos. As mudanças comportamentais provocadas pela adaptação à realização da tarefa (figuras 26b) foram identificadas por análise de mapas paramétricos de significância estatística e associadas a mudanças funcionais no córtex visual primário (figura 28). Este resultado mostra que a mudança predominante de atividade neural nos primeiros minutos de contato com a tarefa não tem relação com a atividade esperada em experimentos n-back, mas parece estar relacionada com a adaptação do indivíduo à natureza visual do estímulo. A literatura nos mostra poucos resultados de mudança funcional por adaptação em uma aquisição única, principalmente no tema de memória de trabalho, tornando difícil comparar este resultado. Entretanto, este resultado mostra que é viável a composição de experimentos funcionais com mudanças de adaptação em sessão única e abre a questão sobre o que esperar das mudanças de atividade cortical em estímulos de outras naturezas que não visuais, desenhando uma hipótese de que estas mudanças iniciais de adaptação podem estar relacionadas diretamente ao canal de sensibilização estimulado no indivíduo. Após um período de treino intensivo que promoveu proficiência estável

e adequada nas tarefas (figura 27b), uma segunda aquisição funcional foi realizada. Os mesmo sete voluntários foram submetidos concomitantemente à aquisição análise funcional e à tarefa tarefa de memória de trabalho e controle n-back sob diferentes frequências de estímulo. Neste caso, quanto maior a frequência de estímulo aplicada, menos tempo cada voluntário teve para a atividade cognitiva, resultando em mudanças comportamentais observáveis pela análise psicométrica. Diante das diversas frequências de atividade e controle, algumas abordagens analíticasduas foram propostas: i) paramétrica; ii) multivariada. A primeira abordagem desta segunda aquisição, assim como na primeira aquisição, mapeou a atividade cortical através de mapas parametricos de significância estatística. Assim como encontrado na literatura, as regiões do lobo pariteal superior e do giro supramarginalram significativamente recrutados em todas as frequências quando parado as atividades de memória e controle (figura 29). Diferentemente da literatura, a região do córtex pré-motor foi significativamente recrutada apenas na frequênciade estímulo mais baixa, que é a dificuldade mais fácil. Adicionalmente, sinal significativo de atividade no cerebelo foi identificado na condição de maior frequência (maior dificuldade). Ambos resultados necessitam de maior investigação, já que atividade no córtex pré-motor era esperada em todas as dificuldades devido à natureza motora da resposta dos voluntários, bem como a atividade significativa no cerebelo não é observada em atividades de memória de trabalho n-back. É possível que estas diferenças ocorram devido a incapacidade de resolução suficiente dos voluntários na condição de maior dificuldade. Como esta condição de maior dificuldade foi desenhada no experimento para imprimir a incapacidade de resolução da tarefa nos voluntários, este resultado abre uma janela para novas investigações que observem possíveis mudanças de recrutamento neural com demanda cognitiva suficiente tal que corrompa a proficiência dos indivíduos. Adicionalmente, não foram encontradas atividades significativas no córtex dorsolateraldo giro pré-frontal. A literatura divide-se neste resultado, com dois modelos possíveis: i) há uma conexão direta entre a atividade no córtex dorso lateral pré-frontal e atividades de memória de trabalho; ii) a atividade no córtex dorsolateral pré-frontal não é decorrente da demanda da memória de trabalho, sendo observado como ruído no desenho do paradigma quando sob uma escolha inadequada da condição de controle. Já na análise multivariada, os voxels de cada estrutura anatômica foram agregados, de modo a serem representados por um único número e diminuir a dimensionalidade do problema (figura 30). Além disso, a simetria da atividade bilateral dos hemisférios cerebrais exigiram que estruturas anatômicas simétricas fossem agregadas separadamente para eliminar as singularidades decorrentes dessa atividade semelhante (figura 31 e 32). Foi observado uma relação entre a o aumento na atividade do giro fusiforme direito conforme houve aumento na frequência de estímulos (figura 37). Mudanças na atividade do cortex fusiforme são encontrados em literatura que envolve memória de trabalho quando há demanda de identificação visual de formas, o que concorda com o experimento realizado dado o caráter visual do estímulo e a necessidade de identificação rápida decorrente do aumento da dificuldade da tarefa.

Diante dos resultados obtidos, algumas sugestões futuras incluem extensões das atividades realizadas neste trabalho, bem como outras atividades iniciadas pelo grupo: i) estender a

pesquisa sobre memória de trabalho mudando-se a tarefa realizada, mas mantendo-se o paradigma de memória de trabalho, investigando em especial a atividade no cerebelo diante de alta demanda cognitiva; ii) realizar aquisições funcionais em indivíduos com deficiência visual, a fim de promover inclusão social; iii) estudar possíveis mudanças no protocolo de aquisição das imagens por ressonância magnética funcional, reduzindo o volume de interesse para aprimorar a qualidade e um entendimento mais profundo da relação sinal-ruído, bem como os limites da variância e normalidade dos sinais medidos.

