SUZAN IAKI

**Correlato neural associado à memória episódica verbal
após treino de estratégia semântica: investigação por
Ressonância Magnética funcional - RMf**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correia
Miotto

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Iaki, Suzan

**Correlato neural associado à memória episódica verbal após treino de
estratégia semântica : investigação por ressonância magnética funcional – RMf**
/ Suzan Iaki. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.
Orientadora: Eliane Correia Miotto.

Descritores: 1.RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 2.MEMÓRIA 3.COGNIÇÃO
4.CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

USP/FM/SBD-361/05

Dedicatória

*A meu pai que, durante a vida, me
conduziu a acreditar na importância da
formação e do desenvolvimento intelectual.*

Por sua dedicação integral.

*Por sua brilhante mente que continua
a me inspirar, como exemplo de
bravura e luta, pelo desejo de vencer
qualquer obstáculo.*

*Meu herói, pai, que falta você me faz.
in memoriam*

*A meus amados filhos, que partilham comigo
idéias e pensamentos.*

Ana Carina, minha carismática primogênita.

Pedro Augusto, o gênio dócil e curioso.

*A minha querida mãe, que sempre
me apóia e sonha comigo.*

Agradecimentos

Ao Dr. Edson Amaro Jr., pelo apoio técnico e suporte teórico fornecidos.

À Dra. Maria da Graça Martins, pela participação e dedicação na aquisição das imagens por RMf.

A Dra. Eliane Correia Miotto, pela confiança e orientação dispensadas.

Ao Antonio Cesário da Cruz, pela genialidade no desenvolvimento e execução de equipamentos utilizados neste estudo e por todo o suporte prestado.

Ao João Ricardo Sato, pelo auxílio com a estatística.

Aos voluntários deste estudo.

Ao Incor, Instituto do Coração, onde os exames de RM foram realizados.

Ao In-rad, Instituto de Radiologia e a todos seus funcionários.

A todos os colegas da Pós-graduação que compartilharam comigo momentos de angústia em busca do saber.

À FAPESP, que apoiou este trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (vancoiuver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviços de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F, Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras.....	x
Lista de tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
Glossário.....	xiii
Resumo.....	xiv
<i>Summary</i>	xv
I INTRODUÇÃO	1
1.1 Memória.....	2
1.2 Acessibilidade à consciência.....	4
1.3 Memória de Longo Prazo e Memória de Curto Prazo.....	5
1.4 Modelo de Tulving sobre a Memória Episódica.....	7
1.5 Modelo de Baddeley sobre a Memória de Trabalho.....	9
1.6 Ressonância Magnética funcional – RMf.....	14
1.7 Aspectos Neurofisiológicos e Neuroanatômicos da Memória.....	17
1.8 Envolvimentos do Córtex Pré-frontal na Memória.....	23
1.9 Córtex Pré-frontal, Funcionamento Executivo e Estratégia.....	27
1.10 Memória e Treino.....	31
II OBJETIVOS	37
III MÉTODOS	38
3.1 Casuística.....	39
3.2 Aspectos Éticos.....	41
3.3 Equipamentos.....	41
3.4 Procedimento.....	42
3.5 Análise Estatística das Imagens de RMf.....	47
3.6 Análise Estatística dos Testes Neuropsicológicos e dos Dados Comportamentais.....	51

IV RESULTADOS	52
4.1 Dados Comportamentais.....	53
4.2 Resultados dos Estudos-Piloto.....	58
4.3 Resultados dos dados de Imagem Adquiridos com RMf.....	60
V DISCUSSÃO	79
5.1 Ativação neural associada à memória episódica verbal com uso de estratégia semântica.....	80
5.2 Efeito do treino: Modificações no padrão de ativação neural após o treino, associadas à melhora no desempenho da evocação de palavras e do uso de estratégia.....	82
5.3 Investigação das ativações do córtex pré-frontal para as diversas seqüências estudadas.....	85
5.4 Ativação cerebelar.....	92
5.5 Limitações.....	93
5.6 Perspectivas Futuras.....	94
5.7 Principais contribuições.....	95
VI CONCLUSÕES	97
VII ANEXOS	99
VIII REFERÊNCIAS	110

Lista de figuras

Figura 1 –	resposta dos voluntários para a evocação de palavras. Do lado esquerdo as seqüências pré e do outro as seqüências pós-treino.....	53
Figura 2 –	resposta dos voluntários frente ao uso da estratégia organizacional semântica. Do lado esquerdo as seqüências pré e do outro as seqüências pós-treino.....	55
Figura 3 –	resposta total de todas dos voluntários para todas as seqüências pré e todas pós-treino no uso de estratégias.....	56
Figura 4 –	resposta total de todas dos voluntários para todas as seqüências pré e todas pós-treino para a evocação de palavras.....	56
Figura 5 –	Imagens da análise com Anovas de comparação entre as condições NR, RNE e RE; Pré e Pós-Treino, com quadro das ativações correspondentes ao lado de cada figura. Com ($P < 0.01$)	71
Figura 6 –	Imagens das correlações para a primeira seqüência entre as condições NR, RNE e RE.....	74
Figura 7 –	Imagens com os resultados das ativações para as correlações com os escores de agrupamento semântico.....	78

Lista de tabelas

Tabela 1 –	Relação dos casos estudados.....	39
Tabela 2:	Mostra como foi distribuída a apresentação da lista.....	45
Tabela 3 –	Resultados da comparação entre as seqüências pré com as pós-treino para os dados de evocação de palavras e do agrupamento semântico.....	57
Tabela 4 –	Ativações obtidas da correlação entre as condições para todas as seqüências.....	73
Tabela 5 –	Ativações obtidas da correlação entre as seqüências para todas as condições.....	77

Lista de abreviaturas

HERA	Assimetria Hemisférica da codificação e da evocação
BA	Área de Brodmann
BOLD	Nível de oxigenação sanguínea dependente
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron
RMf	Ressonância Magnética funcional
RE	Relacionadas Estruturadas
RNE	Relacionadas Não Estruturadas
NR	Não Relacionadas

Glossário

- **Ativação cerebral:** refere-se às respostas BOLD positivas, detectadas durante a execução do paradigma.
- **Aquisição de imagens:** processo pelo qual, foram obtidas as imagens de RM.
- **Condição:** refere-se aos grupos estudados, que foram definidos em relação à apresentação das listas de palavras; RE, RNE, NR ou controle em que na qual foi visualizada uma cruz (+).
- **Fase:** período no qual houve aplacação das tarefas de codificação, evocação, antes e depois do treino.
- **Paradigma:** refere-se ao processo experimental no qual houve um conjunto de tarefas executadas pelos voluntários e controladas pelo experimentador, associadas ao exame de RMf.
- **Pré-treino:** sessão de aplicação do paradigma antes do treino.
- **Pós-treino:** sessão de aplicação do paradigma depois do treino.
- **Seqüência:** refere-se a cada uma das séries temporais de execução do paradigma associadas à aquisição de imagens por RMf.
- **Voxel:** elemento volumétrico de unidade espacial tridimensional, no qual o sinal de RM é medido.

Resumo

A participação do córtex pré-frontal na memória episódica verbal e seu envolvimento na estratégia organizacional semântica têm sido demonstrados em vários estudos de neuroimagem funcional. Entretanto nenhum estudo anterior investigou os efeitos do treino cognitivo com uso de estratégia semântica sobre a circuitaria neural. No presente estudo Investigou-se a codificação da memória episódica verbal, por meio de ressonância magnética funcional (RMf). Quinze voluntários viram listas de palavras apresentadas em três condições de organização semântica: 1) RE relacionada estruturada, 2) RNE relacionada não estruturada e 3) NR não relacionada, antes e após trinta minutos de treino com uso de estratégia organizacional semântica. O principal objetivo foi verificar os efeitos do treino no padrão de ativação neural. Observou-se a participação de uma ampla rede de estruturas cerebrais. O giro frontal inferior e o córtex frontal ventrolateral foram mais ativados após o treino. O córtex pré-frontal dorsolateral e o órbito-frontal foram ativados nas condições RNE e RE antes do treino, as quais permitiram a manipulação e o uso organizacional da estratégia semântica. Os resultados sugerem que: 1) a ativação do giro frontal inferior BA 45 e do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 após o treino pode estar associada ao melhor desempenho da memória episódica verbal. 2) o córtex órbito-frontal BA 11 esteja possivelmente envolvido na mobilização de estratégias e o córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 e 9 na manutenção e uso da estratégia mais eficiente.

Summary

The participation of prefrontal cortex in episodic verbal memory and its involvement in organizational semantic strategy has been demonstrated in several studies of functional neuroimage. However any previous study investigated the effects of cognitive training with semantic organizational strategy use under neural circuitry. At the present study verbal episodic memory encoding were investigated, through functional magnetic resonance (fMRI). Words lists were visually presented to fifteen volunteers in three organizational semantic conditions: 1) RS related structured, 2) RNS related unstructured e 3) UR unrelated, before and after thirty minutes in organizational semantic strategy training. The main objective was to verify the effects of training on neural activation circuitry. The participation of an active broad structure cerebral network was observed. After training the inferior frontal gyrus and the ventrolateral prefrontal cortex were mainly activated. The dorsolateral prefrontal cortex and o orbitofrontal cortex were activated in RNS and RS conditions before training; witch enabled the application and manipulation of semantic organizational strategy. This result suggest: 1) better performance on retrieval and strategy uses after training might be associated to modification of neural activation pattern, and 2) orbitofrontal cortex BA 11 possibly is involved in strategies mobilization, and dorsolateral prefrontal cortex BA 46 e 9 in the uses and maintenance the most efficient strategy.

1. INTRODUÇÃO

Métodos de neuroimagem, tais como PET (Tomografia por Emissão de Póstron) e RMf (Ressonância Magnética funcional), oferecem uma oportunidade única para estudar a neurobiologia da memória humana e explorar a atividade neural ao longo de todo o cérebro, em diversos comportamentos e durante a execução de diferentes tarefas cognitivas. A neuroimagem funcional representa hoje um grande avanço para se examinar a dinâmica natural da memória humana normal, sua rede neural e como ela é modulada.

1.1 Memória

Recentemente dois conceitos foram desenvolvidos baseados nos resultados de pesquisas sobre a memória, são eles:

- 1) A memória representa a consequência do processo de codificação¹, armazenamento² e evocação³.
- 2) Existem diferentes formas dissociáveis de memória ou múltiplos sistemas.

A memória é composta de sistemas separados, portanto não é uma entidade única.

¹ Encoding, em inglês, tem sido traduzido na literatura em português como: codificação. E esta será adotado neste estudo.

² Storage, em inglês foi traduzido como armazenamento.

³ Retrieval, em inglês foi traduzido como evocação.

Taxonomia da Memória

Modelo de memória baseado em Tulving (1980)

Sherry e Schacter (1987), previamente definiram os termos: sistema de memória e múltiplos sistemas, como a interação entre aquisição, retenção e mecanismos de evocação diferenciados por um princípio. Múltiplos sistemas de memória referem-se à idéia de dois ou mais sistemas fundamentalmente caracterizados por diferentes regras de operação.

1.2 Acessibilidade à consciência

A memória é freqüentemente descrita em termos de sua acessibilidade à consciência. A memória declarativa ou explícita tem acesso à consciência (Yancey e Phelps, 2001; Kandel, 2001). Por outro lado, a memória implícita ou procedural não o tem, e é a pura expressão da aprendizagem sem que necessariamente a pessoa lembre como, quando ou onde a aprendizagem ocorreu. A memória explícita refere-se à consciência que uma pessoa tem sobre suas experiências pessoais e designa a expressão da informação estocada com a consciência de sua aquisição, coordenada no tempo e no espaço.

A memória implícita decorre de tipos de respostas aprendidas, tais como: respostas condicionadas, habilidades motoras e o *priming*. A explícita refere-se à memória para fatos e eventos (Squire *et al.*, 1992), e pode ocorrer após uma única experiência. O conhecimento explícito é flexível e pode ser prontamente aplicado a um contexto novo.

1.3 Memória de Longo Prazo e Memória de Curto Prazo

1.3.1 Memória de Curto Prazo

A memória explícita é dividida em curto prazo e longo prazo. A de curto prazo é a memória imediata, que consiste em lembranças imediatas de pequenas porções de material verbal ou espacial, e funciona independente e

paralelamente à memória de longo prazo. A memória imediata constitui o *span* atencional que, em pessoas saudáveis, abrange aproximadamente sete itens de informação, (com variação de mais ou menos dois), e pode ser testada a partir da repetição de uma sequência de números.

1.3.2 Memória de Longo Prazo

A memória de longo prazo é subdividida em explícita ou implícita.

1.3.2.1 Memória Explícita ou Declarativa

A memória explícita de longo prazo, por sua vez, subdivide-se em dois tipos: memória semântica e memória episódica.

1.3.2.2 Memória Episódica e Memória Semântica

A memória explícita de longo prazo, por sua vez, subdivide-se em dois tipos: memória semântica e memória episódica. A memória semântica relaciona-se a fatos, conceitos e vocabulários sem contexto ou tempo específicos. Torna possível a aquisição e a retenção de informações factuais em ampla escala, para o conhecimento geral do mundo. O conhecimento semântico fornece à pessoa o material necessário para o pensamento.

A memória episódica advém de experiências pessoalmente vividas, de episódios ou eventos com tempo e contexto específicos (Maguire e Mummery, 1999). Permite que a pessoa relembre suas experiências passadas, por eventos vividos que podem se encaixar num conjunto de

outras experiências ocorridas num tempo subjetivo. O aspecto mais especial da memória episódica é o tipo de consciência que caracteriza os acontecimentos lembrados do passado. Esta consciência é única e inequivocamente diferente de outros tipos de consciência que acompanham as experiências perceptuais, a imaginação, os sonhos, a solução de problemas e a evocação de informações advindas da memória semântica (Tulving, 1983; Tulving, 2001; Wheeler *et al.*, 1997; Hodges, 1996).

Tanto o conhecimento semântico, quanto o episódico são resultado de um dos tipos relacionados de processamento: a codificação, a consolidação, o armazenamento, e a evocação; a memória se dá por estágios. A codificação e a consolidação são freqüentemente separadas, sob a suposição de que o processo de consolidação sucede e conduz a um tipo mais profundo de codificação (Markowitsch, 2000). Entretanto nem todos os autores neste campo, concordam com esta visão, e consideram apenas a codificação, o armazenamento e a evocação (Tulving, 1994; Wheeler *et al.*, 1997; Hodges, 1996). Cemark (1997), por exemplo, considera a consolidação uma parte da codificação, principalmente porque não existem fortes evidências para um envolvimento diferencial de estruturas límbicas em ambos os processos. A extensão e a natureza da codificação de informações novas adquiridas são criticamente importantes para a determinação de como o material aprendido será posteriormente lembrado.

Durante a tarefa de recordar, usa-se uma variedade de estratégias, que inclui comparações, inferências e suposições, para gerar uma memória consistente e coerente (Kandel *et al.*, 2000).

1.4 Modelo de Tulving sobre a Memória Episódica

O conceito de memória episódica foi inicialmente proposto por Tulving, em 1972, que a definiu em função de materiais e tarefas. Atualmente o conceito foi revisto e elaborado em termos dos três componentes centrais que tornam possível a viagem mental no tempo: *self*, tempo subjetivamente percebido, e consciência autonoética (Tulving, 2002).

A **consciência autonoética** refere-se ao autoconhecimento e é um termo usado por alguns psicólogos como a consciência sobre o conhecimento pessoal do passado, presente e futuro. Tulving a define como a capacidade que permite a representação mental das próprias experiências a partir de um tempo subjetivo. Em resumo, fornece às pessoas a possibilidade de apreender suas experiências subjetivas ao longo do tempo e perceber o momento presente, tanto como continuação de seu passado, quanto como um prelúdio de seu futuro (Wheeler *et al.*, 1997).

De acordo com Tulving (2002), a importância da Memória Episódica reside na junção destes três conceitos:

- 1) É um sistema hipotético.
 - 2) Não é um tipo específico de tarefa ou teste.
 - 3) De acordo com a teoria episódica, são poucas as tarefas de memória usadas em laboratório ou na clínica que envolvem um sistema único de memória.
-

- 4) Em termos de sistemas de memória, todas as tarefas são "multiplamente determinadas" (Wheeler *et al.*, 1997).

A Memória Episódica é um sistema cognitivo (mente/cérebro), que capacita a lembrança de experiências passadas de forma diferente de todos os outros tipos de memória. É o único que permite às pessoas reviverem conscientemente as experiências passadas. E é considerado um dos maiores sistemas de memória (Schacter e Tulving, 1994).

Logo que um evento ocorre e é vivenciado por uma pessoa (cognitivamente saudável), traços de memória são registrados representando este evento; a seguir, o passado se desvanece e é alocado no presente. Os traços de memória continuam a existir e o evento pode ser lembrado. Em síntese, é desta maneira que tem sido compreendido o funcionamento da memória humana (Tulving, 2002).

A memória episódica é processada por uma rede amplamente distribuída de regiões corticais e subcorticais do cérebro, a qual sobrepõe e amplia a rede neural que serve a outros sistemas de memória.

Os sistemas de memória são estruturas organizadas, com um número maior de componentes básicos de operação, num conjunto que consiste em um substrato neural e seu correlato comportamental ou cognitivo.

1.5 Modelo de Baddeley sobre a Memória de Trabalho

O modelo da memória de trabalho ou operacional⁴ proposto por Baddeley foi desenvolvido para definir o tipo de processo mental que pode ocorrer quando a informação cognitiva é retida por períodos de segundos a minutos. O conteúdo pode se originar a partir de informações sensoriais da memória, como proposto inicialmente por Atkinson e Shiffrin (1968), e também pode ser evocado pela memória de longo prazo. Baddeley e Hitch (1974) afirmaram que um sistema unitário seria insuficiente para explicar a memória de trabalho e construíram um modelo inicialmente tripartido ao qual, recentemente, foi introduzido o quarto componente (Baddeley, 2000). Neste modelo há o pressuposto de que um sistema de capacidade limitada armazene temporariamente as informações e deste modo dê suporte aos processos cognitivos humanos. O modelo contém um mecanismo central executivo, que controla dois outros sistemas subordinados: 1) a alça fonológica de codificação verbal; 2) o esboço vísuo-espacial⁵ de codificação visual e 3) o registro⁶ episódico, ligando as informações dos dois subsistemas aos da memória de longo prazo que, por sua vez, faz a interface com a memória episódica.

A alça fonológica consiste em duas partes: uma participa da codificação de traços de memória por poucos segundos e a outra envolve um processo repetitivo articulatório que participa, na aprendizagem

⁴ *Working Memory* é o termo em inglês, atualmente em português alguns autores utilizam o termo memória de trabalho ou memória operacional, no lugar de *working memory*. Neste estudo a tradução de memória de trabalho, será adotada deste ponto em diante.

⁵ *Sketchpad* do original em inglês, também traduzido na literatura por bloco de notas.

⁶ *Buffer* do original

subvocal, de itens a serem evocados pela memória de curto prazo. A evocação e a articulação desta alça são utilizadas pelo sistema para relembrar traços da memória fonológica, que armazena temporariamente palavras faladas e sons significativos. O *span* da memória de trabalho é limitado pelo montante de material que pode ser articulado antes de o primeiro item se desvanecer no armazenamento. O comprimento da palavra e a similaridade entre os itens influenciam altamente o desempenho em testes de memória de trabalho verbal.

O Esboço Víscuo-Espacial é um mecanismo de capacidade limitada, baseado na representação de curto prazo, que funciona paralelamente à alça fonológica e permite o armazenamento de informações tanto visuais, quanto víscuo-espaciais. Evidências deste sistema vieram da dissociação entre o armazenamento verbal e o espacial e mostram que as informações áudio-verbais e víscuo-espaciais são separadas e independentes.

