Raymundo Machado de Azevedo Neto

Integração visuomotora em ações interceptativas: mecanismos cerebrais e influência da memória de curto prazo e da expectativa

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

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo Neto, Raymundo Machado de

Integração visuomotora em ações interceptativas: mecanismos cerebrais e influência da memória de curto prazo e da expectativa / Raymundo Machado de Azevedo Neto -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Radiologia.

Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Integração visuomotora 2.Informação visual de movimento 3.Memória de curto prazo implícita 4.Expectativa 5.Ressonância magnética funcional 6.Estimulação magnética transcraniana

USP/FM/DBD-203/17

AGRADECIMENTOS

Obrigado Edson pela oportunidade e pela orientação. Foram 5 anos de convivência e muito aprendizado. Fico feliz de ter podido aprender com você e com todo o grupo que você criou.

Danke sehr Andreas for the opportunity to work a couple of months at your lab with you and your students. I learned a lot from that experience and appreciate the attention and resources spent on my project.

Obrigado Luis. Mesmo você não tendo feito parte direta desse trabalho, seus ensinamentos influenciam minha maneira de pensar até hoje.

Obrigado André, Claudinei e Sameshima pela atenção e comentários valiosos no exame de qualificação desta tese.

Obrigado aos meus amigos de laboratório daqui. Andrea, Gilsão, Ka, Jo, Mari, Paulão, Martchelo, Brunão, Khallil, David, Cláudia, Catarina, Alana, João, Kelly, Marcel. Foram excelentes as discussões científicas, pseudo-científicas e nada científicas. Em especial, agradeço à Andrea, Ka e Martchelo por terem feitos comentários, críticas e sugestões em versões preliminares da tese.

Thanks to my lab friends from there. Michael, Gizem, Matthi, Susanna, So Young, Georg, Pablo, Mario, Andreas S., Natalia, Celia, Didem. I enjoyed working with you all, but most importantly you made me feel home.

Obrigado à toda equipe que possibilita que as pesquisas sejam desenvolvidas no InRad: Cesário, Adelinda, Lia, Maria da Graça, Carlão e todos os biomédicos.

Obrigado família! Mãe e Pai, tudo começa com vocês e todo meu trabalho só é possível por causa das oportunidades que vocês me propiciaram. Obrigado aos meus sogros, Sidney e Laura, pela força nessa reta final da tese que foi tão importante.

Obrigado Cindoca! Eu te amo. Não só te amo. Seu apoio ao longo dessa jornada acadêmica foi, é, e continuará sendo essencial.

Obrigado à CAPES pela bolsas de doutorado concedidas no país e para o período sanduíche.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)* e APA quinta edição.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, 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. 3a. Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ACRÔNIMOS E SIGLAS

GLOSSÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO GERAL	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1	Processamento de informação visual de movimento e integração visuomotora ..	3
2.2	Integração visuomotora e predição temporal.....	4
2.3	Integração visuomotora é influenciada pelo contexto	6
2.3.1	O efeito da tentativa prévia.....	7
2.3.1.1	Efeito da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora.....	7
2.3.1.2	Como a tentativa prévia afeta a tentativa atual?	10
2.3.1.3	Memória de curto prazo depende de áreas seletivas ao estímulo	11
2.3.1.4	Participação do córtex visual na memória de curto prazo	11
2.3.1.5	Participação dos córtices motor e parietal na memória de curto prazo	17
2.3.1.6	Dois estados neurais representam a memória de curto prazo	18
2.3.1.7	Mecanismos de memória de curto prazo	20
2.3.1.8	O efeito da tentativa prévia em integração visuomotor como um mecanismo de memória de curto prazo implícita distribuído pelos sistemas visual, motor e áreas de integração.....	24
2.3.2	O efeito da expectativa	25
2.3.2.1	Efeito da expectativa em tarefas de integração visuomotora	25
2.3.2.2	Mecanismos neurais da expectativa	30
2.3.2.3	Mecanismos neurais da expectativa em integração visuomotora	33
3	EXPERIMENTO 1	35
3.1	Introdução.....	35
3.2	Métodos	36
3.2.1	Participantes.....	36
3.2.2	Desenho experimental e procedimentos	36
3.2.3	Aquisição de dados de ressonância magnética	39
3.2.4	Análise de dados comportamentais	39
3.2.5	Pré-processamento de dados de RMf	40
3.2.6	Análise estatística dos dados de RMf.....	40
3.3	Resultados.....	41
3.3.1	Resultados comportamentais	41
3.3.2	Resultados RMf	42
3.4	Discussão	45
4	EXPERIMENTO 2	52
4.1	Introdução.....	52
4.2	Métodos	54
4.2.1	Participantes.....	54
4.2.2	Estímulo e tarefa.....	54
4.2.3	Desenho experimental e procedimentos	56
4.2.4	Protocolo de rTMS	57