REFERÊNCIAS

ABRAGAM, A. **The Principles of Nuclear Magnetism**. Clarendon Press, 1961. (International series of monographs on physics). Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=dyJRAAAAMAAJ>. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 36.

ABRAHAO, J.; SZNELWAR, L.; SILVINO, A.; SARMET, M.; PINHO, D. **Introdução à ergonomia: da prática à teoria**. São Paulo: Blucher, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 59.

AFERGAN, D.; PECK, E. M.; SOLOVEY, E. T.; JENKINS, A.; HINCKS, S. W.; BROWN, E. T.; CHANG, R.; JACOB, R. J. Dynamic difficulty using brain metrics of workload. In: **Proceedings of the 32Nd Annual ACM Conference on Human Factors in Computing Systems**. New York, NY, USA: ACM, 2014. (CHI '14), p. 3797–3806. ISBN 978-1-4503-2473-1. Disponível em: <http://doi.acm.org/10.1145/2556288.2557230>. Citado na página 61.

ALFONSO, A. D. **Seeing the Meaning: Higher-Order Neuroplastic Changes in the Time Scale of Processing within Early Visual Areas in the Congenitally Blind**. Dissertação (Mestrado) — Princeton University, 2011. Citado na página 21.

AMARAL, S. D. R.; RABBANI, S. R.; CATICHA, N. Multigrid priors for a bayesian approach to fmri. **Neuroimage**, v. 23, n. 2, p. 654–662, out. 2004. Citado na página 48.

AMARAL, S. d. R.; RABBANI, S. R.; CATICHA, N. Bold response analysis by iterated local multigrid priors. **Neuroimage**, v. 36, n. 2, p. 361–369, jun. 2007. Citado na página 48.

ANTON, h.; RORRES, C. **Álgebra linear com aplicações**. [S.l.]: Bookman, 2012. Citado na página 52.

ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Unified segmentation. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 839 – 851, 2005. ISSN 1053-8119. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905001102>. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 52.

ATKINSON, R.; SHIFFRIN, R. Human memory: A proposed system and its control processes1. In: SPENCE, K. W.; SPENCE, J. T. (Ed.). Academic Press, 1968, (Psychology of Learning and Motivation, v. 2). p. 89 – 195. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604223>. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 60.

AYRES, P. Using subjective measures to detect variations of intrinsic cognitive load within problems. **Learning and Instruction**, v. 16, n. 5, p. 389 – 400, 2006. ISSN 0959-4752. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959475206000703>. Citado na página 22.

AYRES, P. L. Systematic mathematical errors and cognitive load. **Contemporary Educational Psychology**, v. 26, n. 2, p. 227 – 248, 2001. ISSN 0361-476X. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361476X00910518>. Citado na página 22.

- BADDELEY, A. The episodic buffer: a new component of working memory? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 4, n. 11, p. 417 – 423, 2000. ISSN 1364-6613. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661300015382>>. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 60.
- BADDELEY, A. D.; HITCH, G. Working memory. In: BOWER, G. H. (Ed.). Academic Press, 1974, (Psychology of Learning and Motivation, v. 8). p. 47 – 89. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604521>>. Citado na página 59.
- BAERT, A. L.; SARTOR, K.; YOUKER, J. E. **Functional MRI**. [S.l.]: Springer, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 22, 46, 47, 49 e 84.
- BAKKER, R.; TIESINGA, P.; KÖTTER, R. The scalable brain atlas: instant web-based access to public brain atlases and related content. **Neuroinformatics**, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 113.
- BALCI, S. K. **Classification of Whole Brain fMRI Activation Patterns**. Dissertação (Mestrado) — Massachusetts Institute of Technology, 2008. Citado na página 21.
- BARTSCH, A. J.; HOMOLA, G.; BILLER, A.; SOLYMOSI, L.; BENDSZUS, M. Diagnostic functional mri: Illustrated clinical applications and decision-making. **JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING**, v. 23, p. 921–932, 2006. Citado na página 57.
- BERLINER, L. J. **Biological Magnetic Resonance V12**. [S.l.]: Plenum Press, 1993. Citado na página 47.
- BOE, S.; CASSIDY, R.; MCILROY, W.; GRAHAM, S. Single session motor learning demonstrated using a visuomotor task: Evidence from fmri and behavioural analysis. **Journal Neurosci Methods**, v. 209, n. 2, p. 308–19, 2012. Citado na página 80.
- BROOKS, S. J.; DAHLBERG, L. S.; SWENNE, I.; ARONSSON, M.; ZAREI, S.; LUNDBERG, L.; JACOBSSON, J. A.; RASK-ANDERSEN, M.; SALONEN-ROS, H.; ROSLING, A.; LARSSON, E.-M.; SCHIÖTH, H. B. Obsessive-compulsivity and working memory are associated with differential prefrontal cortex and insula activation in adolescents with a recent diagnosis of an eating disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 224, n. 3, p. 246 – 253, 2014. ISSN 0925-4927. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492714002534>>. Citado na página 60.
- BUXTON, R. **Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2002. Citado 4 vezes nas páginas 22, 47, 49 e 84.
- CALLAGHAN, P. T. **Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy**. [S.l.]: Clarendon Press, 1994. Citado na página 36.
- CATICA, N.; AMARAL, S. D.; RABBANI, S. R. Multigrid priors for fmri time series analysis. **Bayesian Inference and Maximum Entropy Methods In Science and Engineering**, v. 735, p. Boise State Univ, Edwin T Jaynes Int Ctr Bayesian Methods & Maximum Entropy; Ctr Interdisciplinary Plasma Sci, 2004. Citado na página 48.
- CATTANEO, Z.; VECCHI, T.; CORNOLDI, C.; MAMMARELLA, I. *et al.* Imagery and spatial processes in blindness and visual impairment. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 8, p. 1346 – 1360, 2008. ISSN 0149-7634. Special section: The European Workshop in Imagery and Cognition: Neurocognition and Visual Imagery. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763408000638>>. Citado na página 21.