O central executivo é um mecanismo que comanda a interação dos dois subsistemas com a memória de longo prazo. Ele coordena os processos na memória de trabalho e controla a ação. Norman e Shallice (1986) o definem como um sistema supervisor atencional, que coordena e planeja a atividade e é responsável pela seleção de estratégias. Atualmente Baddeley (2000; 2002; 2003) redefiniu seu papel como um sistema atencional e chamou-o de sistema supervisor de ativação, pois intervém na atividade habitual do sistema.

Um quarto papel do central executivo é a criação de uma interface entre estes sistemas e a memória de longo prazo (Baddeley, 1996). Isto

pode ser demonstrado pelo contraste existente entre a memória imediata para a prosa e para as palavras não relacionadas, com um *span* para palavras, em torno de cinco itens (Baddeley *et al.*, 1987; Vallar e Baddeley, 1984). A memória imediata pode ser sensível às similaridades semânticas apenas se o material possuir significado (Baddeley, *in press*; Baddeley e Levy, 1971). O *span* para palavras não relacionadas, também pode ser suscetível a variáveis como a sua frequência e a sua facilidade para suscitar a imaginação, a qual presumem representar a memória de longo prazo, ao invés da alça fonológica (Hulme *et al.*, 1995; Mercer, 1995).

O Registro Episódico (Baddeley, 2000, 2001, 2003), representa um sistema de capacidade limitada de codificação que utiliza um programa multimodal. Ele armazena episódios ou cenas integradas, provê a interface entre os sistemas e utiliza diferentes programas. Desta forma, o executivo central é um sistema puramente atencional e o registro episódico possui caráter mnemônico. A evocação do registro episódico é consciente. Isto permite que múltiplas fontes de informações sejam consideradas simultaneamente, além de criar um modelo que pode ser manipulado para resolver problemas e planejar comportamentos futuros (Johnson-Laird, 1983).

Em síntese, uma estrutura é guardada por registro episódico, mantida por meio de um processo executivo, atencional e limitado da memória de trabalho, que subsequente, levará ao registro e à consolidação desta representação na memória de longo prazo. A habilidade para manter temporariamente tal estrutura reflete a capacidade

não apenas do registro, mas também dos subsistemas e do executivo central. Portanto uma ligação explícita é proposta entre os dois subsistemas e a memória de longo prazo. O fluxo de informações é bidirecional, os sistemas subsidiários alimentam as áreas relevantes da memória de longo prazo, que lhes fornecem o conhecimento implícito tanto de linguagem quanto vísuo-espacial sobre o mundo, e compõem um padrão interno que se assemelha ao correspondente no mundo real, mais fácil de evocar.

Diagrama
mostrando o modelo revisado de memória de trabalho, incorporando a ligação entre a memória de longo prazo pelos subsistemas com o registro episódico. Reproduzido de Baddeley (2003)

O registro episódico é capaz de combinar informações da memória de longo prazo com as dos sistemas subordinados, da alça fonológica e do esboço visuo-espacial. Estas transformações dentro do modelo dependem criticamente do executivo central.

Baddeley (2002) sugere que o lobo frontal desempenha um papel importante na função de coordenação do sistema. Prabhakaran *et al.* (2000), concluíram que um outro registro⁷ permitiria a retenção temporária da informação integrada e teria como principal ativação o lobo frontal. De tal modo, a alça fonológica estaria mais envolvida com a região temporal esquerda, a visuo-espacial com áreas análogas no hemisfério direito e o executivo central com o lobo frontal (Baddeley, 2003). No entanto, Baddeley adverte que tal processamento tão complexo quanto este da memória possui uma rede de estruturas neurais envolvidas e não uma área única.

Em 1968 foi proposto por Atkinson e Shiffrin que conforme a informação sensorial ingressa no sistema, ela é registrada; a seguir, itens selecionados pelo processo atencional são movidos para o armazenamento de curto prazo. Com a repetição, este item poderá ser transferido para a memória de longo prazo. Entretanto este é um modelo que não é apoiado por outros teóricos. Evidências de estudos neuropsicológicos, como o de Shallice e Warrington (1969), relataram o caso de um paciente que, apesar da lesão no córtex *perisylviano* com decorrente alteração da habilidade para evocar itens de uma lista de dígitos (*digit span*⁸) por um curto período de

⁷ Também chamado de *buffer*.

⁸ Teste que usa uma sequência de números, para avaliar a memória de curto prazo.

tempo, ainda assim preservava a capacidade para formar memória de longo prazo. Em outro estudo de Markowitsch (1999), um paciente com lesão no giro angular esquerdo, que afetara o córtex parietal inferior e o temporal pósterio-superior e conseqüente perda da habilidade para memória de curto prazo; não obstante preservava a memória de longo prazo após a lesão.

A vantagem desta teoria sobre a de Atkinson e Shiffrin é que ela descreve com mais detalhes a relação entre a memória de curto prazo e a de longo prazo. Com isso o modelo indica que os processos requeridos pelo sistema são os de focalizar, dividir e acionar atenção, bem como conectar memória de trabalho com memória de longo prazo. Este modelo difere do proposto por outros autores como Ericsson e Kintsch's, (1995) e Cowan *et al.* (2001). No entanto atualmente é o mais aceito na literatura para explicar o processo pelo qual ocorre a seqüência de eventos neurofisiológicos que resultam na memória explícita, fato que o torna base teórica do presente estudo.

1.6 Ressonância Magnética funcional - RMf

A atividade neuronal está correlacionada ao aumento e à diminuição no nível metabólico dos neurônios, que varia numa dada amostra de tecido e depende do montante de atividade que este faz. A seqüência de processos fisiológicos que resultam nas imagens de RMf podem ser resumidas como segue: se uma área cerebral emprega um nível aumentado de atividade, o seu nível metabólico irá aumentar e resultar em alto consumo de oxigênio, mas em baixas quantias de hemoglobina, ou seja, sangue oxigenado em

suas imediações. Este processo torna-se aparente após dois segundos do aumento no nível de atividade. A seguir, esta redução provoca uma reação vascular que resulta num alto fornecimento de sangue oxigenado para esta área do cérebro, 5 a 8 segundos depois. Assim, a presença do excesso de sangue oxigenado numa área do cérebro, resultado de sua ativação, torna-a distinta das que estão em sua vizinhança (Papanicolaou, 1998).

O processo de aquisição de imagem pela ressonância magnética ocorre por meio de um sinal que provém freqüentemente de prótons de hidrogênio. Após a excitação, um pulso de radiofrequência (RF) do campo magnético modifica o alinhamento dos prótons que se tornam paralelos ao campo magnético. A intensidade da imagem depende da densidade destes prótons. A magnetização do próton deve ficar em um eixo no plano transversal ao campo magnético, para criar um componente de magnetização. Diferenças no campo magnético do *spin* causarão mudança de direção com pequenas diferenças de freqüências, que resultarão na dispersão do ângulo e num sinal que diminuirá com o tempo. O decaimento do sinal pode ser caracterizado por um tempo constante T2 o “tempo de relaxamento transversal”. Com a técnica *spin-echo*, na qual um segundo pulso de radiofrequência RF segue o pulso inicial de excitação, a aquisição do sinal é reduzida e possibilita que a presença da substância paramagnética na circulação sanguínea possa atuar como um marcador vascular. A partir da técnica *echo-planar* EPI, é possível adquirir uma imagem completa, em menos de 100mseg.

Estudos de Ogawa *et al.* (1990) e Turner *et al.* (1991) com animais mostraram que mudanças no estado da oxigenação dos vasos sanguíneos resultaram em contraste de imagem na RM. Este se deve ao fato de a deoxihemoglobina ser mais paramagnética que a oxihemoglobina, e ter praticamente a mesma suscetibilidade magnética que o tecido. Assim a deoxihemoglobina pode ser visualizada como um agente de contraste natural. Ogawa *et al.* (1990) e Kwong *et al.* (1992), por meio de estudos independentes desenvolveram a técnica BOLD⁹, nível de oxigenação-dependente sanguínea. Desta maneira iniciaram trabalhos de mapeamento funcional no cérebro humano sem o uso de contrastes ou de radiação e com alta resolução espacial de RM. A deoxihemoglobina paramagnética no sangue venoso é um agente de contraste que ocorre naturalmente para a RMf e, por conseguinte, acentua o efeito deste agente pelo uso da técnica de gradiente *echo*; desta forma o contraste BOLD pode ser usado para prover *in vivo* mapas em tempo real da oxigenação sanguínea no cérebro, sob condições normais. A diferença na suscetibilidade entre sangue completamente oxigenado e desoxigenado é pequena, portanto a intensidade da imagem mudada no contraste por BOLD também é, geralmente, pequena.

As técnicas de neuroimagem permitem mapeamentos da atividade cerebral durante a execução de diversos comportamentos em voluntários sadios, contudo a neuroimagem funcional com ativação de paradigma vem, recentemente, provendo luz em nossa compreensão da neuroanatomia

⁹ Blood Oxygenation Level Dependent BOLD

funcional na memória episódica, além do conhecimento estabelecido a partir de lesões neuropsicológicas. A aplicação mais impressionante desta técnica relaciona-se à habilidade para distinguir as estruturas envolvidas nas tarefas de codificação e de evocação das informações episódicas. Um fator de importância adicional é a habilidade para examinar a interação de sistemas neurais, por métodos que focalizem as análises de covariâncias da atividade neural (McIntosh, 1998). A principal vantagem da RMf sobre as demais reside no fato de ser uma técnica não invasiva, pois utiliza contraste endógeno.

1.7 Aspectos Neurofisiológicos e Neuroanatômicos da Memória

1.7.1 Breve Nota sobre a neurofisiologia da memória

Conforme Kandel (2001), a memória explícita envolve processos distintos, logo não existe um único que convenha aos demais tipos. Qualquer item do conhecimento tem múltiplas representações no cérebro, cada uma corresponde a um significado diferente, que pode ser acessado independentemente.

A neurofisiologia da memória envolve mudanças funcionais nas sinapses dos circuitos que estão ativos em uma dada tarefa de aprendizagem. A memória promove modificações na conectividade ao longo dos neurônios. As mudanças sinápticas de curto prazo envolvem modificações das proteínas pré-existentes, que por sua vez levam a modificações das conexões sinápticas pré-existentes. Alterações químicas fortalecem as associações entre os neurônios para o armazenamento de curto prazo. Entretanto as

mudanças sinápticas de longo prazo envolvem a ativação da expressão de genes, a síntese de novas proteínas e a formação de novas conexões (Kandel, 2001). Portanto a experiência vivenciada de cada pessoa envolve a ativação de padrões de descarga neuronal, que por sua vez pode ativar genes dentro do núcleo de um dado neurônio, e levar à criação e ao fortalecimento das conexões entre neurônios funcionalmente ligados (Kandel, 1998). O impacto inicial das experiências provoca a ativação da descarga neural, considerada parte do armazenamento da memória.

1.7.2 Considerações sobre a Neuroanatomia da Memória

A memória é processada por uma rede neural amplamente difusa e influenciada por um número de processos: sensorio, perceptual, atencional, emocional e motivacional, cada um com seu próprio substrato neuroanatômico.

1.7.2.1 Memória de curto prazo

Nos últimos anos, inúmeros estudos de neuroimagem em pacientes com e sem lesão investigaram o substrato neural relacionado com os processos de memória. A partir deles foi possível identificar regiões do cérebro associadas às diferentes formas de memória. A de curto prazo tem sido relacionada ao córtex pré-frontal bilateral e às regiões do lobo parietal e temporal (Owen *et al.*, 1996; Miotto e Morris, 1996). Markowitch (2000) salienta que as áreas críticas para a manutenção da informação

online na memória de trabalho parecem situar-se no parietal e no córtex pré-frontal dorsolateral. Diversos experimentos realizados com animais relataram que lesões no córtex pré-frontal bilateral interferem com a estocagem de curto prazo (Markowitsch e Prietzel, 1977; Markowitsch, e Prietzel, 1978). Estudos com neuroimagem funcional em humanos confirmaram o papel dominante de regiões do córtex pré-frontal dorsolateral para a memória de trabalho (Chao e Knight 1996; Coull, *et al.*, 1996). Outro estudo sugeriu que o córtex pré-frontal e o ventrolateral esquerdo contribuíram para ambas, memória de trabalho espacial e não espacial (Mesulam, 1994).

Em um estudo realizado com RMf por meio da técnica *event-related*, os participantes foram submetidos à tarefa de reconhecimento. Durante a manutenção de informações na memória de trabalho, as regiões do córtex pré-frontal dorsolateral e o ventrolateral exibiram um aumento na ativação em resposta à crescente requisição de tarefa da memória de trabalho. As regiões do córtex pré-frontal podem não se distinguir de outras em relação à sua sensibilidade frente à carga de trabalho, no entanto o córtex pré-frontal dorsolateral possui conexões funcionalmente mais significativas com o córtex parietal e motor do que o córtex pré-frontal ventrolateral. Estes resultados sugerem um papel progressivamente mais importante para o córtex pré-frontal, o que faz uma manutenção ativa à medida que aumenta a quantidade de informações (Nandakumar *et al.*, 2005).

A memória de trabalho é uma função predominantemente atencional sob o controle da rede fronto-parietal, enquanto a memória de longo prazo episódica é influenciada pela rede límbica.

1.7.2.2 Memória de longo prazo

A memória de longo prazo é representada em diversas regiões do sistema nervoso. Tanto a explícita, quanto a implícita envolvem diferentes circuitos neurais. A implícita tem sido relacionada aos núcleos da base e ao córtex cerebral, a explícita semântica, com o córtex temporal; e a episódica, com o sistema límbico (Markowitsch, 2000).

1.7.2.3 Memória explícita

Squire e Alvarez (1995), sugeriram que a memória explícita tem a participação de estruturas do diencéfalo e do lobo temporal, como o hipocampo, o córtex entorrinal, o córtex parahipocampal e o córtex perirrinal. De acordo com Markowitsch (2000), na codificação, a informação recentemente adquirida é registrada no córtex de associação e transferida para o sistema límbico onde é avaliada em relação a sua relevância, como objeto para futura associação, integrado a informações pré-existentes e engajado em um processo que levará à consolidação. No armazenamento de informação, os *engramas* ou traços de memória são representados de forma distribuída em áreas corticais unimodais, heteromodais e paralímbicas. A

evocação de informações parece depender de mecanismos que se originam nas porções do córtex pré-frontal e do córtex temporal anterior.

1.7.2.4 Regiões do cérebro relevantes para a memória episódica

Em 1949 Hebb afirmou que as informações recém adquiridas reverberam no circuito neural antes de serem transferidas para o armazenamento de longo prazo. Mais recentemente, Wiebe *et al.* (1997) observou que tal circuito para a codificação e a consolidação da informação inclui regiões do sistema límbico (ou circuito de Papez), especialmente em um de seus componentes críticos: o complexo hipocampo entorrinal. Estas regiões do sistema límbico são: as estruturas do hipocampo, da amígdala, os córtices paralímbicos, o núcleo talâmico medial e anterior, os corpos mamilares, o *estriado* ventral e o sistema de fibras de interconexão (Papez, 1937). De acordo com essa teoria, Markowitsch (1998) acrescenta que o sistema límbico desempenha um papel decisivo nesta transferência de informações para a memória de longo prazo.

O processamento da memória explícita episódica depende de uma rede neural contendo componentes límbicos e mesolímbicos (Mesulam, 1990; Mesulam, 1994; Mesulam, 1998). Para Hodges (1996), o processamento neural da memória episódica é feito por: 1) estruturas do córtex temporal medial no qual se encontra o hipocampo com conexões recíprocas para as áreas associativas do córtex e para a amígdala; o giro parahipocampal e o córtex entorrinal, 2) por estruturas diencefálicas talâmicas em sua porção anterior e dorsolateral; núcleo dos corpos

mamílares aferentado pelo fórnix e giro do cíngulo, que mandam e recebem projeções para o tálamo e 3) por estruturas dos núcleos da base, o núcleo septal, o núcleo da banda diagonal e o núcleo *basalis*.

Funcionalmente esta rede de estruturas está envolvida na aquisição de informações, na manutenção *online* e na transferência para a memória de longo prazo por meio da codificação, da consolidação, do armazenamento e da evocação. Inicialmente toda informação é armazenada nos córtices primários e de associação. A manutenção da informação *online* (atencional) na memória de curto prazo é coordenada pelo córtex parietal e frontal, por outro lado a codificação de longo prazo é coordenada pelo sistema límbico. Os traços recentes de memória são distribuídos entre as áreas límbicas e neocorticais. As regiões do córtex pré-frontal e temporal polar contribuem para a evocação das informações. A seguir o córtex pré-frontal provê a integração contextual necessária para a memória episódica.

Yancey e Phelps (2001) estudaram por meio de RMf o correlato neural da memória episódica e destacaram a importância de três regiões o complexo hipocampal, o córtex pré-frontal e a amígdala. Atualmente estão bem estabelecidas a participação e a importância do córtex pré-frontal e do lobo temporal medial (Bright *et al.*, 2001) e de regiões dos córtices parieto-occipital (Cabeza e Nyberg, 2000) na codificação e na evocação da memória episódica. Entretanto, em estudos com paradigmas de memória episódica, as regiões ativadas podem depender decisivamente da natureza da tarefa e do tipo de processamento requerido (Buckner *et al.*; Kirchhoff *et al.*, 2000; Dolan *et al.*, 2000). Fletcher *et al.* (1998) especifica que a contribuição do córtex pré-

frontal para a memória ocorre de duas formas: 1) na memória de trabalho, devido a sua habilidade em manter informações temporariamente por um período de segundos e 2) na memória de longo prazo, por sua habilidade em reter informações por períodos mais longos. Contudo, existem sobreposições entre os processos mediados pelo córtex pré-frontal. Portanto, muitos estudos de neuroimagem, durante as tarefas de armazenamento e evocação de memória de longo prazo, provavelmente envolvam a manipulação e a manutenção de informações pela memória operacional.

Durante a codificação, a ativação do córtex pré-frontal está mais relacionada às áreas esquerdas do dorsolateral BA 9 e 46 e do giro frontal inferior – área de Broca BA 45 e 44; que têm sido ligadas ao processamento semântico. A ativação de estruturas do lobo temporal medial, para material verbal tende a ser lateralizada à esquerda (Martin, 1999) e tem sido relacionada ao prognóstico do desempenho em testes de memória subsequente (Wagner *et al.* 1998a; Alkire *et al.*, 1998).

1.8 Envolvimentos do Córtex Pré-frontal na Memória

Inúmeros estudos de neuroimagem têm demonstrado a participação do córtex pré-frontal (Tulving, 1962; Schacter e Tulving, 1994; Shallice, 1994; Stuss *et al.*, 1994; Fletcher *et al.*, 1998; Savage *et al.*, 2001; Fletcher e Henson, 2001) e, em especial, seu envolvimento nos processos de estratégia (Wheeler, 1997), vinculados ao funcionamento executivo (Baddeley e Wilson, 2002), que têm como exemplo a organização semântica

no processamento da memória episódica (Gershberg e Shimamura, 1995; Miotto *et al.*, 1996; Miotto e Morris, 1998).

Recentes estudos que utilizaram a neuroimagem funcional indicaram a existência de assimetria neural inter-hemisférica (HERA)¹⁰ em relação ao processamento de informações da memória episódica no córtex pré-frontal.