4.2.5	Localização das regiões alvo para estimulação	58
4.2.6	Tarefa localizadora para identificar hV5+ direita.....	59
4.2.7	Tarefa localizadora para identificar o córtex PMd esquerdo.....	60
4.2.8	Aquisição de dados de ressonância magnética	61
4.2.9	Pré-processamento de dados de RMf	62
4.2.10	Análise estatística de dados de RMf.....	62
4.2.11	Análise estatística da tarefa localizadora hV5+ direita e definição da região para estimulação.	62
4.2.12	Análise estatística tarefa localizadora PMd esquerdo e definição da região para estimulação.	63
4.2.13	Identificação da região Vértex para estimulação em cada participante.....	64
4.2.14	Análise de dados comportamentais	64
4.3	Resultados.....	67
4.4	Discussão	71
5	EXPERIMENTO 3	78
5.1	Introdução.....	78
5.2	Métodos	80
5.2.1	Participantes.....	80
5.2.2	Desenho experimental e procedimentos	80
5.2.2.1	Experimento principal	80
5.2.2.2	Tarefa localizadora área hV5+	81
5.2.3	Aquisição de dados de ressonância magnética	83
5.2.4	Análise de dados comportamentais	84
5.2.5	Pré-processamento de dados de RMf	85
5.2.6	Seleção das regiões de interesse	85
5.2.7	Análise estatística dos dados de RMf.....	87
5.3	Resultados.....	88
5.3.1	Resultados comportamentais	88
5.3.2	Resultados RMf	89
5.4	Discussão	91
6	EXPERIMENTO 4	95
6.1	Introdução.....	95
6.2	Métodos	98
6.2.1	Participantes.....	98
6.2.2	Estímulo e tarefa.....	98
6.2.3	Procedimentos experimentais	100
6.2.4	Localização de ROIs.....	101
6.2.5	Tarefa localizadora para identificar hV5+	101
6.2.6	Tarefa localizadora para identificar PMd e IPS.....	102
6.2.7	Análise de dados comportamentais	103
6.2.8	Aquisição de dados ressonância magnética.....	105
6.2.9	Pré-processamento de dados de RMf	105
6.2.10	Análise estatística de dados de RMf.....	106
6.2.10.1	Análise estatística da tarefa localizadora hV5+ e definição das ROIs.	106
6.2.10.2	Análise estatística tarefa localizadora PMd e IPS e definição da ROI.....	107
6.2.10.3	Análise univariada dos dados de RMf do experimento principal.....	108
6.2.10.3.1	Análise de ROIs.....	108
6.2.10.3.2	Análise univariada massiva	109

6.2.10.4	Análise de classificação multivariada.....	110
6.3	Resultados.....	112
6.3.1	Resultados comportamentais	112
6.3.2	Resultados RMf Univariada	114
6.3.3	Resultados RMf Multivariada	120
6.4	Discussão	123
7	CONCLUSÃO GERAL	128
8	REFERÊNCIAS	129
ANEXOS		