CERVANTES, H.; JOUSSEPH, C. A. C.; RABBANI, S. R. Functional magnetic resonance imaging data analysis by autoregressive estimator. **Applied Magnetic Resonance**, v. 43, n. 3, p. 321–330, out. 2012. Citado na página 48.

CHAUVEAU, F.; LAUDEREAU, K.; LIBOUREL, P.; GERVASONI, D.; THOMASSON, J.; POLY, B.; PIERARD, C.; BERACOCHEA, D. Ciproxifan improves working memory through increased prefrontal cortex neural activity in sleep-restricted mice. **Neuropharmacology**, v. 85, p. 349 – 356, 2014. ISSN 0028-3908. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390814001531>>. Citado na página 60.

COFFEY, E. B.; BROUWER, A.-M.; ERP, J. B. van. Measuring workload using a combination of electroencephalography and near infrared spectroscopy. **Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting**, v. 56, n. 1, p. 1822–1826, 2012. Disponível em: <<http://pro.sagepub.com/content/56/1/1822.abstract>>. Citado na página 61.

COLLINS, D. L. **3D Model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data**. Tese (Doutorado) — Department of Biomedical Engineering McGill University, Montreal, Enschede, The Netherlands, 1994. Disponível em: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/users/louis/papers/phd_thesis/>. Acesso em: 31 jul. 2017. Citado na página 51.

COLLINS, D. L. **3D Model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data**. Dissertação (Mestrado) — McGill University, 1994. Citado na página 52.

CORBETTA, M.; MIEZIN, F.; DOBMEYER, S.; SHULMAN, G. L.; PETERSEN, S. Selective and divided attention during visual discrimination of shape, colour, and speed: Functional anatomy by positron emission tomography. **Journal of Neuroscience**, v. 11, p. 2382–2402, 08 1991. Citado na página 87.

DAI, X.; WANG, Y.-X. G. H. F.; ZHOU, F.-Q. W. Y. F. *et al.* Gender differences in brain regional homogeneity of healthy subjects after normal sleep and after sleep deprivation: a resting-state fmri study. **Sleep Med.**, Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, NanChang University, JiangXi 330006, China. daixjdoctor@126.com FAU - Gong, Hong-Han, v. 13, p. 720–727, 2012. Citado na página 22.

DALE, A. M.; FISCHL, B.; SERENO, M. I. Cortical surface-based analysis. i. segmentation and surface reconstruction. **Neuroimage**, v. 9, p. 179–194, 1999. Citado na página 48.

DIDOMENICO, A.; NUSSBAUM, M. A. Effects of different physical workload parameters on mental workload and performance. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v. 41, n. 3, p. 255 – 260, 2011. ISSN 0169-8141. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169814111000151>>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.

DUBIN, M. **Brodmann Areas**. 2017. Neuromorphometrics, Inc. Disponível em: <<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>>. Acesso em: 27 jul 2017. Citado na página 58.

DYKE, F. B.; LEIKER, A. M.; GRAND, K. F. *et al.* The efficacy of auditory probes in indexing cognitive workload is dependent on stimulus complexity. **International Journal of Psychophysiology**, v. 95, n. 1, p. 56 – 62, 2015. ISSN 0167-8760. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876014016705>>. Citado na página 22.

EGGEMEIER, F.; WILSON, G. **Performance-based and Subjective Assessment of Workload in Multi-task Environments**. [S.l.]: London: Taylor and Francis, 1991. Citado na página 22.

ERIKSSON, J.; VOGEL, E.; LANSNER, A.; BERGSTRÖM, F.; NYBERG, L. Neurocognitive architecture of working memory. **Neuron**, v. 88, n. 1, p. 33 – 46, 2015. ISSN 0896-6273. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627315007771>>. Citado na página 80.

FOROUGH, C. K.; MALIHI, P.; BOEHM-DAVIS, D. A. Working memory capacity and errors following interruptions. **Journal of Applied Research in Memory and Cognition**, p. – , 2016. ISSN 2211-3681. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211368116300742>>. Citado na página 60.

FRISTON, K.; ASHBURNER, J.; KIEBEL, S. *et al.* Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images. **Statistical Parametric Mapping: the Analysis of Functional Brain Images**, p. 1–680, 2007. Citado na página 48.