Em uma pesquisa, Bernard *et al.* (2001) usou PET¹¹ durante a execução de tarefas de codificação e evocação da memória episódica verbal. Obteve, como resultado, ativação cerebral no hemisfério esquerdo para a tarefa de codificação e no direito para a de evocação do córtex pré-frontal e do *precuneus* bilateral. Alguns estudos afirmam, ainda que o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo é crucial para a codificação, enquanto o pré-frontal direito o seja para a evocação (Shallice, 1994; Rossi *et al.*, 1995; Fletcher *et al.*, 1997; Buckner e Peterson, 1996; Nyberg *et al.*, 1996; Cabeza e Nyberg, 2000).

Os processos mnésticos associados à codificação e à evocação da memória episódica foram testados em um estudo de Halsband *et al.* (1998), que utilizaram, como tarefa, pares associados de palavras, apresentados visualmente a 13 voluntários sadios. Estes foram instruídos a evocar 12 pares de palavras em três condições: 1) palavras altamente imagináveis, 2) não relacionadas semanticamente, 3) de difícil associação; como controle foram utilizadas palavras sem sentido e, em

¹⁰ HERA *Hemispheric Encoding and Retrieval Asymmetry*, termo inglês frequentemente usado para se referir à assimetria das ativações do córtex frontal em estudos de memória episódica.

¹¹ Tomografia por emissão de *positron*.

seguida, eles foram examinados com PET. Os resultados obtidos apóiam a idéia da assimetria na circuitaria neural relacionada à memória episódica, com ativação mais específica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo durante a tarefa de codificação. Entretanto, durante a evocação, o córtex frontal bilateral e, principalmente, o *precuneus* estavam ativados para a condição de pares de palavras altamente imagináveis, usando a apresentação de imagem visual como estratégia mnemônica.

Por outro lado, Busatto *et al.* (1997) realizaram um estudo no qual empregaram RMf, associado a tarefas de reconhecimento e codificação. Por meio de quatro classes distintas de palavras visualmente apresentadas, organizadas por tamanho, freqüência, familiaridade e facilidade para imaginar, os participantes foram instruídos a memorizar as palavras para posterior evocação. O resultado mostrou que na codificação houve ativação do córtex pré-frontal esquerdo, na área de Broca BA 45, mas não na região dorsolateral. Analogamente outro estudo mais recente, realizado por Del Percio *et al.* (2004), envolveu a tarefa de memória episódica, investigada por meio de EEG de alta resolução, relacionada ao ritmo¹² cortical. O resultado mostrou que a fase de codificação foi associada à oscilação gama no córtex parietal esquerdo; e a fase de evocação, no córtex parietal direito. O modelo de HERA foi, portanto, observado em um local inesperado, ou seja, no córtex parietal, e não no córtex pré-frontal.

¹² *rhythmicity*

Alguns estudos indicam haver especificidade e características comuns relacionadas à assimetria hemisférica. De tal modo Desgranges *et al.*, (1998), sugeriram que a assimetria hemisférica parece depender do material usado. Recentemente Blanchet *et al.* (2001) mostrou que a assimetria hemisférica foi dependente do material, entretanto sua magnitude foi determinada pelo tipo de processo de memória envolvida com a codificação e com a evocação. Lee *et al.* (2000) fizeram um trabalho crítico de revisão, que não apoiou o modelo de assimetria. Eles sugeriram que a codificação e a evocação podem realmente envolver regiões similares do córtex pré-frontal lateral, quando todos os fatores relacionados ao tipo de estímulo material (ex. modalidade) são adequadamente controlados.

Kelley *et al.* (1998), mostraram que a codificação de objetos nomeáveis produziu ativação bilateral no córtex frontal, e a codificação de faces desconhecidas (inomináveis) produziu ativação à direita e não à esquerda. Da mesma forma, outros estudos concluíram que a lateralidade reflete o tipo de material e não a natureza do processamento, ou seja, o tipo de memória empregado (Wagner, 1998b). Brewer *et al.* (1998) apontaram que a atividade do frontal direito está associada ao sucesso na codificação. Isto levou a questionar se a lateralidade da ativação frontal, durante a codificação, é específica ao uso de material verbal. Portanto, dois estudos utilizaram diferentes materiais por meio da técnica de *event-related* com RM: um de Wagner *et al.*, (1998b), com palavras, e outro de Gabrieli *et al.*, (1998), com fotografias coloridas complexas. Ambos investigaram a tarefa de codificação da memória episódica, e o resultado indicou que a resposta

foi mais volumosa no córtex pré-frontal e em regiões do temporal medial, durante a codificação de palavras ou fotografias que foram em seguida evocadas; no entanto, a lateralidade da ativação pré-frontal foi material específico. Assim, para as palavras, a ativação foi preferencialmente à esquerda e, para as fotografias, foi à direita e bilateral no temporal medial.

1.9 Córtex Pré-frontal, Funcionamento Executivo e Estratégia

Durante a tarefa de recordar, usa-se uma variedade de estratégias, que inclui comparações, inferências e suposições, para gerar uma memória consistente e coerente.

Evidências prévias indicam que uma possível função do córtex pré-frontal seria a habilidade para mobilizar estratégias efetivas em situações desestruturadas e ambíguas (Shallice e Burgess, 1996). Posteriormente estes dados foram confirmados por estudo com PET de Fletcher *et al.* (1998), que utilizaram um paradigma no qual voluntários sadios foram instruídos a armazenar listas de palavras ouvidas em duas condições, uma com categorias semânticas de forma organizada e outra sem organização semântica prévia. As tarefas com geração de estrutura organizacional foram associadas com a máxima ativação no córtex pré-frontal esquerdo. Contudo, as tarefas com palavras semanticamente organizadas produziram o menor grau de ativação desta região. A seguir, introduziram uma tarefa com um estímulo concorrente para favorecer a distração e facilitar a interrupção deste processo. O resultado foi que a distração atenuou a

ativação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo apenas nas tarefas de codificação. Conforme os autores, este dado indicaria que a chave funcional do córtex pré-frontal dorsolateral na codificação estaria relacionada especificamente ao uso de processos executivos; (Savage *et al.*, 2001) necessários para a criação de uma estrutura organizacional. Nolde *et al.* (1998), sugeriram que o córtex pré-frontal direito mediará processos cognitivos relativamente simples, e que o córtex pré-frontal esquerdo seria recrutado por uma demanda mais reflexiva e sistemática de processos episódicos. Frequentemente a tarefa de recordar requer tais processos e, nessas circunstâncias, recruta o córtex córtex pré-frontal esquerdo, bem como o direito.

O envolvimento do córtex pré-frontal no processamento da memória é uma convergência nos resultados de estudos envolvendo paradigmas comportamentais e neuroimagem. Concentra-se principalmente em três regiões do córtex pré-frontal lateral, que inclui o ventrolateral, o dorsolateral e o anterior. A estas ativações pode ser atribuído o papel de atualização, manutenção, seleção, manipulação e monitoramento das informações da memória episódica (Fletcher e Henson, 2001). Atualizar e manipular representações de curto prazo é possivelmente mediado pelo córtex pré-frontal dorsolateral (Owen *et al.*, 1996); Regiões distintas do córtex pré-frontal associadas ao processamento da memória podem controlar diversas operações das funções executivas, necessárias para o implemento organizacional da estratégia semântica que facilitaria a aprendizagem episódica (Savage *et al.*, 2001).

Estudo prévio envolvendo tarefa semântica no qual uma série de nomes foi visualmente apresentada, resultou em significativa ativação do córtex pré-frontal inferior esquerdo, (BA 45, 46, 47 e 10) (Kapur *et al.*, 1994). Um outro estudo que apóia este resultado, realizado com RMf e PET, demonstrou ativação do córtex pré-frontal inferior esquerdo, especialmente nas porções anteriores e inferiores do giro, durante tarefas de classificação de palavras ou imagens fotográficas em categorias semânticas. Esta ativação apareceu no pré-frontal inferior direito em voluntários com dominância hemisférica direita para a linguagem (Gabrieli e Poldrack *et al.*, 1998).

Savage *et al.* (2001), investigaram a habilidade para o uso de estratégias na facilitação da aprendizagem episódica por meio de PET. O paradigma verbal consistiu na utilização do CVLT¹³ (Teste de Aprendizagem Verbal Californiano) modificado. Os voluntários ouviram à listas de palavras organizadas em três condições de manipulação da estratégia semântica: 1) Espontânea, com categorias misturadas sem instruções prévias sobre a organização e sem experiência anterior com as listas relacionadas. 2) Dirigida, com categorias agrupadas. 3) Não relacionada e sem instruções prévias. Os resultados apontaram ativações no córtex pré-frontal inferior esquerdo, no giro inferior frontal, no giro frontal medial e no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, que corresponderam à tarefa na qual os participantes agruparam semanticamente as palavras. A ativação estava significativamente maior na condição dirigida, à medida que os participantes

¹³ *Californian Verbal Learning Test*

encontraram maior facilidade em mobilizar estratégias para lembrar. A análise dos dados indicou que o córtex órbito-frontal direito estava ativado somente durante as primeiras tarefas da condição espontânea para a organização semântica efetiva. Este último resultado foi correlacionado aos escores de agrupamento semântico obtidos durante a tarefa de evocação. De acordo com os autores, isto indicaria um possível envolvimento do córtex órbito-frontal na mobilização precoce de estratégias efetivas em situações novas e ambíguas; que uma vez iniciada as regiões laterais do córtex pré-frontal esquerdo controlariam a organização semântica.

Os resultados do estudo de Wagner *et al.* (1998a) revelaram que um pré-requisito para a habilidade de evocar tardiamente uma experiência verbal é dado pela magnitude da ativação dos córtices pré-frontal esquerdo e temporal durante tais experiências. Estes achados provêm evidências diretas de que o córtex pré-frontal e o temporal, juntos, promovem a formação da memória para eventos verbalizáveis. Em outro estudo de Fletcher *et al.* (1999), os resultados indicaram que o sistema hemisférico esquerdo mediaría a análise semântica para tarefas de aprendizagem de itens e, desta forma, influenciaria diretamente o sistema frontoparietal direito, que está associado à evocação da memória episódica.

Evidências advindas de um número de pesquisas prévias indicam que o córtex pré-frontal é de suma importância para a memória episódica. A relevância funcional de seu envolvimento parece referir-se basicamente aos processos executivos. Um fator que facilita e melhora a memória episódica é a possibilidade de organizar estrategicamente a informação e, assim,

armazená-la para, a seguir, evocá-la. Por isso o papel de uma estrutura neural envolvida no processamento da estratégia parece ser crucial. No entanto, se o córtex órbito-frontal está de fato envolvido com o êxito estratégico, por que nenhum estudo anterior observou essa mesma ativação como resultado? Talvez porque não tenha havido manipulação de estratégia ou do grau de dificuldade para a organização semântica, ou ainda por falta de análise dos dados comportamentais nos estudos anteriormente realizados.

McIntosh (1998) enfatiza que quando uma área está mais ativada durante a execução de uma determinada tarefa cognitiva, em relação à controle, esta alteração pode ocorrer por interação neural. Uma região específica no cérebro pode desempenhar diferente papel, a ser determinado pela interação com outras regiões anatomicamente conectadas a esta. Aponta ainda para a importância de se considerar não só as áreas ativadas, mas também as desativadas, pois para o modelo fisiológico, aumento e diminuição na atividade neural são igualmente significativos na operação do sistema nervoso central. Neste sentido orienta que se avaliem as desativações a partir de um modelo de equação estrutural, *structural equation modeling*. Este dado sugere a importância da modulação neural e não somente da circuitaria ativada durante a execução de determinados comportamentos ou tarefas cognitivas.

1.10 Memória e Treino

O processamento neural na aprendizagem é consequência da transdução de informações e da plasticidade neural. Deste modo, estudo

prévio realizado por PET demonstrou que a prática pode levar à aprendizagem relacionada à reestruturação funcional no processamento de informações (Petersson *et al.*, 2001).

Recente estudo realizado com voluntários sadios indicou que o sistema de memória pode ser afetado pelo treino. Olesen *et al.* (2004) investigaram os efeitos do treino de memória de trabalho na atividade cortical por meio de RMf, antes, durante e depois do treino, por um período de cinco semanas. Os resultados mostraram que após o treino houve ativação no giro temporal médio, no córtex parietal superior e no inferior, e isto foi relacionado à melhora no desempenho da memória de trabalho. No entanto esta melhora foi generalizada e estendeu-se para a performance em tarefas envolvendo raciocínio, que não foram previamente treinadas. Os autores sugeriram com isto que a plasticidade cerebral poderia explicar estas mudanças. Nyberg *et al.*, (2003) realizaram um estudo em voluntários adultos e sadios investigados por PET durante tarefas que envolveram a codificação. Houve treino pelo método de loci para memorização e evocação de listas de palavras. Após o treino, observou-se aumento na ativação do córtex pré-frontal dorsolateral e do occipito-parietal esquerdo. Estes resultados foram acompanhados por decorrente melhora no desempenho da tarefa treinada. Foi sugerido que o treino de memória poderia correlacionar-se às mudanças na ativação cerebral, durante o período da maturidade e do envelhecimento.

Musso *et al.* (1999) realizaram um estudo no qual pacientes com afasia de Wernicke foram testados para a tarefa de compreensão de linguagem. Os pacientes receberam 11 sessões de treino de oito minutos cada, nos intervalos

dos exames de PET. O treino estimulou o uso consciente dos processos que tornam disponíveis o conhecimento conceitual e o lingüístico. Os resultados mostraram ativação da área homóloga à área de Wernicke contralateral, a saber no giro temporal superior direito e no precuneus posterior esquerdo. Observou-se, ainda, aumento da capacidade de compreensão após o treino, e concluiu-se que houve mudança imediata no padrão de ativação cortical bilateral com regiões direta ou indiretamente relacionadas à linguagem.

A capacidade para encontrar uma estratégia eficaz é um passo inicial para a evocação bem sucedida. Quais seriam as estruturas relacionadas ao processo de busca e aplicação de estratégias? E, principalmente, qual seria o papel do treino de curto prazo, como modificaria a circuitaria neural?

Apesar de o estudo anterior de Savage *et al.* (2001) ter encontrado o órbito-frontal ativado em situações de prévia mobilização de estratégias, este dado ainda não foi replicado e há pouca informação consistente sobre seu envolvimento, assim como escassa literatura sobre o treino de memória, especialmente, da episódica envolvendo o uso de estratégia, que parece fundamental para uma evocação efetiva. Por considerar que a importância do treino de estratégia reside no fato de este aprimorar o desempenho da memória, ele se torna um recurso a ser usado. Com objetivos tanto terapêuticos para o desenvolvimento de futuras técnicas de reabilitação em pacientes com déficits, quanto para servir como referência a futuras pesquisas nesta área, a aplicação de um estudo como este poderia se estender da pesquisa experimental à clínica.

No presente estudo, voluntários sadios visualizaram listas de palavras (vide em anexo) em três condições de organização de categoria semântica o que favoreceu o uso da estratégia: 1) RE relacionadas semanticamente e seriadas (ex. arroz, feijão, macarrão, para a categoria de alimentos), 2) RNE com categorias não seriada e 3) NR sem relação. As listas foram apresentadas durante um paradigma de RMf associado às tarefas de codificação de memória episódica, intercalada pelas de evocação por três seqüências. A seguir houve um curto período de treino envolvendo a aplicação da estratégia semântica sucedida por outras três seqüências de exame com RMf.

Conforme o acima exposto, a ativação de estruturas dos lobos frontal e temporal é freqüentemente observada durante paradigmas com tarefas de codificação da memória episódica, contudo as áreas podem variar de acordo com a natureza da tarefa e do tipo de processamento requerido. A memória de longo prazo provavelmente envolve a manipulação e manutenção de informações pela memória de trabalho (Bright *et al.*, 2001 Buckner *et al.*; Kirchhoff *et al.*, 2000; Dolan *et al.*, 2000; Fletcher *et al.*, 1998).

Em síntese as áreas neurais mais ativadas em estudos de neuroimagem e memória episódica parecem envolver uma rede distribuída de estruturas cerebrais,

1) Em áreas corticais: a) do lobo temporal: o hipocampo, o giro parahipocampal e o córtex entorrinal e giro do cíngulo, b) de regiões do córtex pré-frontal: o dorsolateral BA 9 e 46 e o giro frontal inferior - área de Broca BA

45 e 44 (Yancey e Phelps, 2001; Fletcher *et al.*, 1998; Bright *et al.*, 2001) além de, c) de regiões dos córtices parieto-occipital (Cabeza e Nyberg, 2000).

2) Em áreas subcorticais: a) de áreas diencefálicas: tálamo anterior e dorsolateral, o núcleo dos corpos mamilares, b) dos núcleos da base, estriado ventral, c) do núcleo septal, do núcleo da banda diagonal e do núcleo basalis (Markowitsch, 1998; Markowitsch 2000; Wiebe *et al.*, 1997; Hodges, 1996). Com estes dados em mente supõe-se que o presente estudo detecte ativação de estruturas do lobo temporal, relacionada à rede da memória de longo prazo e de regiões do córtex pré-frontal envolvida tanto com a memória de trabalho quanto com a episódica.

As hipóteses levantadas resumem-se em:

- 1) Modificação no padrão de ativação neural para as tarefas pós-treino, em relação às do pré-treino.
- 2) Do ponto de vista neuroanatômico, além da rede neural usualmente associada à memória episódica verbal, ocorrem ativações no córtex órbito-frontal, bem como no pré-frontal dorsolateral, devido ao fato de o paradigma deste estudo envolver o uso de estratégia.

Com isso é possível que haja ativação do córtex órbito-frontal nas primeiras condições RNE e nas seqüências seguintes no córtex pré-frontal dorsolateral, conforme previamente observado no estudo de Savage *et al.* (2001). Devido à condição RE possuir organização explícita da estratégia, é de se esperar que haja ativação de ambos. E, por fim, não se espera observar ativação destas áreas na condição NR.

II. OBJETIVOS

- Identificar o correlato neural associado à memória episódica verbal com manipulação organizacional semântica.
 - Para todas as condições: RNE, RE e NR.

- Investigar os efeitos do treino com uso de estratégia organizacional semântica na atividade cerebral da memória episódica verbal em voluntários sadios.

- Verificar o envolvimento do lobo frontal, particularmente do córtex pré-frontal dorsolateral e do órbito-frontal na memória episódica verbal com aplicação de estratégia.
 - Para cada uma das seqüências do paradigma: pré e pós-treino.

III. MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Participantes

Foram utilizados 15 voluntários sadios, destros, oito homens e sete mulheres com média de idade de 37,27 anos (Dp 11,5) e média de escolaridade de oito anos (Dp 3,3), (*vide* Tabela 1A, em anexo).

Tabela 1: Relação dos casos estudados, 1= homem e 2= mulher

voluntário	idade	escolaridade	sexo
MD	37,27	8	8H
Dp	11,50	3,31	7M

3.1.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos deste estudo os voluntários que preencheram os critérios abaixo:

- Em uso de medicações psicotrópicas ou cardiovasculares;
- Com marca-passos ou válvulas cardíacas, contra indicados à RMf.
- Com história de doenças neurológicas ou psiquiátricas;
- Com história de alcoolismo;
- Analfabetos;
- Com prejuízo cognitivo, considerado por coeficiente de inteligência e de memória abaixo da faixa média inferior.

Os critérios de exclusão foram previamente verificados por entrevista e preenchimento de um formulário; em seguida os voluntários foram submetidos à avaliação neuropsicológica por meio de um protocolo de testes padronizados de QI e de memória aplicados antes do estudo experimental, para a obtenção de uma medida da linha de base.

Os escores obtidos preencheram os critérios de inclusão. Desta forma a média estimada para o QI total avaliado por meio do WASI *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* foi 97.13 (Dp 6.11) na faixa intelectual média; o desempenho da memória avaliada pelo teste de reconhecimento episódico WRM *Warrington Recognition Memory* para palavras foi (24.13, Dp:0.62) e para faces (23.33, Dp:0.82) e pelo teste de memória imediata, obtido com o WAIS-III *Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Digit Span*, (6,27, Dp: 0,91). Para os resultados individuais, ver tabela 2A (em anexo).