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Condições experimento 1. A) Na condição Contato, participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo em que o alvo atingia a barra vertical preta. B) Na condição Observação, os participantes precisavam apenas prestar atenção no movimento do alvo, sem produzir resposta motora. C) Na condição Reação, os participantes precisavam apertar o botão o mais rápido possível após perceberem que o ponto de fixação havia se transformado em um anel preto. 38
- Figura 2 – Histograma dos valores médios de erro temporal e tempo de reação para cada participante obtidos nas condições Contato (cinza escuro) e Reação (cinza claro), respectivamente. 42
- Figura 3 – Regiões associadas com a integração visual de movimento e ação motora sincronizatória. Mapa estatístico criado com base na análise de conjunção entre os contrastes [Contato > Observação] & [Contato > Reação]. Imagens estatísticas Z (Gaussianizada T/F) foram limiarizadas usando aglomerados determinados por $Z > 2,3$ e o limiar significativo corrigido do aglomerado de $p = 0,05$. Esquerda representa o lado esquerdo nos mapas (convenção neurológica). Fatias axiais mostrando agrupamentos bilateralmente (A; $z = 52$) no córtex pré-motor dorsal, bordas do sulco intraparietal e lóbulo parietal superior; (B; $z = 0$) área hV5+; e (C; $z = 12$) giro angular. Fatias coronais mostrando agrupamentos bilateralmente (D; $y = -74$) no lóbulo parietal superior, giro angular e área hV5+; (E; $y = 2$) no córtex pré-motor dorsal; e (F; $y = -54$) nas bordas do sulco intraparietal. Fatias sagitais mostrando agrupamentos (G; $x = -50$) em hV5+ no hemisfério esquerdo; e (H; $x = 40$) giro angular e área hV5+ no hemisfério direito (ver coordenadas dos picos do mapa estatístico na Tabela 1). 44
- Figura 4 – Tarefa, hipótese, e regiões estimuladas por TMS. A) Cada tentativa era iniciada pelo aparecimento da zona de início (letra “C” ao lado esquerdo da tela), da zona de interceptação (barra vertical ao lado direito da tela), e alvo (quadrado vermelho). Após ser apresentado por 200 ms, o alvo desaparecia por 400 ms e reaparecia movendo-se na direção da zona de interceptação. Os participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo que o alvo atingia a zona de interceptação. Após 500 ms do início do intervalo entre tentativas, pulsos de TMS (10 Hz) eram aplicados em uma das regiões de interesse. B) Diferença de tempo entre a tentativa prévia e anterior. Se a velocidade da tentativa prévia era maior que a da tentativa atual, o erro induzido (ms) por essa sequência deveria ser negativo (vermelho). Por outro lado, se a velocidade da tentativa prévia era menor que a da tentativa atual, o erro induzido (ms) por essa sequência deveria ser positivo (azul). Quanto maior a diferença absoluta entre as velocidades, maior o erro induzido (tons mais escuros de azul ou vermelho). Legenda com as cores representa a diferença de tempo (ms) entre os alvos apresentados na tentativa prévia e atual. C) Regiões escolhidas para aplicar o TMS: hV5+ direita, PMd esquerdo e Vértex. Pontos representados na imagem padrão MNI 152 2 mm. Esquerda representa o lado esquerdo (convenção neurológica). 56
- Figura 5 – Erro temporal (ms) e parâmetros do modelo de regressão linear para as regiões de estimulação. A) Erro temporal (ms) médio de todos os participantes na tentativa atual em função da velocidade do alvo nas tentativas prévia e atual. Valores negativos (vermelho) representam respostas adiantadas e valores

positivos (azul) representam respostas atrasadas. Os valores de erro temporal foram subtraídos da média geral para deixar os valores em torno de zero e facilitar a visualização. B) Erro temporal (ms) médio de todos os participantes em função da velocidade prévia do alvo em todas as regiões de estimulação. Região pintada representa o desvio padrão da média. C) Parâmetros estimados para o efeito da velocidade prévia (β_2) por meio da regressão linear (equação 1) para cada região de estimulação. Valores negativos indicam que quanto maior a velocidade da tentativa prévia, mais os participantes adiantavam a resposta. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação.