FRISTON, K.; FRITH, C.; FRACKOWIAK, R.; TURNER, R. Characterizing dynamic brain responses with fmri: A multivariate approach. **NeuroImage**, v. 2, p. 166–172, 1995. Citado na página 49.

GALY, E.; CARIOU, M.; MELAN, C. What is the relationship between mental workload factors and cognitive load types? **International Journal of Psychophysiology**, v. 83, n. 3, p. 269 – 275, 2012. ISSN 0167-8760. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016787601100300X>>. Citado na página 22.

GEVA, S.; COOPER, J. M.; GADIAN, D. G.; MISHKIN, M.; VARGHA-KHADEM, F. Impairment on a self-ordered working memory task in patients with early-acquired hippocampal atrophy. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 20, p. 12 – 22, 2016. ISSN 1878-9293. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878929315300323>>. Citado na página 60.

GILBERTO, N.; BRITO, S.; LINDA, S.; BRITO, J.; FRANCISCO, J.; PAUMGARTTEN, F.; MAURO, F. Lateral preferences in brazilian adults an analysis with the edinburgh inventory. **Cortex**, v. 25, n. 3, p. 403 – 415, 1989. ISSN 0010-9452. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945289800541>>. Citado na página 74.

GROUP, F. M. **Statistical Parametric Mapping**. www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm. Online, acessado 24/7/2015. Citado na página 73.

HANNULA, H.; NEUVONEN, T.; SAVOLAINEN, P.; HILTUNEN, J.; MA, Y.-Y.; ANTILA, H.; SALONEN, O.; CARLSON, S.; PERTOVAARA, A. Increasing top-down suppression from prefrontal cortex facilitates tactile working memory. **NeuroImage**, v. 49, n. 1, p. 1091 – 1098, 2010. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909008155>>. Citado na página 60.

HENSON, R.; RUGG, M. D.; FRISTON, K. J. The choice of basis functions in event-related fmri. **NeuroImage**, v. 13, n. 6 Supplement, p. 149, 2001. Citado na página 53.

HILL, S. G.; IAVECCHIA, H. P.; BITTNER JR., A. C.; BYERS, J. C.; ZAKLAD, A. L.; CHRIST, R. E. Comparison of four subjective workload rating scales. **Hum. Factors**, Human Factors & Ergonomics Society, Inc., Santa Monica, CA, USA, v. 34, n. 4, p. 429–439, ago. 1992.

ISSN 0018-7208. Disponível em: <<http://dl.acm.org/citation.cfm?id=141691.141697>>. Citado na página 61.

III, W. W. W.; VIOLA, P.; ATSUMI, H.; NAKAJIMA, S.; KIKINIS, R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. **Medical Image Analysis**, v. 1, n. 1, p. 35 – 51, 1996. ISSN 1361-8415. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841501800049>>. Citado na página 51.

INFANTI, E.; HICKEY, C.; TURATTO, M. Reward associations impact both iconic and visual working memory. **Vision Research**, v. 107, p. 22 – 29, 2015. ISSN 0042-6989. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042698914002971>>. Citado na página 60.

JAEGGI, S. M.; SEEWER, R.; NIRKKO, A. C.; ECKSTEIN, D.; SCHROTH, G.; GRONER, R.; GUTBROD, K. Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. **NeuroImage**, v. 19, n. 2, p. 210 – 225, 2003. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811903000983>>. Citado na página 80.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Principles of Neural Science**. [S.l.]: McGraw-Hill Education, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 77 e 80.

KARY, A.; TAYLOR, R.; DONKIN, C. Using bayes factors to test the predictions of models: A case study in visual working memory. **Journal of Mathematical Psychology**, v. 72, p. 210 – 219, 2016. ISSN 0022-2496. Bayes Factors for Testing Hypotheses in Psychological Research: Practical Relevance and New Developments. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022249615000486>>. Citado na página 60.

LINARES, R.; BAJO, M. T.; PELEGRINA, S. Age-related differences in working memory updating components. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 147, p. 39 – 52, 2016. ISSN 0022-0965. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022096516000448>>. Citado na página 60.

MANSFIELD, P. Biological and medical imaging by nmr. n. 1090-7807, p. –, 1978. Citado na página 44.

MEHTA, R.; PARASURAMAN, R. Neuroergonomics: a review of applications to physical and cognitive work. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, p. 889, 2013. ISSN 1662-5161. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00889>>. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 46.

MEMORY & Learning. **NeuroImage**, v. 22, Supplement 1, p. e589 – e780, 2004. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905700148>>. Citado na página 61.

MITCHELL, R. R.; CONSTANTINIDIS, C. Role of prefrontal persistent activity in working memory. **Front Syst Neurosci**, v. 181, n. 9, p. 33 – 46, 2015. ISSN 0896-6273. Citado na página 80.