Nenhum dos voluntários que fizeram parte deste estudo teve experiência anterior em testes que envolveram organização semântica ou em treino de memória.

Aos voluntários foi oferecida gratificação no valor de 30 reais em dinheiro e ajuda de custo para se transportarem até o Hospital das Clínicas, onde foi realizado este estudo.

3.2 Aspectos Éticos

Os participantes foram convidados a integrar o este estudo, livres de ônus e com autonomia para abandonarem o experimento no momento em que desejassem. Todos foram informados sobre a natureza e os procedimentos do projeto e, a seguir, eles assinaram um termo de consentimento.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas sob protocolo nº 203/03.

3.3 Equipamentos

Foi utilizado aparelho de Ressonância Magnética 1,5 Tesla, GE Signa (General Electric, Milwaukee, WI, USA) da divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração INCOR do HC-FMUSP.

Um projetor de multimídia (Proxim), acoplado a um computador e a um sincronizador (*Trigger*) executou o paradigma utilizando um programa de *software* desenvolvido para este estudo. Uma tela de projeção com tripé de um metro e meio (1,5 m) ficou na sala de RM e pôde ser visualizada pelo voluntário através de um espelho de tamanho 10 cm x 5 cm, acoplado à bobina do aparelho de RM, localizado sobre a cabeça do voluntário, a fim de permitir que ele enxergasse no momento da testagem.

3.4 Procedimento

3.4.1 Fase Piloto 1

Nesta fase 50 voluntários sadios foram testados por meio de uma série de listas de palavras organizadas em categorias semânticas. Eles foram instruídos a memorizar as palavras de cada lista para, depois, evocá-las. Este estudo permitiu a seleção e a validação das listas de palavras utilizadas durante o paradigma experimental. As listas incluem palavras de alta frequência, direta ou indiretamente associadas entre si, de acordo com uma determinada categoria semântica. Desta forma:

(1) listas com palavras relacionadas de acordo com categorias semânticas e apresentadas de maneira estruturada ou apresentadas consecutivamente (RE), por exemplo: ‘ametista, safira, diamante, rubi, mussarela, provolone, parmesão, gorgonzola, etc’.

(2) palavras não relacionadas semanticamente (NR), por exemplo: ‘régua, morango, pulseira, etc’.

(3) palavras relacionadas semanticamente, mas não estruturadas; por exemplo: ‘natação, desodorante, basquete, perfume, etc’. (RNE). Incluíram-se categorias que compartilharam uma relação semântica imprecisa¹⁴ (ex. animais terrestres e animais marinhos), o que tornou a tarefa mais desafiadora e possibilitou minimizar o efeito “teto” para o agrupamento semântico (Dellis *et al.*, 1987).

¹⁴ Fuzzy.

Houve duas situações: (a) de “evocação espontânea” na qual os voluntários evocaram espontaneamente o maior número possível de palavras; e (b), de “evocação direcionada”, em que os voluntários eram instruídos a agrupar semanticamente as palavras, visando melhorar o desempenho durante a evocação. As listas adquiridas nesta fase foram administradas no procedimento

3.4.2 Fase Piloto 2

Esta fase foi necessária para testar todo o procedimento experimental descrito a seguir; desde o funcionamento dos equipamentos e programas de *softwares*, até o paradigma com RMf em cada uma de suas fases. Os voluntários deste piloto passaram por todas as etapas previstas neste estudo, a saber: testagem prévia por uma bateria de testes neuropsicológicos, e por todas as fases do paradigma experimental: codificação, evocação, reconhecimento, treino cognitivo e, por fim, análise estatística.

3.4.3 Primeira Fase de Paradigma Experimental com RMf

O paradigma de RMf associado à codificação verbal em três condições e a uma de controle foi realizado por meio de alternância em blocos ou *block design* (*vide* ilustração 1A, em anexo).

Pré-treino

I - Codificação

O paradigma consistiu na apresentação das listas de palavras anteriormente desenvolvidas e validadas (*vide* em anexo 3), em seguida utilizadas durante a fase de aquisição de imagens de RMf. Os voluntários foram instruídos a ler as listas apresentadas e lembrar o máximo de palavras que pudessem. Não houve instruções específicas para aplicar qualquer estratégia nas seqüências¹⁵ pré-treino. Foram realizadas três seqüências por voluntário, com quatro condições, apresentadas por duas vezes durante a mesma seqüência de RMf: (A) lista de palavras não relacionadas semanticamente NR, (B) lista de palavras relacionadas e organizadas em quatro categorias semânticas RE, (C) condição de lista de palavras relacionadas semanticamente, mas não estruturadas RNE e (D) condição controle, na qual o participante visualizou uma cruz (+) no meio da tela.

Os voluntários viram as listas de palavras através do espelho acima citado. No intervalo entre a apresentação das listas sob as diferentes condições (A, B, C), foi apresentada a condição controle (D) por quatro vezes consecutivas. A duração foi de dois segundos para cada estímulo apresentado independentemente da condição. Cada lista continha dezesseis 16 palavras, em um total de 64 estímulos, repetidos por duas vezes, 128 segundos cada, em uma seqüência de RMf; as imagens adquiridas tiveram duração de 256 segundos.

¹⁵ A expressão seqüência é utilizada no lugar do termo em inglês *run* que se refere a um bloco de aquisição de imagem por RM.

A ordem de apresentação das listas foi randomicamente distribuída entre os voluntários (vide tabela 2 abaixo), em três séries: s1, s2 e s3. Desta forma, o voluntário que viu primeiro a série um das listas de palavras RE-NR (conforme ilustrado abaixo), seguida pelas séries 2 e 3 que, no entanto, diferiram para o voluntário 2. A mesma ordem de apresentação pré-treino foi mantida para o pós-treino.

Ex. voluntário 1	Ex. voluntário 2
S1 = RE---NR---RNE---RE---NR---RNE (novas palavras 1)	S2 = RNE---NR---RE---RNE---NR---RE (novas palavras 1)
S2 = RNE---RE---NR---RNE---RE---NR (novas palavras 2)	S1 = RE---RNE---NR---RE---RNE---NR (novas palavras 2)
S3 = NR---RNE---RE---NR---RNE---RE (novas palavras 3)	S3 = NR---RE---RNE---NR---RE---RNE (novas palavras 3)

Tabela 2: Mostra como foi distribuída a apresentação da lista, acima vê-se dois exemplos, o voluntário 1 tem a s1 = (série 1) de apresentação na primeira seqüência e o 2 tem a ordem de apresentação s2.

II- Evocação off-line

Imediatamente após cada seqüência acima descrita, os voluntários realizaram uma tarefa de evocação espontânea; sem aquisição de imagens de RMf. Por um período de dois minutos, validado na fase piloto, foram solicitado falar o máximo de palavras que pudessem recordar e o experimentador as anotou.

Após a evocação, ocorreu outra seqüência de codificação. Este paradigma de codificação, associado com RMf e intercalado de evocação

*off-line*¹⁶, foi repetido por 3 vezes consecutivas para o pré-treino e 3, para o pós-treino.

III- Treino Cognitivo de Estratégia Organizacional Semântica

Após a apresentação das três seqüências pré-treino, com as tarefas de evocação, todos os voluntários obtiveram uma sessão de treino cognitivo por um período de 30 minutos, administrado em uma sala adjacente ao da RM. O treino consistiu em ensiná-los a praticar a estratégia de organizar semanticamente as palavras de um conjunto de listas inéditas, ou seja, não utilizadas no procedimento experimental pré ou pós-treino. As listas empregadas foram do tipo RE continham 16 palavras estruturadas em quatro 4 categorias semanticamente relacionadas. Os voluntários foram instruídos a aplicar a estratégia com o objetivo de melhorarem sua capacidade de evocação. A seguir, houve a seqüência pós-treino, descrita abaixo.

3.4.4 Segunda Fase do Paradigma Experimental com RMf

Pós-treino

Todos os voluntários foram novamente submetidos à fases I de codificação, intercalada pela II, de evocação do paradigma experimental, que utilizou listas com novas palavras.

¹⁶ *Off line* refere-se ao fato de não ter tido aquisição de imagem.

3.4.5 Aquisição de Imagens

As imagens foram adquiridas e baseadas no contraste BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*) (Ogawa *et al.*, 1990), pela técnica de gradiente-echo/echoplanar (EPI) com imagens pesadas em T2*. Os parâmetros de aquisição foram imagens axiais na linha AC-PC (Comissura Anterior / Comissura Posterior) com espessura de sete 7mm e intervalo de 0.7mm, TE 40 ms “Tempo *Echo*”, TR 2s “Tempo de Repetição”. Cada série apresentou 96 palavras intercaladas por estímulo controle (+), foram adquiridas 2.432 imagens por série. No início da série foram desprezadas 76 imagens (correspondentes a quatro TRs), antes do início da tarefa, para estabilização do sinal. Isto possibilitou uma completa cobertura do encéfalo, do lobo frontal, parietal e occipital (Simmons *et al.*, 1999). Foram adquiridos 15 cortes, em três seqüências de aquisição. Portanto houve uma imagem por corte a cada dois segundos num total de 128 *data* pontos em cada corte (*vide* anexo, ilustração 1A).

3.5 Análise Estatística das Imagens de RMf

Foi utilizado o programa XBAM (*Brain Activation Mapping – King’s College* - Londres - Inglaterra) para a detecção dos *voxels* ativados. Este programa utiliza técnicas de correção de movimento da cabeça durante o exame, correção do sinal dos *spins* em relação aos efeitos de saturação associados à movimentação (*spin history correction*), normalização das imagens e registro com coordenadas do atlas de Tailarach (Talairach and

Tournoux, 1988). A correção de movimento é realizada por transformação rígida tridimensional com interpolação tricúbica *spline*, técnica matemática que permite correção dos movimentos de rotação e translação nas três dimensões espaciais.

O efeito de saturação relacionado à movimentação é corrigido por equação linear em que o co-fator de distância de deslocamento do *voxel* em relação à aquisição imediatamente anterior é diretamente proporcional à variação do sinal. A normalização das imagens, ou o ajuste para um espaço comum, é feito com fatores de ajuste rotacional, translacional e de reescalonamento, de acordo com algoritmo de procura multidimensional de Fletcher-Davidon-Powell (Press *et al.*, 1992). Após as imagens serem normalizadas, são transpostas para o sistema de coordenadas, descrito por Tailarach e Tournoux (1988), em que a referência para o eixo z (súpero-inferior, positivo-superior) é o plano bicomissural, para o eixo y (ântero-posterior, positivo-anterior) é o limite inferior da comissura anterior e para o eixo x (esquerdo-direito, positivo-direito) é a foice inter-hemisférica, um ponto descrito pela distância em milímetros destas referências anatômicas, precedido do sinal - ou +, conforme situado em posição inferior, posterior e à esquerda (coordenadas negativas) ou superior, anterior e à direita (coordenadas positivas).

Depois de realizar estes procedimentos de correção dos eventuais artefatos e a normalização para o espaço comum, é feita a busca dos *voxels* potencialmente correlacionados à tarefa realizada no paradigma. O programa XBAM utiliza como modelo a combinação de três variáveis γ

(gama), cada uma representa uma curva de resposta hemodinâmica com pico máximo após três 3, 6 e 9 segundos do estímulo. Pela regressão linear com ajuste pelos quadrados mínimos (técnica matemática para o cálculo de correlação entre um modelo teórico e um sinal real) são identificados *voxels* cujo sinal de RM teve um comportamento temporal semelhante à curva de resposta hemodinâmica. Como não se pode determinar inicialmente como foi o comportamento, o programa calcula a melhor combinação de três modelos (variáveis γ) e descreve o comportamento daquele *voxel*, procedimento descrito por Volterra em 1926 (*apud* Press *et al.*, 1992).

O valor associado ao coeficiente de ajuste do modelo (valor do quadrado da amplitude da combinação encontrada para o modelo) é dividido pelo desvio padrão do ajuste (medida de dispersão) de forma a se obter um quociente, denominado FPQ *fundamental power quotient*, que representa quão próximo do modelo está o sinal de determinado *voxel*, com valores crescentes à medida que esta correlação se aproxima da ideal. É então obtida uma imagem paramétrica com valores de FPQ associados a cada *voxel*, depois calcula-se o limite estatístico para definir o limite mínimo a ser utilizado para a produção da imagem de RMf.

A estimativa deste valor é feita por processo estatístico não paramétrico, com simulação de valores de FPQ obtidos ao acaso, como descrito a seguir, contrapostos ao valor FPQ original, realizado inicialmente. Após este cálculo, a ordem temporal das imagens é alterada aleatoriamente 15 vezes e o procedimento é repetido, de forma idêntica,

para realização do cálculo de 15 valores diferentes de FPQ obtidos em ordem aleatória das imagens, conforme descrito por Brammer *et al.* (1997). Estes valores de FPQ são utilizados para gerar um histograma, em que o valor de p associado ao valor de correlação é encontrado quando a ordem original das imagens calculadas é mantida.

A probabilidade de ser encontrado o valor FPQ do *voxel* está associada à área à direita do ponto que o valor de FPQ, originalmente encontrado, ocupa na curva do histograma. Caso a área pertença aos 5% da extremidade à direita do histograma, o erro α associado é 0,05, que corresponde ao valor de p para aquele *voxel*.

O número de *voxels* analisados é utilizado como base para a escolha do valor mínimo de FPQ, de forma que se estime a qual FPQ o valor de p deva corresponder. Por exemplo, ao se escolher que o número esperado de *voxels* ativados ao acaso seja um em cada imagem, o valor de p associado ao FPQ que determina uma área igual a um (1), o número total de *voxels* no histograma é assinalado como um limite mínimo.

O valor escolhido para o presente estudo foi de um *voxel* ativado ao acaso, ou seja, um *voxel* falso-positivo por imagem de RMF é esperado neste estudo. O valor de p associado a esta condição foi determinado, e o *voxel* seria descartado, caso este número fosse maior que $P < 0,0001$.

3.6 Análise Estatística dos Testes Neuropsicológicos e dos Dados Comportamentais

Foi utilizado um programa de estatística para computadores, o SPSS (*Statistical Package for Social Science, Nerusis*). Para análise dos resultados dos testes neuropsicológicos administrados, bem como dos dados comportamentais da evocação de palavras e do agrupamento semântico.

IV. RESULTADOS

4.1 Dados Comportamentais

4.1.1 Palavras Evocadas

Os resultados foram inicialmente avaliados em termos do número total de palavras corretas, pertencentes às listas, evocadas para o pré e pós-treino (tabela 3A em anexo). Análise com o teste estatístico *general linear model* GLM¹⁷, correlacionou às médias das palavras evocadas antes e após o treino. O resultado indicou que os voluntários evocaram mais palavras após o treino. A média de palavras evocadas no pré-treino foi significativamente menor (-1,778; t-2,584; p:0,01) que no pós-treino. O gráfico da figura 1 (abaixo) mostra a variação do desempenho entre as seqüências; deste modo o gráfico mostra que antes do treino houve menor variação no desempenho e depois do treino há uma curva que indica queda na sequência 2 seguida da recuperação.

Figura 1: mostra a resposta dos voluntários para a evocação de palavras. Do lado esquerdo as seqüências pré e do outro as seqüências pós-treino

¹⁷ As variáveis apresentaram homogeneidade, portanto foram comparadas por teste paramétrico.

4.1.2 Estratégia de Organização Semântica

Com a finalidade de avaliar se os voluntários foram capazes de aplicar a estratégia organizacional semântica após o treino, usou-se uma medida de agrupamento semântico antes e depois do treino. Os escores do agrupamento semântico foram definidos como: uma evocação consecutiva de duas palavras da mesma categoria. Estes refletiram a proporção da resposta agrupada dentre o total possível de agrupamento para uma condição definida como [agrupamento/(palavras evocadas-categorias evocadas)]. Com isto foi possível medir a tendência de o voluntário agrupar ativamente palavras de acordo com suas características semânticas.

Análise realizada com o *General Linear Model* GLM¹⁸, correlacionou a diferença entre as médias do pré e do pós-treino. A média do pré-treino foi significativamente menor (-0,128; t -5,155; p :0,00) que a do pós-treino. Os resultados mostram que os voluntários usaram significativamente mais estratégias após o treino. Para resultados individuais ver tabela 3A (em anexo).

Foi realizada análise para avaliar as diferenças entre os resultados obtidos no pré e no pós-treino com os escores de agrupamento semântico e da evocação de palavras. As variáveis apresentaram homogeneidade e, foram comparadas pelo teste paramétrico, *T-test paired*. Desta forma comparou-se os escores da primeira seqüência do pré-treino com a primeira do pós-treino e sucessivamente para as demais seqüências. Os resultados

¹⁸ As variáveis apresentaram homogeneidade, portanto foram comparadas por teste paramétrico.

mostraram que a diferença entre os escores de agrupamento semântico para as primeiras e as terceiras seqüências pré e pós-treino foram significativas, no entanto as segundas seqüências não mostraram significância estatística (vide a tabela 2 abaixo). De forma semelhante os resultados para as comparações das palavras evocadas, também mostrou que apenas as primeiras e terceiras seqüências foram significativas. Assim não houve diferença entre o desempenho na segunda seqüência do pós-treino em relação à do pré-treino.

O gráfico da figura 2 (abaixo) mostra que: 1) após o treino o desempenho foi superior do que antes do treino 2) o desempenho após o treino mostra uma curva indicando melhor desempenho na seqüência 1; 3) que decaiu na seqüência 2, e foi seguida da recuperação na seqüência 3.

Figura 3: mostra a resposta total de todas dos voluntários para todas as seqüências pré e todas pós-treino no uso de estratégias.

Figura 4: mostra a resposta total de todas dos voluntários para todas as seqüências pré e todas pós-treino para a evocação de palavras.

Os gráficos das figuras 3 e 4 (acima) mostram que o desempenho foi melhor após o treino, tanto para a evocação de palavras (gráfico 3) quanto para a aplicação de estratégia organizacional semântica (gráfico 4).

Tabela 3: Resultados da comparação entre as seqüências pré com as pós-treino para os dados de evocação de palavras e do agrupamento semântico.

		Diferenças Pareadas					t	df	Sig. (2-tailed)
		MD	DP	MD Erro Padrão	95% Intervalo de Confiança da Diferença				
					Inferior	Superior			
Pair 1	AS1PRE - AS1POS	-,2253	,1560	4,027 E-02	-,3117	-,1390	-5,595	14	,000
Pair 2	AS2PRE - AS2POS	-3,7333 E-02	,1344	3,470 E-02	-,1118	3,710 E-02	-1,076	14	,300
Pair 3	AS3PRE - AS3POS	-,1207	,1699	4,388 E-02	-,2148	-2,6559 E-02	-2,750	14	,016
Pair 4	EVS1PR – EVS1PS	-2,5333	3,7391	,9654	-4,6040	-,4627	-2,624	14	,020
Pair 5	EVS2PR – EVS2PS	-,8667	2,5875	,6681	-2,2996	,5663	-1,297	14	,216
Pair 6	EVS3PR – EVS3PS	-1,9333	3,3905	,8754	-3,8109	-5,5758 E-02	-2,208	14	,044
Pair 7	TTASPR - TTASPS	-,1280	,1078	2,785 E-02	-,1877	-6,8275 E-02	-4,597	14	,000
Pair 8	TTEVPRE - TTEVPOS	-5,3333	4,2873	1,1070	-7,7076	-2,9591	-4,818	14	,000

AS1PRE refere-se ao agrupamento pré-treino e AS1POS e refere-se ao pós-treino; EV1PR: evocação pré-treino e EV1PS: evocação pós-treino da seqüência 1; TTASPR refere-se ao total pré-treino do agrupamento semântico; TTEVPRE refere-se ao total pré-treino da evocação de palavras

4.2 Resultados dos Estudos-Piloto

4.2.1 Resultado dos estudos: pilotos 1 e 2

As listas de palavras desenvolvidas na fase piloto 1 foram validadas para o uso com o grupo de voluntários e, posteriormente, aplicadas no paradigma experimental.