- 68
- Figura 6 – Erro variável (ms) e parâmetros do modelo de regressão linear para as regiões de estimulação. A) Erro variável (ms) médio de todos os participantes na tentativa atual em função da velocidade do alvo nas tentativas prévia e atual. Valores mais escuros representam menor variabilidade de resposta e valores mais claros representam respostas com maior variabilidade. B) Erro variável (ms) médio de todos os participantes em função da velocidade prévia do alvo em todas as regiões de estimulação. Barras de erro representam o desvio padrão da média. C) Parâmetros estimados para o efeito da velocidade prévia (β_2) por meio da regressão linear (equação 1) para cada região de estimulação. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação. 70
- Figura 7 – Erro temporal (A) e variável (B) na tentativa atual para todas as regiões de estimulação. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação. 71
- Figura 8 – Tarefa e desenho experimental. A) Representação de uma tentativa no experimento 2. Cada tentativa era composta por um par de estímulos com tempo de deslocamento variando entre 0,388–2 s, e com intervalo entre estímulos (ISI) de 0,5 s. A velocidade do segundo estímulo poderia ser repetida ou alternada em relação a velocidade do primeiro estímulo. O intervalo entre tentativas (ITI) variava entre 2 e 4 s. B) Desenho experimental. Blocos Repetidos eram compostos por 80% de tentativas com pares de estímulos com a mesma velocidade e 20% em com pares de estímulos com velocidade diferente. Para os blocos Alternados, a proporção inversa era realizada. 83
- Figura 9 – A) Erro temporal (ms) e B) erro variável (ms) das tentativas em que a velocidade do primeiro estímulo é mais lenta (azul), a mesma (cinza), ou mais rápida (laranja) do que o segundo estímulo nos blocos Repetido e Alternado. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados significativos comparação aos pares: * $p < 0,0001$ 89
- Figura 10 – Média da porcentagem de sinal BOLD nas tentativas Repetidas (verde) e Alternadas (laranja) nos blocos Repetidos e Alternados em A) hV5+, B) IPS, C) SPL e D) PMd. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos

pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante.	90
Figura 11 – Hipóteses erro temporal e variável. A) Se a expectativa sobre a velocidade do alvo afeta o erro temporal dos participantes, é esperado que a dica para velocidade lenta (azul) enviesse os participantes a responderem mais atrasado e que a dica para a velocidade rápida (verde) enviesse os participantes a responderem mais adiantado. Também é esperado que a velocidade rápida leve a erro temporal médio maior que na velocidade lenta. B) De acordo com os resultados do experimento 2, velocidades mais rápidas levam a menor erro variável. Por sua vez, uma hipótese é que o erro seja menor quando a expectativa é válida do que quando é inválida. Por exemplo, espera-se que o erro variável seja menor para velocidade lenta quando há expectativa para a velocidade lenta em comparação com quando há expectativa para a velocidade rápida.	97
Figura 12 – Hipótese de como a expectativa pode modular a amplitude do sinal BOLD no período da tarefa. A) Expectativas válidas reduzem, enquanto inválidas aumentam o sinal BOLD (e.g. Summerfield et al. 2008). B) Expectativas válidas aumentam, enquanto inválidas reduzem o sinal BOLD (e.g. Kok et al. 2012b). Painéis superiores representam valores do pico da função resposta hemodinâmica e painéis inferiores representam a função resposta hemodinâmica completa.	97
Figura 13 – Hipóteses classificação multivariada. A) Uma hipótese é que a expectativa modula o padrão do sinal BOLD nas áreas visuais, motoras e visuomotora investigadas antes da apresentação do estímulo de maneira diferente para cada dica, possibilitando a decodificação deste padrão por análise multivariada. B) Se a expectativa válida aumenta a precisão com que o sinal que é representado nas áreas visuais, visuomotoras e motoras, uma hipótese é que o desempenho do classificador multivariado seja melhor quando a expectativa é válida do que neutra ou inválida.	98
Figura 14 – Tarefa e desenho experimental. A) No início de cada tentativa, os participantes recebiam uma dica sobre a velocidade do alvo a ser interceptado. Após o desaparecimento da dica, a tentativa era iniciada pelo aparecimento da zona de início (letra “C” ao lado esquerdo da tela), da zona de interceptação (barra vertical ao lado direito da tela), e alvo (quadrado vermelho). Após ser apresentado por 200 ms, o alvo desaparecia por 400 ms e reaparecia movendo na direção da zona de interceptação. Os participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo que o alvo atingia a zona de interceptação. B) As dicas foram apresentadas com dois tipos de dica: cor ou letra. Azul ou letra “S” indicavam velocidade lenta. Amarelo ou letra “N” indicavam que havia 50% de chance para ambas as velocidades. Verde ou letra “F” indicavam velocidade rápida. C) Em cada <i>run</i> foram apresentadas 12 tentativas para cada dica. As dicas lenta e rápida podiam ser válidas (75%) ou inválidas (25%).	100
Figura 15 – Erro temporal (ms) nas tentativas com dica lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde) nas tentativas com velocidade lenta ou rápida. Os valores foram analisados para A) todos os runs, B) para os runs com dica cor e C) para os runs com dica letra. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,05$; + $p = 0,0557$	114