MUTH, E.; ROSOPA, P. J. M. J. F.; SALLEY, J. N. R. P. F. *et al.* Respiratory sinus arrhythmia as a measure of cognitive workload. Department of Psychology, Clemson University, Clemson, SC 29634-1355, USA. muth@clemson.edu FAU - Moss, Jason D, n. 0167-8760, p. –. Citado na página 22.

- NEUROMORPHOMETRICS, I. **Como customizar o abnTeX2**. 2017. Neuromorphometrics, Inc. Disponível em: <<http://www.neuromorphometrics.com/>>. Acesso em: 27 jul 2017. Citado 4 vezes nas páginas 13, 17, 58 e 113.
- OWEN, A. M.; MCMILLAN, K. M.; LAIRD, A. R.; BULLMORE, E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. **Human Brain Mapping**, v. 25, n. 1, p. 46 – 59, 2005. ISSN 1097-0193. Citado na página 80.
- PAULING, L.; CORYELL, C. D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 4, p. 210–216, 1936. ISSN 22. Citado na página 47.
- PEIRCE, J. W. Psychopy—psychophysics software in python. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 162, n. 1–2, p. 8 – 13, 2007. ISSN 0165-0270. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027006005772>>. Citado na página 73.
- POLDRACK, R. **Cognitive Atlas**. 2016. Citado na página 67.
- PRICHARD, J. S.; BIZO, L.; STRATFORD, R. Evaluating the effects of team-skills training on subjective workload. **Learning and Instruction**, v. 21, n. 3, p. 429 – 440, 2011. ISSN 0959-4752. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959475210000472>>. Citado na página 22.
- RAGLAND, D. J.; TURETSKY, B. I.; GUR, R. C.; GUNNING-DIXON, F.; TURNER, T.; SCHROEDER, L.; CHAN, R.; GUR, R. E. Working memory for complex figures: An fmri comparison of letter and fractal n-back tasks. **Neuropsychology**, v. 16, n. 3, p. 370 – 379, 2009. ISSN 0894-4105. Citado na página 80.
- RASKIN, J. **The Humane Interface: New Directions for Designing Interactive Systems**. [S.l.]: Addison-Wesley Professional, 2000. Citado na página 62.
- REICH, H. J. **Relaxation in NMR Spectroscopy**. <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/08-tech-01-relax.htm>. Online, acessado 24/7/2017. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 31.
- ROLFE, J. Ergonomics and air safety. **Applied Ergonomics**, v. 3, n. 2, p. 75 – 81, 1972. ISSN 0003-6870. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003687072900567>>. Citado na página 62.
- ROLFE, J.; LINDSAY, S. Flight deck environment and pilot workload: Biological measures of workload. **Applied Ergonomics**, v. 4, n. 4, p. 199 – 206, 1973. ISSN 0003-6870. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003687073902159>>. Citado na página 62.
- RYU, K.; MYUNG, R. Evaluation of mental workload with a combined measure based on physiological indices during a dual task of tracking and mental arithmetic. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v. 35, n. 11, p. 991 – 1009, 2005. ISSN 0169-8141. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169814105000806>>. Citado na página 22.
- SALMON, E.; COLLETTE, F.; MAQUET, P. Regional brain activity during working memory tasks. **Brain**, v. 119, p. 1617 – 1625, 10 1996. Citado na página 87.
- SANTOS, R. O. dos. **Estrutura e Funções do Córtex Cerebral**. Dissertação (Mestrado) — Centro Universitário de Brasília, 2002. Citado na página 21.

SCHWARZE, A.; EHRENPFOEDT, I.; EGGERT, F. Workload of younger and elderly drivers in different infrastructural situations. **Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour**, v. 26, Part A, p. 102 – 115, 2014. ISSN 1369-8478. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369847814001077>>. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 62.

SEBER, F. **Multivariate Observations**. [S.l.]: John Wiley Sons, Inc., 1984. Citado na página 86.

SLICHTER, C. P. **Principles of Magnetic Resonance**. [S.l.]: Springer, 1980. Citado na página 28.

SMITH, S. M.; JENKINSON, M.; WOOLRICH, M. W. *et al.* Advances in functional and structural mr image analysis and implementation as fsl. **Neuroimage**, v. 23, p. 208–219, 2004. Citado na página 48.

STASI, L. D.; CANAS, J. J. A. A. F.; JJ, C. Main sequence: an index for detecting mental workload variation in complex tasks. Cognitive Ergonomics Group, Department of Experimental Psychology, University of Granada, Granada 18071, Spain. distasi@ugr.es FAU - Antoli, Adoracion, n. 0003-6870, p. –. Citado na página 22.

SZUMOWSKA, E.; KOSSOWSKA, M. Need for closure and multitasking performance: The role of shifting ability. **Personality and Individual Differences**, v. 96, p. 12 – 17, 2016. ISSN 0191-8869. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0191886916301106>>. Citado na página 60.

TALAIRACH, J.; SZIKLA, G. **Atlas of stereotactic anatomy of the telencephalon**. [S.l.]: Paris: Masson, 1967. Citado na página 51.