Nesta fase foram necessários 20 participantes, todos examinados por uma bateria de testes neuropsicológicos, cujo objetivo foi avaliar cada etapa do paradigma experimental; todo o procedimento realizado com o equipamento de RMf.

Ao longo deste período houve variações metodológicas: alguns pacientes passaram por apenas uma sessão de paradigma, outros realizaram o procedimento experimental complexo. Todos os casos sofreram alterações quanto à técnica e à forma de aquisição de imagens, a saber: na quantidade, no plano e na espessura dos cortes adquiridos. Em seguida, eles foram processados estatisticamente para correlação com a situação controle de cada condição.

Durante este período solucionaram-se problemas e aperfeiçoou-se a metodologia aplicada. Portanto, a partir desta experimentação inicial, foi elaborado o programa definitivo para fazer a interface entre todos os equipamentos e apresentar as palavras aos voluntários, durante as aquisições de imagens com RMf. Foi feita a adequação do tempo limite

permitido para a fase de evocação em dois minutos, além de se definirem os parâmetros de aquisição de imagens por RMf, em 15 cortes axiais.

Alguns indicadores sugeriram repensar todo procedimento experimental. Devido a problemas durante a fase de reconhecimento, ocasionados pelo longo tempo de permanência do voluntário na situação de experimentação, que causava fadiga interferindo em seu desempenho, e por problemas decorrentes da técnica de aquisição de imagens *event-related*, excluiu-se esta tarefa do paradigma original.

A partir destas definições os casos que se adequaram aos novos parâmetros foram reprocessados estatisticamente para as imagens adquiridas por RMf. Deste modo, sete casos puderam ser agrupados para processamento estatístico e análise de grupo pelo método GBAM, que os comparou, para as áreas cerebrais mais ativas em cada uma das três séries do paradigma pré-treino com RMf. Nas condições de listas de palavras NR, RNE e RE, durante a aquisição de imagens do cérebro por RMf.

Os resultados mostraram que, na situação NR, o córtex occipital estava bilateralmente ativado, bem como o cerebelo; no entanto, este apresentou predomínio esquerdo, no giro orbital, no córtex pré-frontal dorsolateral, no córtex frontal lateral e no córtex parietal. Para a situação RE, a ativação incluiu também a região órbito-frontal medial esquerda. E, na situação RNE, o padrão diferiu somente para a porção dorsolateral do córtex pré-frontal ativado bilateralmente, córtex pré-frontal direito e parietal bilateral, com predomínio esquerdo.

Estes resultados obtiveram as correlações para cada uma das condições experimentais. Foi feita a comparação do número total de *voxels* no cérebro (21735), com a quantidade de *voxels* ativos para cada condição experimental NR (711), RNE (1172) e RE (914) comparados às condições controle que tiveram a correlação estatística com o significado de *p value* (0.002300).

4.3 Resultados dos dados de Imagem Adquiridos com RMf

O processamento da análise estatística das imagens adquiridas na RMf foi realizado para a detecção dos *voxels* ativados, inicialmente de forma individual, com seis análises para cada voluntário, sendo três pré-treino e três, pós-treino. A seguir, todos os casos foram processados para a análise de grupo com método *Generic Brain Maps* GBAM, a partir dos casos agrupados para cada condição, pré e pós-treino. O próximo passo foi realizar as análises de correlação pelo método Anova, inicialmente entre as séries e seqüências para cada condição (RE, RNE e NR) pré e pós-treino e depois entre as situações (pré e pós-treino).

O último nível de análise das imagens adquiridas com a RMf foi a de correlação comportamental, chamada de *Behavioral Brain Maps*, BBAM, a partir das quais pôde-se observar ativações relacionadas às respostas de evocação. Estas análises são partes de um conjunto do programa, XBAM versão 3.4. O método na versão atualizada permitiu correlacionar os dados

comportamentais da resposta de evocação e as imagens adquiridas por RMf.

Foi realizado processamento estatístico para a análise dos dados de imagem, dos 18 voluntários deste estudo; no entanto foram descartados 3 casos devido a problemas técnicos. As imagens do caso 16 apresentaram falhas do equipamento de RM, durante a aquisição das imagens. Nos casos 12 e 15 os parâmetros de transformação espacial para o sistema de coordenadas Talairach foram considerados imprecisos pelo algoritmo, que descartou ambos da análise de grupo, possivelmente pela amostragem insuficiente com as 15 fatias adquiridas. Desta maneira consideramos nesta tese 15 casos, a saber: c1, c2, c3, c4, c5, c6, c7, c8, c9, c10, c11, c13, c14, c17 e c18. O caso 6 não registrou a aquisição de imagens durante a última seqüência pré-treino; no entanto, ele foi mantido no estudo por se acreditar que isto não teria interferência significativa nos resultados finais.

4.3.1 Resultados da Análise de Grupo pelo Método GBAM

Pelo método GBAM *Generic Brain Maps*, foi realizada a análise de grupo de todas as condições: NR, RNE e RE, tanto antes do treino, quanto depois.

Os resultados dos grupos mostraram um grande número de ativações distribuídas por diversas estruturas cerebrais, que estão ilustradas no anexo 1.

NR

NR Pré-Treino

Para o resultado da análise de grupo das imagens adquiridas por RMf, quando a condição foi de aplicação de listas de palavras NR pré-treino, as ativações se concentraram bilateralmente com predomínio esquerdo, na ínsula BA 72, no córtex pré-motor e área suplementar motora BA 6, no giro temporal superior BA 22, no hipocampo BA 66, no giro parahipocampal e no giro temporal medial BA 21. Além de ativação no hemisfério esquerdo do giro pré-central (M1) BA 4, do córtex órbito-frontal BA 12, do cerebelo BA 71, do lobo temporal ínfero-posterior BA 37, do giro do cíngulo posterior BA 31, do córtex retrosplenial BA 29, do córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 e. E do lado direito do giro pós-central (S1) BA 1 e do giro do cíngulo ântero-medial BA, do lobo temporal (*Uncus*) BA 34 e do corpo estriado BA 68.

NR Pós-Treino

Para a mesma condição NR pós-treino, houve somente ativação esquerda; as áreas do cerebelo 71 e do lobo temporal ínfero-posterior BA 37 mantiveram-se ativadas. Observaram-se modificações nas ativações do pós-treino nas áreas da ínsula BA 72, do giro pré-central (M1) BA 4, do giro pós-central (S1) BA 1 e do hipocampo BA 66. Houve ativação adicional à esquerda, nas áreas do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47, do giro frontal inferior área de Broca BA 45 e do giro temporal inferior BA 20, que não foram observadas na condição pré-treino.

RNE

RNE Pré-Treino

Na condição de aplicação das listas de palavras RNE pré-treino, as ativações foram bilaterais na ínsula BA 72, e no giro temporal superior BA 22, no córtex auditivo de associação BA 42 esquerdo, bilateralmente com predomínio à esquerda no córtex pré-motor e área suplementar motora BA 6. No hemisfério direito do putamen BA 69 e do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47, no giro do cíngulo médio anterior BA 24 esquerdo, no giro supramarginal BA 40 bilateral com predomínio esquerdo, no giro pré-central (M1) BA 4 direito e no córtex órbito-frontal BA 12 esquerdo e com menor número de voxels na BA 11 direita. Houve também ativação esquerda no lobo frontal medial BA 32 e bilateral no cerebelo BA 71 com predomínio esquerdo e direito no giro temporal ínfero-posterior BA 37 e no giro pós-central (S1) BA 1. Observaram-se ainda ativações do hemisfério esquerdo para o córtex visual primário paraestriado área 18 e 19, no pólo temporal anterior BA 37 bilateral com predomínio à direita, no corpo estriado BA 68 bilateral, esquerdo no giro temporal médio BA 21, no hipocampo BA 66 e no giro do cíngulo posterior BA 31, além de ativação no córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 esquerdo e BA 9 direito, no giro frontal inferior (área de Broca) BA 44, no giro temporal inferior BA 20 e no tálamo direito.

RNE no Pós-Treino

Para a mesma condição acima descrita RNE no pós-treino, as ativações se reproduziram bilateralmente no corpo estriado BA 4, na ínsula BA 72 e no cerebelo BA 71, porém com predomínio esquerdo no

hipocampo BA 66 e no córtex órbito-frontal BA 11 direito. No entanto, verificaram-se mudanças em relação à lateralidade hemisférica das ativações no pós-treino, desta forma pôde-se notar ativação do hemisfério esquerdo no giro pré-central BA 4, no lobo temporal ínfero posterior BA 37, no putamen BA 69, no tálamo BA 67 e no giro pós-central (S1) BA 1; e do hemisfério direito no giro do cíngulo ântero-medial BA 25 e bilateralmente no córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 com maior número de voxels no esquerdo. A ativação do lobo temporal (*Uncus*) BA 34 direito não foi observada na condição RNE pré-treino.

RE

RE Pré-treino

Para a condição RE pré-treino, as áreas cerebrais ativadas foram observadas no hemisfério esquerdo do córtex auditivo de associação BA 42, do giro temporal superior esquerdo BA 22 e do giro pós-central inferior gustatório 43, bilateralmente na ínsula BA 72, no pré-motor córtex e área suplementar motora BA 6 com predomínio esquerdo, no córtex órbito-frontal BA 12 esquerdo e com menor número de voxels no BA 12 direito, no giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 e 44, e no giro pós-central (S1) BA 1 direito, no giro pré-central (M1) BA 4 esquerdo e bilateralmente no hipocampo BA 66, no cerebelo, no corpo estriado BA 68 e no lobo frontal medial BA 32. Houve também ativação bilateral com predomínio à esquerda no córtex pré-frontal dorsolateral BA 9 e no giro do cíngulo ântero-medial BA 24, giro temporal medial BA 21 e no lobo temporal

íntero-posterior. Detectou-se ainda ativação do hemisfério direito no córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 e no pólo frontal BA 10. Além de ativações do hemisfério esquerdo nas áreas do giro do cíngulo ântero-medial BA 24, do giro pré-central (M1) BA 4, do giro do cíngulo posterior, do lobo temporal (*Uncus*) BA 34, do córtex visual primário área 19, e do córtex retroesplénial BA 35.

RE Pós-Treino

Finalmente, na condição RE pós-treino, a mesma ativação, confinada no hemisfério esquerdo, observada na condição NR pós-treino, foi verificada na RE pós-treino. À semelhança da condição pré-treino a ativação esquerda no giro pré-central (M1) BA 4 foi novamente encontrada. No entanto, houve diferença em relação à lateralização das ativações que, no pós-treino, foi detectada apenas no hemisfério esquerdo das áreas do cerebello BA 71, do córtex pré-motor e área suplementar motora BA 6, e do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47. Também ocorreu a ativação esquerda do giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 e 44, não observada na condição RE pré-treino.

4.3.2 Resultados da Análise de Comparação Entre as Condições

4.3.2.1 Correlação Entre as Condições Pré-Treino: RE, RNE e RE.

O total das ativações obtidas após a análise estatística das imagens adquiridas por RMf, encontra-se no anexo 2 que ilustra o resultado para cada uma das condições estudadas. As análises realizadas com Anova correlacionaram as diversas condições estudadas.

NR>RE pré

Na correlação entre as condições NR > RE pré-treino, o resultado foi uma significativa ativação esquerda no cerebelo BA 71.

RE > NR pré

A correlação entre as condições RE > NR pré-treino indicou que a condição RE teve mais ativação que a NR, bilateralmente nas áreas do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47, do pólo frontal BA 10, do córtex órbito-frontal BA 11 e do lobo frontal medial BA 32 com predomínio direito; e no lado esquerdo, do giro frontal inferior (área de Broca) BA 45, do córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 e da ínsula BA 72 bilateral.

RE > RNE Pré

Quando a análise de comparação foi entre as condições RE > RNE Pré-treino, as áreas mais ativadas na condição RE do que na RNE foram exclusivamente do hemisfério esquerdo, nas áreas do giro frontal inferior (área de Broca) BA 45, do pólo frontal BA 10, do córtex pré-frontal

ventrolateral BA 47, do córtex órbito-frontal BA 11, do pré-frontal dorsolateral BA 9, do lobo medial frontal BA 32 e da ínsula BA 72.

A comparação entre as demais condições pré-treino, a saber: $NR > RNE$, $RNE > RE$ e $RNE > NR$ não apresentaram ativações detectáveis.

4.3.2.2 Correlação Entre as Condições Pós-Treino: RE, RNE e RE

NR > RE Pós-treino

Os resultados das análises de correlação com Anova entre as condições pós-treino não apresentaram ativações visualizáveis, à exceção da comparação $NR > RE$ Pós-treino. Entre estas condições, a comparação das ativações da condição NR, mais que as da RE, restringiram-se ao hemisfério esquerdo. Observou-se significativa ativação no cerebelo BA 71, na ínsula BA 72, no giro temporal superior BA 22, no giro supramarginal BA 40 e no giro frontal inferior (área de Broca) 44 esquerdo.

4.3.2.3 Correlação entre o Pré e Pós-Treino para cada uma das seqüências: 1º., 2º. e 3º.

Em relação aos resultados de comparação pré e pós-treinos, coletaram-se dados de todas as seqüências para saber como elas interferiram com o circuito neural; de forma que a primeira seqüência do pré-treino foi analisada com a primeira do pós-treino e, sucessivamente entre as segundas e terceiras. As primeiras e terceiras seqüências entre o pré e o pós-treino apresentaram resultados detectáveis para correlação da ativação neural, no entanto as segundas não obtiveram diferenças observáveis.

Para as análises de correlação pré e pós-treino entre as diversas seqüências os resultados foram os seguintes (ver imagens na figura 5 abaixo):

NR

NR Pré > Pós-Treino

A condição NR pré, quando correlacionada à do pós-treino, mostrou significativa ativação esquerda no giro supramarginal BA 40 e na ínsula BA 72. A comparação entre as terceiras seqüências foi diferente e resultou na ativação esquerda do giro do cíngulo posterior BA 31, do *precuneus* BA 7 e no córtex visual primário BA 18 e 19.

NR Pós > Pré-Treino

Na condição NR houve mais ativações pós-treino do que pré-treino, no cerebelo bilateral com predomínio direito, e no hemisfério esquerdo do pré-frontal ventrolateral BA 47, do giro inferior frontal BA 45 e do córtex visual primário BA 17. Nas terceiras seqüências, a correlação mostrou o mesmo

resultado, acrescido de ativação excedente do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo BA 46, e não ativou o giro inferior frontal BA 45.

RNE

RNE Pré > Pós-Treino

A comparação entre as condições pré e pós-treino RNE mostrou significativa ativação concentrada no lado esquerdo do hemisfério, no giro supramarginal BA 40, no cerebelo BA 71, no córtex auditivo de associação e na ínsula. Na correlação feita para as terceiras seqüências, houve ativação excedente no órbito-frontal BA 12 e no giro temporal superior esquerdos e não se observou a previamente vista para as primeiras seqüências, no giro supramarginal.

RNE Pós > Pré-Treino

Quando o pós-treino foi comparado ao pré-treino, para a condição RNE, houve mais ativações na ínsula BA 72 esquerda, no cerebelo bilateral com maior número de voxels do lado direito, e no lado esquerdo para o giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 e no córtex pré-frontal ventrolateral BA 47. Para a mesma correlação, durante as terceiras seqüências as ativações observadas se concentraram apenas no cerebelo BA 71 esquerdo.

RE

RE Pré > Pós-Treino

A comparação entre as condições pré e pós-treino RE, durante as primeiras seqüências mostrou significativa ativação esquerda no giro supramarginal BA 40, no córtex de associação auditivo BA 42, no cerebelo BA 71, na ínsula e no córtex retrosplenial (giro do cíngulo posterior). Esta mesma correlação entre as terceiras seqüências apresentou ativação semelhante na ínsula e no cerebelo, no entanto diferiu para as demais que não foram observadas e incluiu também as ativações esquerdas no córtex pré-motor e área suplementar motora (ASM) BA 6, no giro temporal superior BA 22, no giro do cíngulo BA 31, no córtex órbito-frontal BA 12 e no giro temporal medial BA 21.

RE Pós > Pré-Treino

Na comparação entre as primeiras seqüências para a condição RE o pós-treino ativou mais que o pré-treino, o cerebelo BA 71 direito, o giro frontal inferior (área de Broca) BA 45, a ínsula BA 72 e o córtex pré-frontal ventrolateral BA 45 esquerdos. Para esta correlação feita entre as terceiras seqüências do paradigma, o resultado diferiu e a ativação concentrou-se unicamente no cerebelo BA 71 esquerdo.

Figura 5: Imagens da análise com Anovas de comparação entre as condições NR, RNE e RE; Pré e Pós-Treino, com quadro das ativações correspondentes ao lado de cada figura. Com ($P < 0.01$).

RNE Pós Pré - Sequência 1

Lado	BA	Área
E	72	Ínsula
D	71	Cerebelo
E	45	Giro Frontal Inferior área de Broca
E	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	18	Córtex Visual Primário

RNE Pré Pós - Sequência 1

Lado	BA	Área
E	40	Giro Supramarginal
E	71	Cerebelo
E	42	Córtex Auditório de Associação
E	72	Ínsula

RE Pós Pré - Sequência 1

Lado	BA	Área
		Cerebelo
D	71	Ínsula
E	72	Giro Frontal Inferior de Broca
E	45	Córtex Pré-frontal
E	47	Ventrolateral

RE Pré Pós - Sequência 1

Lado	BA	Área
E	42	Córtex Auditório de Associação
E	40	Giro Supramarginal
E	71	Cerebelo
E	72	Ínsula
E	29	Córtex Retroesplenial

4.3.2.4 Correlação entre as condições para cada uma das seqüências: 1º., 2º. e 3º pré-treino e pós-treino

Foi realizada a análise de correlação com Anovas para as diversas seqüências pré e pós-treino, com o objetivo de verificar a ativação das estruturas do córtex pré-frontal, e em especial do córtex pré-frontal dorsolateral e do órbito-frontal (ver imagens na figura 6 abaixo).

RNE

Os resultados mostraram que o órbito-frontal BA 11 direito (19 voxels) estava mais ativado na primeira seqüência RNE ($RNE > NR$) quando foi correlacionada a condição NR do pré-treino.

RE

Observou-se ainda na primeira seqüência pré-treino, com número significativamente menor de voxels, ativação do órbito-frontal BA 11 direito (8 voxels), como resultado da correlação entre as condições RE com RNE ($RE > RNE$); e BA 11 esquerda (9 voxels), para a RE com a NR ($RE > NR$). Na terceira seqüência para a comparação entre as condições RE com RNE ($RE > RNE$) pré-treino, houve ativação do órbito-frontal, entretanto na BA 12 e no hemisfério esquerdo (7 voxels). Nas demais comparações inclusive nas seqüências pós-treino não houve ativação detectada para o órbito-frontal.

O pré-frontal dorsolateral esquerdo nas BA 46 e 9 estava mais ativado nas correlações entre as condições RE do que a RNE ($RE > RNE$) e na RE, comparada à NR ($RE > NR$). Observou-se, também, ativação do pré-frontal dorsolateral BA 46 na terceira seqüência pré-treino.

Dados adicionais das análises entre as condições mostraram também ativação no hemisfério direito do pré-frontal ventrolateral BA 47 e do pólo frontal BA 10, na segunda seqüência para as correlações entre as condições RE com RNE (RE>RNE) e para as RE com NR (RE>NR). Na terceira seqüência foi observada a ativação no pré-frontal ventrolateral BA 47 e no pólo frontal esquerdo, como resultado da correlação entre as condições RE com NR (RE>NR). Para a primeira seqüência a condição RE teve mais ativação do que a condição RNE bilateralmente no pólo frontal e no pré-frontal ventrolateral com predomínio direito; bem como a correlação entre RE ativou mais o pré-frontal ventrolateral BA 47 direito e o pólo frontal esquerdo do que a condição NR.

Tabela 4 - Ativações obtidas da correlação entre as condições para todas as seqüências.

N. Voxels	Região Cerebral	BA	Lado	Tal(x)	(y)	(z)	p
RNE > NR Pré S1							
19	Córtex Órbita-frontal	11	D	26	29	-18	<0,01
RE > RNE Pré S1							
8	Córtex Órbita-frontal	11	D	1	56	-13	<0,01
17	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-36	41	9	<0,01
11	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-29	33	20	<0,01
7	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-29	33	15	<0,01
6	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-40	41	15	<0,01
14	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	E	-4	52	26	<0,01
4	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	E	-4	52	20	<0,01
RE > NRP Pré S1							
9	Córtex Órbita-frontal	11	E	-4	56	-13	<0,01
13	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	E	-4	52	26	<0,01
10	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	E	-4	52	20	<0,01
10	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-36	41	9	<0,01
7	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-29	33	20	<0,01
5	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-4-29	33	15	<0,01
RE > RNE Pré S3							
7	Córtex Órbita-frontal	12	E	-47	0	-7	<0,01
6	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-40	26	15	<0,01
2	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	D	-40	4	42	<0,01

N. voxels refere-se ao número de voxels ativados durante as correlações estudadas, ao lado o nome da região cerebral e a área de Brodmann, seguido das coordenadas de Talairach x, y e z.

Figura 6: Imagens das correlações para a primeira seqüência entre as condições NR, RNE e RE.

4.3.3 Resultados da Análise de correlação pelo Método BBAM

Behavioural Brain Maps

4.3.3.1 Correlação entre a ativação neural e os escores de agrupamento semântico

Análises pelo método BBAM *behavioural Brain Maps* correlacionaram a ativação neural aos escores resultantes do uso de estratégia medidos pelo agrupamento semântico; foram realizadas para as diferentes condições em cada uma das seis seqüências (três, pré-treino e três, pós-treino), separadamente. O objetivo foi verificar a participação de estruturas do córtex pré-frontal no processamento da memória episódica verbal envolvendo a aplicação da estratégia semântica (ver imagens na figura 7 abaixo).

NR

A análise realizada, para a condição *NR pré-treino* não obteve a ativação neural no lobo frontal, como correlação ao uso de estratégia.

Na correlação da condição *NR Pós-treino*, o resultado mostrou ativação no lado esquerdo do giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 para a primeira seqüência. Na terceira seqüência, observou-se ativação no pré-frontal ventrolateral BA 47 esquerdo.

RNE

Quando a correlação foi para a condição RNE Pré-Treino, na primeira seqüência detectou-se ativação do hemisfério esquerdo do giro pré-central (M1) BA 4 e do córtex pré-frontal dorsolateral BA 9 na primeira seqüência.

A análise da condição RNE Pós-Treino apresentou ativação no córtex órbito-frontal BA 11 direito, no córtex pré-frontal dorsolateral e no giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 esquerdos na primeira seqüência. Para a terceira observou-se ativação no córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 esquerdo.

RE

Na condição RE Pré-Treino as ativações correlacionadas aos escores de agrupamento semântico foram no córtex órbito-frontal BA 11 direito, no córtex pré-frontal dorsolateral BA 9 direito e bilateralmente no frontal medial BA 32, no córtex pré-motor (área suplementar motora) BA 6, para a primeira seqüência.

Para a correlação da condição RE Pós-treino as ativações foram observadas, no hemisfério esquerdo do giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 e do córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 na primeira seqüência.

Tabela 5 - Ativações obtidas da correlação entre as seqüências para todas as condições.

	N. Voxels	Região Cerebral	BA	Lado	Tal(x)	(y)	(z)	p
RNE pós S1								
	22	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-43	29	9	<0,01
	8	Giro frontal Inferior	46	E	-46	26	9	<0,01
RE pós S1								
	26	Córtex Órbito-frontal	45	E	-29	26	4	<0,01
	5	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	46	E	-42	19	20	<0,01
RE S1 pré								
	14	Córtex Órbito-frontal	11	D	14	52	-13	<0,01
	6	Giro frontal Inferior	4	D	43	11	15	<0,01
	10	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	D	29	44	26	<0,01
RNE S3 pré								
	8	Córtex Pré-frontal Dorsolateral	9	D	0	56	26	<0,01
RNE pós S3								
	16	Córtex Pré-frontal Ventrolateral	47	E	-43	19	-13	<0,01
NR pós S3								
	9	Córtex Pré-frontal Ventrolateral	47	E	-43	37	-13	<0,01

N. voxels refere-se ao número de voxels ativados para as correlações com os escores do agrupamento para estratégia semântica, ao lado o nome da região cerebral e a área de Brodmann, seguido das coordenadas de Talairach x, y e z. Pós e Pré referem-se a pós e pré-treino e S1 seqüência 1.

Figura 7: Imagens com os resultados das ativações para as correlações com os escores de agrupamento semântico.

RNE pós run1

Lado	BA	Área
E	46	Córtex Pré-frontal
E	45	Dorsolateral Giro frontal inferior

RE Pós run 1

Lado	BA	Área
L	47	Córtex Pré-frontal
L	45	Ventrolateral Giro frontal inferior

RE pré Run 1

Lado	B A	Área
D	1	Córtex órbito-frontal
E	1	Lobe Frontal
D	3	Medial
D	2	Giro frontal inferior
Bi	4	Córtex Pré-frontal
	4	Dorsolateral
	9	Córtex Pré-motor
	6	& SMA

RNE pré Run3

Lado	B A	Área
D	9	Córtex Pré-frontal Dorsolateral

V. DISCUSSÃO

5.1 Ativação neural associada à memória episódica verbal com uso de estratégia semântica

Os resultados indicam a participação de uma ampla rede de estruturas neurais envolvidas com o paradigma de codificação da memória episódica verbal e o uso da estratégia de organização semântica. O conjunto de ativações verificadas para as diversas condições concentrou-se em regiões do córtex pré-frontal, das estruturas do lobo temporal medial, do giro do cíngulo, dos núcleos da base, do córtex parietal, do córtex occipital, da ínsula e do cerebelo. Por outro lado, nota-se certa variação quanto às condições estudadas, relacionadas à lateralização do hemisfério cerebral e ao número de *voxels*. Deste modo as respectivas ativações das regiões mencionadas acima foram:

1) Em áreas corticais:

a) No córtex pré-frontal, em áreas de córtex pré-frontal dorsolateral BA 46, 9, córtex órbito-frontal BA 11 e 12, ventrolateral pré-frontal BA 47, pólo frontal BA 10, giro frontal inferior (área de Broca) BA 45 e 44, córtex pré-motor e área suplementar motora BA 6, giro pré-central (área motora 1) BA 4 e lobo frontal medial BA 32.

b) Em estruturas do córtex temporal medial: hipocampo BA 66, giro parahipocampal BA 28, giro temporal médio BA 21, giro temporal inferior BA 20, giro temporal superior BA 22, lobo temporal ínfero-posterior BA 37, pólo

temporal anterior BA 38 e córtex retrosplenial BA 35; no giro do cíngulo: giro cíngulo anterior BA 25, giro do cíngulo antero-medial BA 24 e giro do cíngulo posterior BA 23 e 31.

c) Na ínsula BA 72.

d) No lobo parietal: giro pós-central (S1) BA 1 e giro supramarginal BA 40.

e) No córtex occipital: córtex visual primário BA 17, 18 e 19.

2) Em áreas subcorticais:

a) Nos núcleos da base: putamen BA 69 e corpo estriado BA 68.

b) No tálamo.

c) No cerebelo BA 71, que não foi previamente estimado.

Estes dados corroboram amplamente a literatura da memória episódica (Yancey *et al.*, 2001; Fletcher, 1998; Bright *et al.*, 2001; Markowitsch, 1998, 2000; Wiebe, 1997; Hodges, 1998; Cabeza e Nyberg, 2000).

O presente estudo mostrou ativações de estruturas do lobo temporal, relacionadas à rede da memória de longo prazo e às regiões do córtex pré-frontal, envolvidas com a memória de trabalho e com a episódica.

5.1.1 Diferenças nas ativações entre as condições: RNE, RE e NR

A comparação das ativações mostrou diferença significativa entre as condições pré-treino. Desta forma a condição RE apresentou mais ativações que as condições RNE e NR no córtex pré-frontal dorsolateral BA 46, no ventrolateral BA 47, no giro frontal inferior BA 45 e no órbito-frontal BA 11

esquerdo e bilateral em comparação com a NR (RE>RNE>NR). Na condição RE as palavras foram organizadas semanticamente, e os voluntários tiveram apenas que lembrar as categorias para facilitar a evocação. Este dado corrobora os dados encontrados previamente por Savage *et al.* (2001), que mostraram o giro pré-frontal inferior BA 45 e o córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 gradualmente mais ativados, à medida que a organização semântica estava mais estruturada (RE>RNE>NR). Resultado similar foi encontrado por Bor D *et al.* (2004), que investigaram a memória de trabalho verbal em seqüências organizadas de dígitos matemáticos por meio de RMf e observaram que as seqüências organizadas, e mais facilmente lembradas, foram correlacionadas a uma maior ativação do pré-frontal lateral. Estes resultados demonstraram que tarefas com menor demanda podem eliciar maior recrutamento do córtex pré-frontal.

Áreas distintas do córtex pré-frontal, envolvidas com o processamento da memória podem influenciar as operações das funções executivas exigidas para implemento da estratégia de organização semântica, o que facilitaria a memória episódica (Savage *et al.*, 2001).

5.2 Efeito do treino: Modificações no padrão de ativação neural após o treino, associadas à melhora do desempenho na evocação de palavras e no uso de estratégia

Observou-se modificação no padrão de ativação neural pós-treino para as seqüências 1 e 3 do paradigma, mas não para a seqüência 2,

quando comparadas ao pré-treino. Este resultado pode ser explicado por meio das diferenças significativas encontradas para o desempenho comportamental entre o pré e o pós-treino, nas seqüências 1 e 3. A correlação entre a seqüência 2 pré-treino e a equivalente do pós-treino não foi significativa em termos da quantidade de palavras evocadas e da aplicação da estratégia semântica. Paralelamente ao desempenho após o treino, que foi considerado significativamente similar ao pré-treino, o padrão de ativação neural também não apresentou mudanças e como resultado da análise de correlação não houve ativação. Deve se ter em mente que as listas antes do treino também permitiam o uso da estratégia organizacional semântica, com isso tanto antes quanto depois os voluntários puderam aplicá-las. O desempenho foi avaliado pela quantidade de palavras evocadas e pelo escore de agrupamento semântico, que refletiu o uso da estratégia. Além disso houve um significativo aumento nos escores comportamentais após o treino, tanto para a evocação de palavras, quanto para o uso da estratégia organizacional semântica, o que indica maior empenho por parte dos voluntários em lembrar as palavras, durante as seqüências 1 e 3, após o treino. A seqüência 1 obteve a maior diferença entre os escores do uso da estratégia e da evocação de palavras após o treino.

A análise de correlação neural para as primeiras seqüências após o treino mostrou mais ativação, que antes do treino no hemisfério esquerdo das áreas frontais, no giro frontal inferior área de Broca BA 45 e no córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 e direito no cerebelo BA 71, para as

condições RNE e RE e tendo sido bilateral para a NR. Estas ativações do giro frontal inferior e do córtex pré-frontal ventrolateral podem estar associadas ao desempenho bem sucedido indicado pelos escores comportamentais. Otten *et al.* (2001) investigaram quais as áreas do cérebro que estariam relacionadas à codificação de palavras, os resultados mostraram maior ativação no giro frontal inferior para palavras codificadas semanticamente, que foram subsequentemente reconhecidas com segurança. Em outro estudo Prince *et al.* (2005) identificaram ativação no córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo relacionado ao sucesso na codificação da memória.

As correlações das primeiras seqüências pré-treino não detectaram diferença significativa para as ativações do córtex pré-frontal, mas mostraram ativação para o cerebelo esquerdo nas condições RNE e RE e bilateral para a NR. A diferença encontrada para as terceiras seqüências após o treino foi no cerebelo esquerdo para as condições RE e RNE, enquanto, antes do treino, ocorreu no direito para a RNE e no esquerdo, para a RE. A ativação do cerebelo não era esperada neste estudo, mas mostrou um padrão significativamente diferenciado entre as condições e as seqüências. Estes resultados indicam diferenças entre o padrão de ativação neural após a aplicação de treino cognitivo de curta duração e apóiam o estudo previamente realizado por Musso *et al.* (1999), que mostraram mudança no padrão de ativação cortical, após treino de curto prazo. Os efeitos do treino sobre a ativação neural, associados ao desempenho comportamental, também foram encontrados em estudos anteriores (Tracy,

et al. 2003; Nyberg *et. al.* 2003; Olesen *et al.* 2004). Sturm W. *et al.* (2004) mostraram que a melhora no desempenho, após o treino, em pacientes que sofreram lesão cerebral, estava associada à restituição parcial do hemisfério afetado.

O fato de não ter havido ativação após o treino como resultado da comparação para as segundas seqüências é intrigante, mas especula-se que a fadiga dos voluntários tenha contribuído para reduzir o nível de controle atencional. Uma outra explicação mais plausível é da habituação, que tenha levado a diminuição da resposta, de codificação frente aos estímulos específicos e repetitivos, que foi posteriormente revertida.

5.3 Investigação das ativações do córtex pré-frontal para as diversas seqüências estudadas

5.3.1 Ativação do Giro Frontal Inferior

A ativação do giro frontal inferior área de Broca BA 45 esquerdo, na primeira seqüência após o treino, foi correlacionada aos escores de agrupamento semântico para todas as condições. Também houve mais ativação do giro frontal inferior área de Broca BA 45 esquerdo na primeira seqüência após o treino. A análise de correlação entre as condições antes do treino mostrou que a ativação foi maior na condição RE, quando comparada à NR e à RNE. Um dado que confirma o encontrado por Savage *et al.* (2001) sugeriu que os processos do controle executivo, envolvidos

na avaliação e na evocação do conhecimento semântico foram diferentemente recrutados durante a codificação. O giro frontal inferior esquerdo tem sido identificado em estudos de codificação da memória, quando os participantes processam as características semânticas dos itens (Kapur *et al.*, 1994; Demb *et al.*, 1995; Fletcher *et al.*, 1995). Após o treino, esta diferença de ativação entre as condições não foi observada, provavelmente pela influência do próprio treino, assim os voluntários tentaram encontrar relações semânticas entre as palavras em todas as condições, havendo o recrutamento da mesma região cerebral. Da mesma forma, outro estudo prévio mostrou o giro frontal inferior ativado, independentemente do tipo de estratégia envolvida com a condição estudada (Bernstein *et al.* 2002).

5.3.2 Envolvimento do córtex órbito-frontal do córtex pré-frontal dorsolateral no processamento da estratégia

O córtex órbito-frontal BA 11 direito estava mais ativado na correlação entre a condição RE, em comparação à RNE, e na RNE, comparada à NR, na primeira seqüência do pré-treino (RE > RNE > NR). As análises entre as seqüências para a correlação dos escores do uso de estratégia também mostraram o córtex órbito-frontal BA 11 direito ativado na primeira seqüência das condições RE e RNE pré-treino. Estes dados podem indicar que o órbito-frontal direito estaria relacionado à busca e ao processamento da estratégia mais eficiente, pelo fato de estar mais ativado nas condições que permitem a aplicação da estratégia organizacional semântica para beneficiar

a evocação posterior; aliado a isso esta ativação foi diretamente correlacionada ao uso da estratégia. O conjunto de resultados corrobora os dados anteriormente encontrados por Savage *et al.* (2001) e sugerem que o córtex órbito-frontal BA 11 direito estaria envolvido com a prévia mobilização de estratégias para a memória episódica e, uma vez encontrada, o pré-frontal dorsolateral manteria e controlaria a sua aplicação. No entanto, em seu estudo, o órbito-frontal estava ativado apenas para a condição RNE, esta diferença talvez seja causada por diversos fatores entre os quais aventam-se influências individuais (Kondo *et al.*, 2005); outra possibilidade seria a da técnica utilizada. Esperava-se que a condição RE, por possuir organização semântica e permitir a aplicação de estratégia, mostrasse ativação do órbito-frontal, tanto quanto a RNE.

Bor *et al.* (2004) observaram ativação preferencial do córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral durante a codificação de seqüências estruturadas e concluíram que o córtex pré-frontal lateral parece desempenhar um papel geral na codificação de informações associadas à estratégia de memória para otimizar a *performance*. Em suporte a esta idéia, o córtex pré-frontal dorsolateral BA 9 e 46 esquerdo estava mais ativado nas comparações entre as condições RE com NR e RE com RNE, na primeira seqüência (RE>RNE>NR). Este dado está em linha com o encontrado por Savage *et al.* (2001) e sugere que a demanda dos processos executivos aumentou em paralelo com o aumento do uso da estratégia semântica. Alguns estudos sugerem que o córtex pré-frontal dorsolateral na codificação relaciona-se ao uso de processos executivos, necessários para a criação de uma estrutura

organizacional (Fletcher *et al.* 1998). Segal e Mandler (1967), em um estudo prévio, concluíram que a organização do material estudado melhora a posterior evocação da memória.

O córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 esquerdo, após o treino, foi correlacionado aos escores de agrupamento semântico para a condição RNE na primeira seqüência. Nesta condição RNE, as palavras pertencentes à mesma categoria foram randomicamente apresentadas, logo os voluntários tiveram que aplicar maior grau de atenção e monitorar a ordem de apresentação, a fim de organizá-las por categorias. Isto reflete o esforço para organizar as palavras e possibilitar sua posterior evocação. Dados prévios indicam que a ativação do pré-frontal dorsolateral está associada a condições que requerem monitoração, manipulação e atualização pela memória de trabalho (Chao e Knight, 1996; Coull *et al.* 1996; Markowitch, 2000; Owen *et al.*, 1996; D'Esposito *et al.*, 1998; Smith e Jonides, 1999). Esta idéia é consistente com a proposição do córtex frontal envolvido com a função de sistema supervisor, que controlaria o processamento em situações novas (Norman e Shallice, 1986). Estes processos podem suportar a organização semântica porque permitem que os voluntários monitorem uma lista desestruturada de palavras e atualizem ou manipulem a representação na memória de trabalho, à medida que reagrupam mentalmente as palavras.

O córtex pré-frontal dorsolateral BA 9 direito foi correlacionado aos escores de agrupamento semântico para as condições RE e RNE na primeira seqüência pré-treino. Uma possível explicação para o envolvimento

do córtex pré-frontal direito, neste estudo, relaciona-se ao alto nível de demanda dos processos atencionais e de monitoração, com o objetivo de aplicar a estratégia mais efetiva.