TIAN, L.; REN, J.; ZANG, Y. Regional homogeneity of resting state fmri signals predicts stop signal task performance. **NeuroImage**, v. 60, n. 1, p. 539 – 544, 2012. ISSN 1053-8119. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911014030>>. Citado na página 22.

WIEBE, E. N.; ROBERTS, E.; BEHREND, T. S. An examination of two mental workload measurement approaches to understanding multimedia learning. **Computers in Human Behavior**, v. 26, n. 3, p. 474 – 481, 2010. ISSN 0747-5632. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0747563209001976>>. Citado na página 22.

WIERWILLE, W. W. Physiological measures of aircrew mental workload. **Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society**, v. 21, n. 5, p. 575–593, 1979. Disponível em: <<http://hfs.sagepub.com/content/21/5/575.abstract>>. Citado na página 61.

WILLIGES, R. C.; WIERWILLE, W. W. Behavioral measures of aircrew mental workload. **Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society**, v. 21, n. 5, p. 549–574, 1979. Disponível em: <<http://hfs.sagepub.com/content/21/5/549.abstract>>. Citado na página 61.

WILLIS, S.; GOLDBART, J.; STANSFIELD, J. The strengths and weaknesses in verbal short-term memory and visual working memory in children with hearing impairment and additional language learning difficulties. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 7, p. 1107 – 1114, 2014. ISSN 0165-5876. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587614002377>>. Citado na página 60.

WILSON, E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. **Journal of the American Statistical Association**, v. 22, p. 209–212, 1927. Citado na página 76.

ZANDARA, M.; GARCIA-LLUCH, M.; PULOPULOS, M.; HIDALGO, V.; VILLADA, C.; SALVADOR, A. Acute stress and working memory: The role of sex and cognitive stress appraisal. **Physiology & Behavior**, v. 164, Part A, p. 336 – 344, 2016. ISSN 0031-9384. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938416304267>. Citado na página 60.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O termo de consentimento livre e esclarecido é uma descrição breve e em termos simples das condições em que cada voluntário é submetido, somado a um esclarecimento sobre o exercício realizado e os limites de sua contribuição. Cada voluntário preenche e assina duas vias, uma para controle do pesquisador e uma para si próprio. Segue uma cópia deste documento.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DADOS DA PESQUISA

- Título da pesquisa – Investigação Sobre Memória de Trabalho Usando Ressonância Magnética Funcional
- Pesquisador principal – Dr. Cláudio Campi de Castro
- Pesquisador executante – Felipe Macedo Kopel
- Departamento/Instituto – Coordenação Técnica de Diagnóstico por Imagem
- De acordo com a resolução 466/2012 os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa

Convite à Participação

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar da pesquisa "Investigação Sobre a Memória de Trabalho Usando Ressonância Magnética Funcional", cujo objetivo é entender a resposta do cérebro sob estímulos de memória em diferentes dificuldades, expandindo o conhecimento existente sobre controle de memória e comportamento.

Procedimentos

Serão realizados testes de memorização e manipulação de informação em curtas escalas de tempo (poucos segundos) e em diferentes dificuldades, contabilizando os acertos e erros das respostas. Todo o procedimento da tarefa serão retomados e demonstrados em detalhes antes do teste. Duas tarefas serão realizadas, descritas a seguir.

Rúbrica do pesquisador:

Rúbrica do participante ou responsável legal:

2-back (Memória)

A primeira tarefa a ser realizada é denominada 2-back (segundo elemento anterior). Os estímulos serão enviados visualmente por uma tela de computador e sua resposta será recebida através de um sensor que estará em sua mão dominante. Nesta tarefa, as letras "a", "b", "c" e "d" serão apresentadas uma por vez e em ordem aleatória. Você será solicitado a pressionar o sensor sempre que a letra apresentada for idêntica à antepenúltima, não apertando o sensor caso contrário. Segue uma ilustração para melhor compreensão da tarefa.

Lembre-se, em todos os eventos aperte o dispositivo apenas quando a letra apresentada for idêntica à antepenúltima, mas não aperte o dispositivo quando forem diferentes. Desta forma, sempre será necessário que o elemento atual, o penúltimo e o antepenúltimo apresentados sejam memorizados.

Rúbrica do pesquisador:

Rúbrica do participante ou responsável legal:

0-back (Controle)

A segunda tarefa a ser realizada é denominada 0-back (próprio elemento). Os estímulos serão enviados e as respostas recebidas pelo mesmo equipamento, entretanto você será instruído a apertar o dispositivo em sua mão apenas quando a letra “c” for apresentada, sem a necessidade de memorizar os estímulos anteriores. Segue uma ilustração para melhor compreensão da tarefa

Durante a tarefa, sua atividade cerebral será monitorada por meio de um equipamento de imagem por ressonância magnética. Um sensor em sua mão captará suas respostas quando for apertado e um conjunto de espelhos lhe permitirá visualizar a tela de computador enquanto você se mantém deitado em decúbito dorsal no interior do equipamento por aproximadamente trinta (30) minutos.