5.3.3 Considerações Neuroanatômicas e Funcionais do Córtex Frontal

As recíprocas conexões do córtex pré-frontal para, virtualmente, todas as estruturas subcorticais o colocam em posição central de monitorar e manipular diversos processos cognitivos. São duas as principais vias do córtex pré-frontal: 1) Conexões para o parietal posterior, o giro do cíngulo posterior e anterior, e regiões do lobo temporal medial, incluindo o córtex entorinal e o parahipocampal. 2) Conexões córtico-subcorticais entre o córtex pré-frontal e o corpo estriado, o globo pálido, a substância negra e o núcleo médio-dorsal do tálamo.

Conforme descrito por Mesulan (2000), o córtex pré-frontal pode ser definido como um sítio para a confluência de dois eixos funcionais envolvidos com: 1) Memória de trabalho: por intermédio das funções executivas, supervisionando os processos atencionais; com epicentro transmodal no córtex pré-frontal e no córtex parietal posterior. 2) Comportamento: com epicentro transmodal no córtex pré-frontal e no córtex órbito-frontal paralímbico.

A cabeça do núcleo caudado e o núcleo médio dorsal do tálamo são componentes subcorticais críticos para ambos os eixos funcionais. O córtex pré-frontal tem alta densidade de interconexões, com quase todos os setores heteromodais, unimodais, paralímbicos e límbicos do córtex cerebral. Seu padrão de conectividade indica que está em posição de interagir com o

córtex de associação e com o sistema límbico. Por meio de suas amplas projeções estaria em posição de ativar uma determinada rede, suprimir outra e orquestrar interações entre elas.

O córtex órbito-frontal e outros componentes paralímbicos do córtex pré-frontal provêm um ponto de congruência para ligar pensamentos, memória e experiências com o estado visceral e o emocional correspondentes. Lesões nesta área interferem na habilidade do estado emocional e visceral para comportamento guiado, especialmente em situações complexas e ambíguas.

Estudos de pacientes com lesão e neuroimagem indicam que o córtex órbito-frontal pode intermediar a inibição antecipada de comportamentos automáticos, o que favoreceria um comportamento bem planejado e organizado, particularmente em novas situações (Nobre *et al.*, 1999; Bechara *et al.*, 1996; Damasio, 1996).

O córtex órbito-frontal é aferentado por várias regiões do córtex sensório (Rolls, 1990 e Morecraft *et al.*, 1992; Rolls e Baylis, 1994) e recebe projeções diretas do córtex somato-sensório, do córtex temporal inferior e do pólo temporal (Petrides and Pandya, 1988; Morecraft *et al.*, 1992; Barbas, 1995). E por projeções diretas vindas de estruturas subcorticais, incluindo substanciais projeções da amígdala e do mediodorsal do tálamo (Krettek and Price, 1977; Ray and Price, 1993).

Por sua vez o córtex órbito-frontal, se projeta para os córtices temporal inferior e entorrinal, para o giro do cíngulo anterior, hipotálamo, área tegmental ventral e núcleo caudado (Nauta, 1964; Kemp and Powell, 1970;

Insausti *et al.*, 1987). Este padrão heterogêneo de conectividade sugere que o córtex órbito-frontal atua como uma zona de convergência para os aferentes das áreas límbicas e de associação heteromodal. O córtex órbito-frontal tem sido relacionado a uma ampla variedade de funções, que incluem memória e aprendizagem (Carmen Cavada *et. al.*, 2000; Frey e Petrides, 2003); em comportamentos motivados (Geoffrey Schoenbaum, 2000; Rolls, 2000; Itami e Uno, 2002); em aprendizagem (Baylis, *et. al.* 1995; Rolls, 2000); e desempenha um papel central nas funções executivas que controlam e corrigem os comportamentos relacionados à recompensa, punição e emoção (Barbas, 2000; Rolls, 1996).

Tal diversidade de conexões é consistente com o amplo espectro de funções e com o papel supramodal integrativo e envolvido com o córtex órbito-frontal.

5.3.4 Memória de Trabalho e Memória de Longo Prazo

A relação do córtex pré-frontal com a memória de trabalho (Baddeley 2002; Prabhakaran *et al.* 2000) sugere que ele poderia transformar o acesso de informações em um processo ordenado. Por meio desta, as representações de eventos externos e internos poderiam concorrer interativamente de forma a possibilitar mudanças no foco de atenção.

5.4 Ativação cerebelar

Um dado inesperado foi a ativação do cerebelo, presente em quase todas as correlações realizadas. Estava ativado no hemisfério direito nas condições RE e RNE para a primeira seqüência e no esquerdo para a terceira.

Recentemente, Bower e Parsons (2003) indicaram que o cerebelo está ativado durante uma grande variedade de atividades não relacionadas diretamente com o movimento. Eles sugeriram que seria uma estrutura suporte para o resto do cérebro, envolvendo a monitoração da entrada de informações sensoriais e fazendo contínuos ajustes, à medida que a informação é adquirida. Em um estudo de neuroimagem, mostraram que o cerebelo também participa nas funções de memória de trabalho, atenção e controle impulsional (Bower e Parsons, 2003). Possivelmente a ativação do cerebelo, observada após o treino, pode ter ocorrido devido à crescente demanda para monitorar a informação sensorial recebida, neste caso as palavras visualmente apresentadas, fornecendo suporte à atividade das demais estruturas envolvidas na aplicação das estratégias semânticas.

Considerações finais:

Respostas às principais hipóteses levantadas resumem-se em:

- 1) Modificação no padrão de ativação neural para as tarefas pós-treino, em relação às do pré-treino.
 - a) Houve modificação do padrão de ativação neural após o treino associada ao melhor desempenho.
- 2) Do ponto de vista neuroanatômico, além da rede neural usualmente associada à memória episódica verbal, ocorrem ativações no córtex órbito-frontal, bem como no pré-frontal dorsolateral, devido ao fato de o paradigma deste estudo envolver o uso de estratégia.
 - b) observou-se ativação da rede previamente considerada e do córtex órbito-frontal, bem como no pré-frontal dorsolateral.

5.5 Limitações e Problemas encontrados

O estudo científico na área de neuroimagem ainda é recente. A RMf baseia-se nas diferenças de oxigenação da hemoglobina para obter-se o contraste, pelo efeito BOLD que, resulta na detecção de ativação neural. Para tornar a imagem visualizável com ativação cerebral é necessário um processo extenso por meio de programas de análise estatística. O programa utilizado neste estudo permitiu explorar uma ampla gama de fatores relacionados à circuitaria neural da memória episódica verbal. Contudo foi necessário aguardar a versão do programa que tornasse possível a análise

de correlação das ativações neurais com os dados comportamentais, do maior número dos casos estudados.

Desta forma os resultados apresentados mostram a magnitude e excelência do método escolhido, que veio de encontro a um dos focos centrais do estudo: o fato de correlacionar os escores de evocação e estratégia com a ativação neural.

5.6 Perspectivas Futuras

A técnica de ressonância magnética funcional oferece a oportunidade ímpar de estudar comportamentos complexos, sem ser o inconveniente de invasiva. A memória episódica é alvo de estudo de suma importância, tanto para a Neuropsicologia, quanto para a Neurofisiologia humana. A complexidade de seu funcionamento e a interação com os processos psicológicos do desenvolvimento humano colocam a memória episódica em posição de destaque central e de interesses imbricados das mais diversas áreas do conhecimento.

Atualmente muitos trabalhos têm sido realizados para elucidar o papel da memória episódica e da fadologia neural relacionada a ela. Apesar de termos tido um grande avanço em nossa compreensão sobre os processos de memória; até hoje nenhum trabalho foi considerado conclusivo, e muitos aspectos precisam ser esclarecidos, como: o papel do córtex órbito-frontal relacionado a estratégia organizacional e, a interação entre as estruturas

mais ativadas e as menos ativadas durante o processamento da memória. Outro aspecto importante é reconhecer como é feita a modulação de informações dentro deste sistema.

O nosso propósito de investigar o papel do treino de estratégias para as tarefas de memória episódica, trás a esperança para o futuro desenvolvimento de técnicas aplicadas a clinica da reabilitação cognitiva em pacientes com *déficits* de memória.

5.7 Principais contribuições

Até o presente momento este estudo parece ser pioneiro a investigar os efeitos do treino com aplicação e uso da estratégia organizacional semântica da memória episódica verbal, em humanos normais por meio de, neuroimagem funcional. Desta maneira este estudo poderá fornecer subsídios para futuras pesquisas, principalmente as aplicadas à clínica de reabilitação neuropsicológica.

VI. CONCLUSÕES

1. Observou-se que modificações no padrão de ativação neural após o treino estavam associadas à melhora no desempenho.
 - a. Verificou-se o giro frontal inferior BA 45 e o córtex pré-frontal ventrolateral BA 47 esquerdo ativados após o treino.
 2. O córtex pré-frontal, especialmente o órbito-frontal, o dorsolateral e o giro frontal inferior, foi mais ativado à medida que a organização semântica era mais estruturada (RE>RNE>NR).
 3. O córtex órbito-frontal BA 11 direito e o córtex pré-frontal dorsolateral BA 46 e 9 esquerdo estavam mais ativados na primeira sequência pré-treino para as condições RNE e RE.
 - a. Este dado corrobora os anteriormente encontrados e sugere a participação do córtex órbito-frontal na mobilização de estratégias que, uma vez encontrada o córtex pré-frontal dorsolateral, manteria e controlaria a sua aplicação.
 4. O conjunto de ativações verificadas para as diversas condições concentrou-se nas regiões do córtex pré-frontal, de estruturas do lobo temporal, do giro do cíngulo, dos núcleos da base, do córtex parietal, do córtex occipital, da ínsula e do cerebelo.
-

Anexo 1: Imagens de grupo GBAM para cada uma das condições NR, RNE e RE; Pré e Pós-Treino, com quadro das ativações correspondente ao lado de cada figura.

NR GBAM Pré

D

E

Lado	BA	Área
Bi	72	Ínsula
E	6	Córtex Pré-motor & SMA
E	22	Temporal Superior
D	1	Giro Poscentral
Bi	4	Giro Pré-central (M1)
D	24	Giro do Cingulo Médio Anterior
E	66	Hipocampo
E	12	Córtex Orbitofrontal
E	71	Cerebelo
Bi	21	Giro Temporal Medial
E	37	Lobo Temporal Inf-Posterior
D	68	Corpo estriado
E	31	Giro do Cingulo Posterior
E	29	Córtex Retroesplénia (Cingulado Posterior)
Bi	28	Posterior
E	46	Giro Parahipocampal
D	34	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
		Lobo Temporal (Uncus)

RNE GBAM Pré

D

E

Lado	BA	Área
E	72	Ínsula
Bi	22	Giro Temporal Superior
E	42	Córtex Auditivo de Associação
E	6	Pré-motor Córtex & SMA
D	69	Putamen
D	47	Ventrolateral Pré-frontal Córtex
E	24	Giro do Cingulo Médio Anterior
E	40	Giro Supramarginal
D	4	Giro Pré-central (M1)
E	12	Córtex Orbitofrontal
E	32	Lobo Frontal Medial
Bi	71	Cerebelo
D	37	Lobo Temporal Inf-Posterior
D	1	Giro Pós-central (S1)
E	19	Córtex Visual Primário (Paraestriado)
E	18	Córtex Visual Primário (Periestriado) (V2,V3)
Bi	38	
Bi	68	Pólo Temporal Anterior
E	21	Corpo estriado
E	66	Giro Temporal Medial
E	31	Hipocampo
Bi	46	Giro do Cingulo Posterior
Bi	20	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
D	67	Giro Temporal Inferior
		Tálamo

RE GBAM Pré

D

E

Lado	BA	Área
E	42	Auditório Associação Córtex
E	43	Giro Póscentral Inferior (Gustatório)
Bi	72	Ínsula
E	22	Giro Temporal Superior
Bi	6	Córtex Pré-motor & SMA
E	12	Órbitofrontal Córtex
D	1	Pós-central Giro (S1)
E	4	Pré-central Giro (M1)
D	44	Giro Frontal Inferior (Broca)
D	45	Giro Frontal Inferior (Broca)
Bi	66	Hipocampo
Bi	71	Cerebelo
Bi	9	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
Bi	38	Pólo Temporal Anterior
D	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
Bi	21	Giro Temporal Medial
E	24	Giro do Cingulo Médio Anterior
Bi	37	Lobo Temporal Inf-Posterior
E	4	Giro Pré-central (M1)
Bi	68	Corpo estriado
Bi	32	Lobo Frontal Medial
D	10	Pólo Frontal
E	31	Giro do Cingulo Posterior
E	34	Lobo Temporal (Uncus)
E	19	Córtex Primário Visual (Paraestriado)
E	35	Córtex Retroesplénia

NR GBAM Pós

Lado	BA	Área
E	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	45	Giro Frontal Inferior (Broca)
E	72	Ínsula
E	4	Ínsula
E	71	Giro Pré-central (M1)
E		Cerebelo
E	37	Lobo Temporal Inf-Posterior
E	1	Giro Pós-central (S1)
E	20	Giro Temporal
E	66	Inferior Hipocampo

D

E

RNE GBAM Pós

Lado	BA	Área
E	72	Ínsula,
E	4	Giro Pré-central (M1)
E	71	Cerebelo
Bi	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	37	Lobo Temporal Inf-Posterior
E	69	Putamen
E	67	Tálamo
D	34	Lobo Temporal (Uncus)
Bi	68	Corpo estriado
D	11	Córtex Orbitofrontal
E	1	Pós-central Giro (S1)
D	25	Giro do Cíngulo Anterior
E	66	Hipocampo

D

E

RE GBAM Pós

Lado	BA	Área
E	45	Inferior Frontal Giro (Broca)
E	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	6	Córtex Pré-motor & SMA
E	71	Cerebelo
E	4	Giro Pré-central (M1)

D

E

Anexo 2: Imagens da análise com Anovas de comparação entre as condições NR, RNE e RE; Pré e Pós-Treino, com quadro das ativações correspondentes ao lado de cada figura. Com ($P < 0.01$)

NR > RE Pré

Lado	BA	Área
E	71	Cerebelo

D

E

RE > NR Pré

Lado	BA	Área
Bi	47	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	45	Giro Frontal Inferior (Broca)
Bi	10	Pólo Frontal
E	46	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
Bi	11	Córtex Órbitofrontal
Bi	32	Lobo Frontal Medial
E	72	Ínsula

D

E

RE > RNE Pré

Lado	BA	Área
E	45	Giro Frontal Inferior (Broca)
E	10	Pólo Frontal maior a E
E	72	Ínsula
E	72	Córtex Pré-frontal Ventrolateral
E	47	Córtex Órbitofrontal
E	11	Córtex Pré-frontal
E	46	Dorsolateral

D

E

NR > RE Pós

Lado	BA	Área
E	71	Cerebelo
E	72	Ínsula
E	22	Giro Temporal Superior
E	40	Giro Supramarginal
E	44	Giro Frontal Inferior (Broca)

D

E

Anexo 2 – pós-treino

Tabela 1A - Relação dos dados demográficos, com a media e desvio padrão; 1= homen e 2 = mulher.

Voluntários	idade	escola	sexo
1	38	7	2
2	32	11	1
3	32	11	1
4	25	5	2
5	36	6	2
6	28	11	2
7	49	16	1
8	29	6	1
9	24	6	1
10	60	6	2
11	42	5	1
13	21	11	1
14	37	5	2
17	51	10	2
18	55	4	1
MD	37,27	8	8H
Dp	11,50	3,32	7M

Tabela 2A: Relação dos escores obtidos para cada voluntário nos testes neuropsicológicos aplicados. As colunas, se refere ao qit- QI total, voca- ao subteste vocabulário, matriz- ao subteste matrizes do WASI *Wechsler Abbreviated Scaled of Intelligence*, spdir- ao subteste *span digit* diretos, spind- ao subteste *span digit* indiretos, digper- dígitos, rmw- e rmwper-reconhecimento de memória para palavras *Warrington Recognition Memory*, rmf- e rmfper- reconhecimento de memória para faces, ravltt- e ravlta7- *Rey auditory verbal Learning* total.

Voluntário	qit	voca	matriz	spdir	spind	digper	rmw	rmwper	rmf	rmfper	ravltt	ravlta7
1	98	9	9	7	6	50	25	90	24	75	47	8
2	101	11	9	7	6	50	25	90	25	90	53	11
3	100	10	9	8	7	66	24	25	23	50	40	7
4	88	8	8	6	5	22	23	20	22	20	42	6
5	95	9	9	7	5	25	24	25	23	50	45	9
6	98	9	9	6	6	25	24	25	23	50	49	9
7	115	12	13	8	8	75	25	90	25	90	55	12
8	95	9	9	6	5	25	24	25	23	50	49	9
9	90	9	8	5	5	22	23	20	22	20	40	6
10	93	9	9	7	6	50	24	25	23	50	50	10
11	96	10	9	7	6	50	24	25	24	75	52	10
13	101	10	10	7	6	50	24	25	23	50	50	11
14	95	9	9	6	5	22	24	25	23	50	43	9
17	100	10	10	7	6	50	25	90	24	75	50	12
18	92	9	9	6	6	50	24	50	23	50	48	11
MD	97,13	9,53	9,27	6,67	5,87	42,13	24,13	43,33	23,33	56,33	47,53	9,33
Dp	6,11	0,95	1,12	0,79	0,80	16,70	0,62	28,91	0,82	20,45	4,47	1,88

Tabela 3A: Relação contendo a quantidade de palavras evocadas em cada seqüência por cada um dos voluntários. Nas linhas finais constam as medias e o desvio padrão para as colunas referentes as seqüências 1, 2 e 3 pré e pós-treino.

Voluntário	ordem	s1pre	s2pre	s3pre	totalpre	s1pos	s2pos	s3pos	totalpos
1	312	12	11	15	38	16	14	14	44
2	123	10	9	9	28	13	14	15	42
3	312	15	17	19	51	18	17	18	53
4	123	17	13	14	44	17	17	19	53
5	213	13	18	16	47	25	17	16	58
6	132	16	17	12	45	16	19	21	56
7	312	19	21	15	55	21	21	14	56
8	132	19	14	14	47	17	14	20	51
9	213	12	11	13	36	15	11	10	36
10	321	21	20	19	60	21	22	20	63
11	123	14	19	17	50	19	13	19	51
13	231	14	17	14	45	16	17	18	51
14	231	10	13	14	37	16	14	13	43
17	321	15	11	13	39	11	14	15	40
18	123	8	14	14	36	12	14	15	41
MD		14,3333	15	14,5333	43,8667	16,8667	15,8667	16,4667	49,2
DP		3,55278	3,57771	2,47296	8,06529	3,51884	2,96348	3,00814	7,494

Ilustração 1A: Desing experimental por *Block Design*: listas de palavras apresentadas durante a codificação 16 palavras, por 2segundos = 32 Ss, entre cada lista apresentada foi intercalado os Ss controle de 4 (+) por 10s. 32s X 6 listas apresentadas da mesma seqüência (s1, s2, s3) Tt = 192 segundos, mais 4 (+) X 2 = 64 seg

ANEXO 3

Listas de Palavras Pré-Treino

Lista NR1
 Conhaque__
 Caneta__
 Vassoura__
 Siri__
 Gaita__
 Pregoeiro__
 Veleiro__
 Gengibre__
 Tostadeira__
 Colete__
 Argila__
 Barbeador__
 Chaminé__
 Alumínio__
 Bolo__
 Armário__

NR2
 Régua__
 Uísque__
 Pingüim__
 Unha__
 Fertilizante__
 Trompete__
 Canoa__
 Querosene__
 Canela__
 Gravata__
 Ameixa__
 Pente__
 Manteiga__
 Telhado__
 Ferro__
 Abajur__

NR3
 Televisão__
 Pimenta__
 Avião__
 Papel__
 Ouro__
 Sofá__
 Violão__
 Bananeira__
 Pulseira__
 Colher__
 Perna__
 Saia__
 Batata__
 Tigre__
 Avental__
 Morango__

Lista RNE1
 Penhasco__
 Anel__
 Chá__
 Esmeralda__
 Relógio__
 Montanha__
 Suco__
 Colar__
 Safira__
 Planalto__
 Rubi__
 Leite__
 Chapada__
 Topázio__
 Brinco__
 Refrigerante__

RNE2
 Orelha__
 Tamanduá__
 Desinfetante__
 Camarão__
 Dedo__
 Lula__
 Detergente__
 Leão__
 Boca__
 Bacalhau__
 Sabão__
 Nariz__
 Cachorro__
 Salmão__
 Lobo__
 Sabonete__

RNE3
 Livro__
 Furadeira__
 Tambor__
 Rastelo__
 Revista__
 Alicates__
 Violino__
 Serrote__
 Clarinete__
 Pá__
 Jornal__
 Regador__
 Martelo__
 Enxada__
 Piano__
 Catálogo__

Lista RE 1
 Futebol__
 Natação__
 Basquete__
 Vôlei__
 Mussarela__
 Parmesão__
 Gorgonzola__
 Provolone__
 Tijolo__
 Parede__
 Azulejo__
 Ladrilho__
 Arroz__
 Bife__
 Feijão__
 Macarrão__

RE2
 Panela__
 Xícara__
 Frigideira__
 Copo__
 Calça__
 Vestido__
 Paletó__
 Camisa__
 Chinelo__
 Sandália__
 Tamanco__
 Sapato__
 Gasolina__
 Álcool__
 Óleo__
 Diesel__

RE3
 Desodorante__
 Perfume__
 Xampu__
 Talco__
 Melancia__
 Maça__
 Abacaxi__
 Mamão__
 Cenoura__
 Tomate__
 Rabanete__
 Alface__
 Bola__
 Carrinho__
 Bicicleta__
 Boneca__

Listas de Palavras e Pós-treino

NR1	RNE1	NR1
Licor	Vale (F.Terrestres)	Licor
Lantejoula	Broche (Acessórios)	Lantejoula
Regador	Café (Bebidas)	Regador
Caramujo	Pérola (Pedras)	Caramujo
Flauta	Bracelete	Flauta
Parafuso	Rocha	Parafuso
Prancha	Água	Prancha
Sal	Gargantilha	Sal
Pires	Cristal	Pires
Botão	Caverna	Botão
Ônibus	Ametista	Ônibus
Tesoura	Guaraná	Tesoura
Fumaça	Pantanal	Fumaça
Aço	Brilhante	Aço
Brigadeiro	Aliança	Brigadeiro
Gaveta	Pepsi	Gaveta
NR2	RNE2	NR2
Turquesa	Joelho (P.Corpo)	Turquesa
Vodka	Gato (A.Terres)	Vodka
Camelo	Balde (M.Limpeza)	Camelo
Braço	Tubarão (A. Marinh)	Braço
Adubo	Mão	Adubo
Harpa	Golfinho	Harpa
Navio	Esponja	Navio
Carvão	Vaca	Carvão
Páprika	Pé	Páprika
Camiseta	Tartaruga	Camiseta
Banana	Rodo	Banana
Lápis	Pescoço	Lápis
Cadeira	Galinha	Cadeira
Caminhão	Polvo	Caminhão
Valsa	Bombril	Valsa
Mosquito	Cavalo	Mosquito
NR3	RNE3	NR3
Rádio	Enciclopédia (Leitura)	Rádio
Cebola	Lavadora (M.Ele. Domésticos)	Cebola
Helicóptero	Bateria (Inst. Music)	Helicóptero
Grampeador	Fax (M.E. de Escritório)	Grampeador
Prata	Gibi	Prata
Mesa	Secadora	Mesa
Bronze	Guitarra	Bronze
Laranjeira	Computador	Laranjeira
Marrom	Teclado	Marrom
Faca	Telefone	Faca
Agosto	Apostila	Agosto
Lenço	Geladeira	Lenço
Berinjela	Impressora	Berinjela
Trem	Fogão	Trem
Elefante	Saxofone	Elefante
Lâmpada	Artigo	Lâmpada

VIII. REFERÊNCIAS

Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH, Cahill L. Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14506-10.

Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. In: Spence KW (ed.). *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York: Academic; 1968. p.89-195.

Baddeley A, Wilson BA. Prose recall and amnesia: implications for the structure of working memory. (Case Reports) *Neuropsychologia* 2002;40(10):1737-43.

Baddeley A. "Working memory: looking back and looking forward". *Nature Reviews Neuroscience* 2003;4(10):829-39.

Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GA. (ed.). *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press; 1974. p.47-90.

Baddeley AD, Levy BA. Semantic coding and short-term memory. *Journal of Experimental Psychology* 1971;89,132-6.

Baddeley AD, Vallar G, Wilson BA. Sentence comprehension and phonological memory: Some neuropsychological evidence. In: Coltheart M (ed). *Attention and performance XII: The psychology of reading*. Hove, England: Erlbaum; 1987. p. 509-29.

Baddeley AD. (in press). Levels of working memory. In: Naveh-Benjamin M, Moscovitch M, Roediger HL (eds.), *Perspectives on human memory and cognitive ageing: Essays in honor of Fergus Craik*. Hove, England.

Baddeley AD. "Is Working memory Still Working?" [Original Articles And Reviews]; *European Psychologist* Copyright 2002 by the American Psychological, Inc 2002;June;7(2):p 85-97.

Baddeley AD. Comment on Cowan: The magic number and the episodic registro. *Behavioral and Brain Sciences* 2001;24:117-8.

Baddeley AD. Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1996; 49A:5-28.

Baddeley AD. The episodic register: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 2000;4:417-23.

Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000;Jul 15;52(5):319-30.

Baylis LL, Rolls ET, Baylis GC. Afferent connections of the caudolateral orbitofrontal cortex taste area of the primate. *Neuroscience* 1995;Feb;64(3):801-12.

Bernard F, Desgranges B, Platel H, Baron JC, Eustache F. Contributions of frontal and medial temporal regions to verbal episodic memory: a PET study. *NeuroReport* 2001;12(8):1737-41.

Bernstein LJ, Beig S, Siegenthaler AL, Grady CL. The effect of encoding strategy on the neural correlates of memory for faces. *Neuropsychologia*. 2002;40(1):86-98.

Blanchet S, Desgranges B, Denise P, Lechevalier B, Eustache F, Faure S. New questions on the hemispheric encoding/retrieval asymmetry (HERA) model assessed by divided visual-field tachistoscopia in normal subjects. *Neuropsychologia*. 39(5):502-9, 2001.

Bor D, Cumming N, Scott CE, Owen AM Prefrontal cortical involvement in verbal encoding strategies. *Eur J Neurosci* 2004;jun;19(12):3365-70.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, Grasby PM, Howard RJ, Woodruff PW, Rabe-Hesketh S. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15(7):763-70.

Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 1998;281:1185–7.

Bright P, Kopelman MD. Learning and memory: recent findings. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. [Review Article] 2001;Aug;14(4):449-55.

Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME. Rosen BR. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(25):14878-83.

Buckner RL, Logan J, Donaldson DI, Wheeler ME. Cognitive neuroscience of episodic memory encoding. *Acta Psychol* 2000;105:127-39.

Busatto G, Howard RJ, Ha Y, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, et al. A functional magnetic resonance imaging study of episodic memory. *NeuroReport*. 8(12):2671-5, (1997).

Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. [Review] [98 refs] *Current Opinion in Neurology* 2000;13(4):415-21.

Cavada C, Compañy T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suárez F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review *Cerebral Cortex*. 2000; 10(3):220-42.

Cemark LS. A positive approach to viewing processing deficit theories of amnesia. *Memory* 1997;5:89-98.

Chao LL, Knight RT. Prefrontal and posterior cortical activation during auditory memory. *Cogn Brain Res* 1996;4:27-37.

Coull JT, Frith CD, Fracowiak RSJ, Grasby, PM. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 1996;34:1085-95.

Cowan N, Day L, Saults JS, Keller TA, Johnson T, Flores, L. The role of verbal output time and the effects of word-length on immediate memory. *Journal of Memory and Language* 2001;31,:1–17.

Del Percio C, Babiloni C, Babiloni F, Cappa S, Carducci F, Cincotti F, et al. Cortical Functional Asymmetry Related to Visuospatial Episodic Long-Term Memory. A Multi-Modal RTMS-EEG Study. *Journal of Psychophysiology* 2004;18(1):44.

Dellis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test: Manual. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1987.

Desgranges B, Baron JC, Eustache F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. [Review] [120 refs]; *Neuroimage* 1998;8(2):198-213.

Dolan RJ, Lane R, Chua P, Fletcher P. Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *NeuroImage* 2000;11:203-9.

Ericsson KA, Kintsch W. Long-term working memory. *Psychological Review* 1995;102:211-45.

Fletcher P, Buchel C, Josephs O, Friston K, Dolan R. Learning-related neuronal responses in pre-frontal cortex studied with functional neuroimaging. *Cerebral Cortex* 1999(2):168-78.

Fletcher PC, Frith CD, Rugg MD. The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends in Neurosciences* 1997;20(5):213-8.

Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. [Review] *Brain* 2001;124(Pt 5):849-81.

Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of pre-frontal cortex in episodic memory. I Encoding *Brain* 1998;121(Pt 7):1239-48.

Frey S, Petrides M. Greater orbitofrontal activity predicts better memory for faces [Short Communications] *Resumo córtex órbito-frontal Strategy science direct* © 2003 Blackwell Science Ltda. 2003;june;17(12):2755–8.

Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left Pré-frontal cortex in language and memory. [Review]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(3):906-13.

Gershberg FB, Shimamura AP. The role of the frontal lobes in the use of organizational strategies in free recall. *Neuropsychologia* 1995;13:1305-33.

Halsband U, Krause BJ, Schmidt D, Herzog H, Tellmann L, Muller-Gartner HW. Encoding and retrieval in declarative learning: a positron emission tomography study. *Behavioural Brain Research* 1998;97(1-2):69-78.

Hebb OD. *The organization fo behavior*. Willey, NY; 1949.

Hodges JR. *Cognitive Assessment for Clinicians*. 3a. ed. Oxford University Press; 1996.

Hulme C, Roodenrys S, Brown G, Merce, R. The role of long-term memory mechanisms in memory span. *British Journal of Psychology* 1995;86:527-36.

Itami S, Uno H. Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. *Neuroreport* 2002;Dec 20;13(18):2453-7.

Johnson-Laird PN. *Mental models*. Cambridge, England: Cambridge University Press; 1983.

Kandel E, Schartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. Fourth ed. Mc Graw-Hill; 2000.

Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457-69.

Kandel Eric R. The molecular biology of memory storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. 2001;nov;294(5544):1030-8.

Kapur S, Craik FI, Tulving E, Wilson AA, Houle S, Brown GM. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1994;91(6):2008-11.

Kelley WM., Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, et al. Hemispheric specialisation in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding". Neuron 1998; 20: 927–36.

Kirchhoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. J Neurosci 2000;20:6173-80.

Kondo Y, Suzuki M, Mugikura S, Abe N, Takahashi S, Iijima T, Fujii T. Changes in brain activation associated with use of a memory strategy: a functional MRI study. Neuroimage. 2005 Feb 15;24(4):1154-63.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:5675-9.

Lee AC, Robbins TW, Owen AM. Episodic memory meets working memory in the frontal lobe: functional neuroimaging studies of encoding and retrieval. Crit Rev Neurobiol. 2000;14(3-4):165-97.

Lee AC, Robbins TW, Pickard JD, Owen AM. Asymmetric frontal activation during episodic memory: the effects of stimulus type on encoding and retrieval. Neuropsychologia 2000;38:677-92.

Maguire EA, Mummery CJ. Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. Hipocampo 1999;9(1):54-61.

Markowitsch HJ, Prietzel M. Comparative analysis of pre-frontal learning functions in rats, cats, and monkeys. *Psychology Bulletin* 1977;84:817-37.

Markowitsch HJ, Prietzel M. Single unit activity in cat pre-frontal and posterior cortex during performance of special reversal tasks. *Brain Research* 1978;149:53-76.

Markowitsch HJ. Memory and amnesia. In: Mesulam MM. *Principle of Behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. Oxford Univ press; 2000. p. 257-93.

Markowitsch HJ. The biological bases of memory. In Tröster, AL (ed.): *Memory in Neurodegenerative Disease: biological, cognitive and clinical perspective*. Cambridge Univ. press, NY 1998, pp 140-153.

Markowitsch HJ. The Limbic system. In; Wilson R, Keil F. *The MIT encyclopedia of cognitive science*. MIT press. Cambridge, MA; 1999. p. 472-5.

Martin A. Automatic activation of the medial temporal lobe during encoding: lateralized influences of meaning and novelty. *Hippocampus* 1999;9:62-70

McIntosh AR. Understanding neural interactions in learning and memory using functional neuroimaging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;855:556-71.

Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121:1013-52.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive network and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28:597-613.

Mesulam MM. Neurocognitive network and selectively distributed processing. *Rev Neurol* 1994;150:564-9.

Mesulam M. *Principle of Behavioral and Cognitive Neurology*. Second edition. Oxford University Press; 2000.

Miotto EC, Bullock P, Polkey C, Morris R. Spatial working memory and strategy formation in patients with frontal lobe excisions. *Cortex* 1996;32:613-30.

Miotto EC, Morris RG. Virtual planning in patients with frontal lobe lesions. *Cortex* 1998;34:639-57.

Musso MC, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999;122:1781-90.

Nandakumar S, Narayanan, Vivek Prabhakaran, Silvia A. Bunge, Kalina Christoff, Eric M. Fine, John D.E. Gabrieli. The Role of the Prefrontal Cortex in the Maintenance of Verbal Working Memory: An Event-Related fMRI Analysis *Neuropsychology* 2005;mar;9(Issue 2):223-32.

Nolde SF, Johnson MK, D'Esposito M. Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *NeuroReport* 1998;9(15):3509-14.

Norman DA, Shallice T. Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In: Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D (eds.). *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory*. New York: Plenum; 1986; vol. 4. p. 1-18.

Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, Nilsson LG, Houle S, Habib R, Tulving E. Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data: ensemble inhibition during episodic memory retrieval. *Journal of Neuroscience* 1996;16(11):3753-9.

Nyberg L, Sandblom J, Jones S, Neely AS, Karl MP, Martin I, Lars B. Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *PNAS* 2003;100(23):13728-33.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America. 87(24):9868-72, (1990).

Olesen JP, Westerberg H, Klingberg T. Increased pre-frontal and parietal activity after training of working memory article. *Nature Neuroscience* 2004;7(1).

Ottens LJ, Henson RN, Rugg MD. Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):399-412.

Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence from a two-stage model of special working memory processing with the lateral frontal cortex: a PET study. *Cereb Cortex* 1996;6:353-64.

Papanicolaou AC. Applications of functional brain imaging in neuropsychology Univ. of Texas – Houston Medical School tutorial based on the book “fundamentals of brain imaging” Lisse: Swets and Zeilinger; 1998.

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Archives Neurol Psychiat* 1937;38:725-43.

Petersson KM, Sandblom J, Gisselgard J, Ingvar M. Learning related modulation of functional retrieval networks in man. *Scandinavian Journal of Psychology* 2001;42(3):197-216.

Prabhakaran, Narayanan, Zhao, and Gabrielli (2000), Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., e Gabrielli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory in the frontal lobe. *Nature Neuroscience* 2000;3:85-90.

Press WH; Teukolsky SA; Vetterling WT; Flannery BP. Numerical recipes in C: art of scientific computing. Cambridge University Press, Cambridge, England; 1992.

Prince SE, Daselaar SM, Cabeza R. Neural correlates of relational memory: successful encoding and retrieval of semantic and perceptual associations. *J Neurosci* 2005;feb 2;25(5):1203-10.

Rolls ET. The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;Oct;29;351(1346):1433-43.

Rolls ET. *Memory Systems in the Brain [Articles]*; 2000. vol. 51. p.599-630.

Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, Pasqualetti P, Miniussi C, Carducci F, et al. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. An in vivo study in humans. *Brain* 1995;118(Pt 2):401-16.

Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci*. 2002 Jul 1;14(5):721-31.

Savage CR, Deckersbach T, Heckers S, Wagner AD, Schacter DL, Alpert NM, et al. Pre-frontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies: Evidence from PET. *Brain* 2001;124(1):219-31.

Schacter DL, Tulving E. What are the memory systems of 1994? In: Schacter DL, Tulving E. *Memory Systems*. Cambridge, MA: MIT Press; 1994. p. 1-38.

Schoenbaum G, Chiba AA, Gallagher M. Changes in Functional Connectivity in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala during Learning and Reversal Training. *The Journal of Neuroscience* 2000;20(13):5179-89.

Shallice T, Burgess P. The domain of the supervisory process and temporal organisation of behaviour. *Philosophical Transactions: Biological Sciences* 1996;351:1405-12.

Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994;368(6472):633-5.

Shallice T, Warrington EK. Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1969;22:261-73.

Sherry DF, Schacter DL. The Evolution of Multiple Memory Systems. *American Psychological Association* 1987;94(4):439-54.

Simmons A, Moore E, Williams SC. Quality control for functional magnetic resonance imaging using automated data analysis and Shewhart charting. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999;41(6):1274-8.

Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:167-77.

Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Nat Sci USA* 1992;89:1837-41.

Sturm W, Longoni F, Weis S, Specht K, Herzog H, Vohn R, Thimm M, Willmes K. Functional reorganisation in patients with right hemisphere stroke after training of alertness: a longitudinal PET and fMRI study in eight cases. *Neuropsychologia* 2004;42(4):434-50.

Stuss DT, Alexander MP, Palumbo CL, Buckle L, Sayer L, Pogue J. Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning tasks. *Neuropsychology* 1994;8:355-73.

Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. Thieme: Stuttgart; 1988.

Tracy J, Flanders A, Madi S, Laskas J, Stoddard E, Pyrros A, Natale P, DelVecchio N. Regional brain activation associated with different

performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cerebral Cortex* 2003;13(9):904-10

Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. [Review] *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994a;91(6):2016-20.

Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FI, Habib R, Houle S. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. [see comments]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994b;91(6):2012-5.

Tulving E. Concepts of human memory. In *Memory: Squire L, Lynch G, Weinberger NM, McGaugh JL. Organization and Locus of Change*. New York: Oxford Univ. Press; 1991. p. 3-32.

Tulving E. *Elements of episodic memory*. Oxford, England: Clarendon Press;1983.

Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, *Organization of Memory*. New York: Academic; 1972. p.381-403.

Tulving E. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;29;356(1413):1505-15.

Tulving E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology* 2002;53:1-25.

Tulving E. Subjective organization in free recall of 'unrelated' words. *Psychol Rev* 1962;69:344-54.

Tulving E. The origin of autonoesis in episodic memory. In: Crowder G, Roediger HL, Nairne JS, Neath I, Suprenant AM, *The Nature of Remembering: Essays in Honor of Robert*. Washington, DC: Am. Psychol Assoc; 2001. p.17-34.

Turner R, Le Biban D, Moonen C, Despres D, Frank J. Echo-Planar time course MRI of cat brain deoxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991;22:159-66.

Vallar G, Baddeley AD. Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1984;23:151-61.

Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Material-specific lateralization of pre-frontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 1998b;9:3711-7.

Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W; Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 1998a;281:1188-91.

Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. [Review] *Psychological Bulletin* 1997;121(3):331-54.

Wiebe SP, Stäubli UV, Ambros-Ingerson J. Short-term reverberant memory model of hippocampal field CA3. *Hippocampus* 1997;7:656-65.

Yancey SW, Phelps EA. Functional neuroimaging and episodic memory: a perspective. [Review] *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001;Feb;23(1):32-48.