Rúbrica do pesquisador:

Rúbrica do participante ou responsável legal:

Avisos

Na preparação e posicionamento no interior do equipamento, verifique com atenção se está em posição confortável, em especial sua cabeça, para que não seja necessário reposicionar-se durante o experimento.

Durante o procedimento, evite falar e movimentar o corpo, principalmente movimentos na cabeça. Caso sinta náusea, enjoo ou desconforto, o canal de comunicação com equipe de pesquisadores e enfermeiras estará sempre ligado e o experimento será interrompido.

Após o experimento, instruiremos você a aguardar que a equipe lhe auxilie na saída do equipamento.

Riscos

Nenhum risco é conhecido em um procedimento de imagem por ressonância magnética nuclear. O procedimento não utiliza radiação ionizante e, neste experimento, não há administração de químicos ou contrastes artificiais. A tarefa aplicada tem extensão de aproximadamente meia hora e exige ausência de movimentos dentro de um tubo, podendo causar desconforto. A fim de minimizar estes desconfortos, o ambiente tem ventilação e temperatura controlada e espumas, travesseiros e cobertas são disponibilizados. Adicionalmente, para minimizar o ruído sonoro causado pela máquina e permitir a comunicação com a equipe, fones de ouvido serão utilizados.

Benefícios

Sua participação é voluntária e não receberá nenhuma retribuição.

Rúbrica do pesquisador:

Rúbrica do participante ou responsável legal:

Esclarecimentos

Todas as informações serão armazenadas pelo pesquisador responsável e em nenhum caso serão reveladas identidades ou informações pessoais deste documento para indivíduos fora desta equipe de pesquisa. Você tem garantia de sigilo e pode retirar seu consentimento a qualquer momento durante o desenvolvimento do estudo, sem prejuízo. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O investigador executante é o Felipe Macedo Kopel, que pode ser encontrado no endereço Travessa R, Rua do Matão, 187 - Cidade Universitária/SP. Telefone(s) (11) 9-9653-4669, e-mail: fekopel@usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Por um período de cinco anos após finalização ou interrupção da pesquisa, os dados e documentos envolvidos estarão disponíveis para consulta e a equipe estará à disposição para esclarecimentos.

Garantias

Este documento foi elaborado em duas vias de igual teor e após assinatura e rubrica do senhor(a) e pesquisador, uma via lhe será entregue. A equipe desta pesquisa garante ao participante de pesquisa e seu(s) acompanhantes(s) o ressarcimento de despesas, tais como transporte e alimentação. Tais despesas serão cobertas pela reserva de financiamento desta pesquisa.

Declaração

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Investigação Sobre Memória de Trabalho Usando Ressonância Magnética Funcional”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Cláudio Campi de Castro) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Felipe Macedo Kopel) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do Participante/Representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº
APTO: BAIRRO:
CIDADE CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO: BAIRRO:
CIDADE: CEP:
TELEFONE: DDD (.....).....

Rúbrica do pesquisador:

Rúbrica do participante ou responsável legal:

INDEXAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS CEREBRAIS

Nos métodos de neuroimagem em geral, o tamanho de um voxel é menor que o tamanho das estruturas anatômicas cerebrais. Para que seja possível entender a organização cerebral e a distribuição espacial de suas estruturas, faz-se necessário abordar o posicionamento da anatomia adequadamente. As medidas cerebrais realizadas pelo mapa Neuromorphometrics (BAKKER; TIESINGA; KÖTTER, 2015) etiquetam cada posição da imagem com um identificador anatômico, como identificado na tabela 3. Neste trabalho, esta indexação implementa informações de ordem anatômica agregando as informações contidas nos voxels, reduzindo a dimensionalidade dos dados de $\approx 10^5$ voxels na imagem padrão MNI para $\approx 10^2$ estruturas anatômicas do mapa Neuromorphometrics.

Tabela 3 – Tabela de indexação de estruturas anatômicas cerebrais humanas. As colunas incluem a indexação utilizada para organização neste trabalho (Índice-tese), a indexação do mapa neurologico Neuromorphometrics (NEUROMORPHOMETRICS, 2017) e a respectiva nomenclatura da estrutura anatômica.

Índice-tese	Índice-Neuromorphometrics	Nomenclatura anatômica
1	4	3rd Ventricle
2	11	4th Ventricle
3	23	Right Accumbens Area
4	30	Left Accumbens Area
5	31	Right Amygdala
6	32	Left Amygdala
7	35	Brain Stem
8	36	Right Caudate
9	37	Left Caudate
10	38	Right Cerebellum Exterior
11	39	Left Cerebellum Exterior

12	40	Right Cerebellum White Matter
13	41	Left Cerebellum White Matter
14	44	Right Cerebral White Matter
15	45	Left Cerebral White Matter
16	46	CSF
17	47	Right Hippocampus
18	48	Left Hippocampus
19	49	Right Inf Lat Vent
20	50	Left Inf Lat Vent
21	51	Right Lateral Ventricle
22	52	Left Lateral Ventricle
23	55	Right Pallidum
24	56	Left Pallidum
25	57	Right Putamen
26	58	Left Putamen
27	59	Right Thalamus Proper
28	60	Left Thalamus Proper
29	61	Right Ventral DC
30	62	Left Ventral DC
31	63	Right vessel
32	64	Left vessel
33	69	Optic Chiasm
34	71	Cerebellar Vermal Lobules I-V
35	72	Cerebellar Vermal Lobules VI-VII
36	73	Cerebellar Vermal Lobules VIII-X
37	75	Left Basal Forebrain
38	76	Right Basal Forebrain
39	100	Right ACgG anterior cingulate gyrus
40	101	Left ACgG anterior cingulate gyrus
41	102	Right AIns anterior insula
42	103	Left AIns anterior insula
43	104	Right AOrG anterior orbital gyrus
44	105	Left AOrG anterior orbital gyrus
45	106	Right AnG angular gyrus
46	107	Left AnG angular gyrus
47	108	Right Calc calcarine cortex
48	109	Left Calc calcarine cortex
49	112	Right CO central operculum
50	113	Left CO central operculum

51	114	Right Cun cuneus
52	115	Left Cun cuneus
53	116	Right Ent entorhinal area
54	117	Left Ent entorhinal area
55	118	Right FO frontal operculum
56	119	Left FO frontal operculum
57	120	Right FRP frontal pole
58	121	Left FRP frontal pole
59	122	Right FuG fusiform gyrus
60	123	Left FuG fusiform gyrus
61	124	Right GRe gyrus rectus
62	125	Left GRe gyrus rectus
63	128	Right IOG inferior occipital gyrus
64	129	Left IOG inferior occipital gyrus
65	132	Right ITG inferior temporal gyrus
66	133	Left ITG inferior temporal gyrus
67	134	Right LiG lingual gyrus
68	135	Left LiG lingual gyrus
69	136	Right LOrG lateral orbital gyrus
70	137	Left LOrG lateral orbital gyrus
71	138	Right MCgG middle cingulate gyrus
72	139	Left MCgG middle cingulate gyrus
73	140	Right MFC medial frontal cortex
74	141	Left MFC medial frontal cortex
75	142	Right MFG middle frontal gyrus
76	143	Left MFG middle frontal gyrus
77	144	Right MOG middle occipital gyrus
78	145	Left MOG middle occipital gyrus
79	146	Right MOrG medial orbital gyrus
80	147	Left MOrG medial orbital gyrus
81	148	Right MPoG postcentral gyrus medial segment
82	149	Left MPoG postcentral gyrus medial segment
83	150	Right MPrG precentral gyrus medial segment
84	151	Left MPrG precentral gyrus medial segment
85	152	Right MSFG superior frontal gyrus medial segment
86	153	Left MSFG superior frontal gyrus medial segment
87	154	Right MTG middle temporal gyrus
88	155	Left MTG middle temporal gyrus
89	156	Right OCP occipital pole

90	157	Left OCP occipital pole
91	160	Right OFuG occipital fusiform gyrus
92	161	Left OFuG occipital fusiform gyrus
93	162	Right OpIFG opercular part of the inferior frontal gyrus
94	163	Left OpIFG opercular part of the inferior frontal gyrus
95	164	Right OrIFG orbital part of the inferior frontal gyrus
96	165	Left OrIFG orbital part of the inferior frontal gyrus
97	166	Right PCgG posterior cingulate gyrus
98	167	Left PCgG posterior cingulate gyrus
99	168	Right PCu precuneus
100	169	Left PCu precuneus
101	170	Right PHG parahippocampal gyrus
102	171	Left PHG parahippocampal gyrus
103	172	Right PIns posterior insula
104	173	Left PIns posterior insula
105	174	Right PO parietal operculum
106	175	Left PO parietal operculum
107	176	Right PoG postcentral gyrus
108	177	Left PoG postcentral gyrus
109	178	Right POrG posterior orbital gyrus
110	179	Left POrG posterior orbital gyrus
111	180	Right PP planum polare
112	181	Left PP planum polare
113	182	Right PrG precentral gyrus
114	183	Left PrG precentral gyrus
115	184	Right PT planum temporale
116	185	Left PT planum temporale
117	186	Right SCA subcallosal area
118	187	Left SCA subcallosal area
119	190	Right SFG superior frontal gyrus
120	191	Left SFG superior frontal gyrus
121	192	Right SMC supplementary motor cortex
122	193	Left SMC supplementary motor cortex
123	194	Right SMG supramarginal gyrus
124	195	Left SMG supramarginal gyrus
125	196	Right SOG superior occipital gyrus
126	197	Left SOG superior occipital gyrus
127	198	Right SPL superior parietal lobule
128	199	Left SPL superior parietal lobule

129	200	Right STG superior temporal gyrus
130	201	Left STG superior temporal gyrus
131	202	Right TMP temporal pole
132	203	Left TMP temporal pole
133	204	Right TrIFG triangular part of the inferior frontal gyrus
134	205	Left TrIFG triangular part of the inferior frontal gyrus
135	206	Right TTG transverse temporal gyrus
136	207	Left TTG transverse temporal gyrus