- Figura 16 – Erro variável (ms) nas tentativas com dica lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde) nas tentativas com velocidade lenta ou rápida. Os valores foram analisados para A) todos os runs, B) para os runs com dica cor e C) para os runs com dica letra. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal velocidade: * $p < 0,0001$ 114
- Figura 17 – Regiões associadas com a apresentação das dicas A) lenta (azul), B) neutra (amarelo) e C) rápida (verde). Esquerda representa o lado esquerdo nos mapas (convenção neurológica). Mapas estatísticos criados com base nos regressores de cada dica corrigidos para múltiplas comparações no nível do aglomerado com $Z > 2,3$ e $p < 0,05$. Para as três dicas, os mapas estatísticos mostraram atividade nas áreas (imagens da esquerda para a direita e identificando as regiões de cima para baixo em cada imagem: 1) $z = -6$, giro temporal inferior (hV4 ou Complexo Lateral Occipital), tálamo (bilateral), insula anterior (bilateral); 2) $z = 5$, hV5+ (bilateral), tálamo (bilateral), insula anterior (bilateral); 3) $z = 54$, IPS/SPL (bilateral), PMd (bilateral), giro frontal superior/área motora suplementar (bilateral); 4) $y = -10$ e 5) $y = 10$, tálamo (bilateral) e giro frontal superior/giro do cíngulo (bilateral). Imagens médias de 18 participantes sobrepostas na imagem estrutural MNI 152 2 mm. 116
- Figura 18 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) em todos os *runs* nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,0001$ 117
- Figura 19 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) nos *runs* com dica cor nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média. 118
- Figura 20 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) nos *runs* com dica letra nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os

- participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,0001$ 119
- Figura 21 – Regiões associadas com a quebra de expectativa. Mapa estatístico criado com base no contraste dos regressores Inválida > Válida e corrigido para múltiplas comparações no nível do aglomerado com $Z > 2,3$ e $p < 0,05$. A) $y = -52$, lóbulo parietal inferior direito; B) $x = 49$, lóbulo parietal inferior direito e giro frontal médio/inferior direito; C) $z = 40$, lóbulo parietal inferior direito, giro frontal médio direito, giro frontal superior direito; e D) imagem tridimensional com os mesmos agrupamentos das partes A, B e C. Imagens médias de 18 participantes sobrepostas na imagem estrutural MNI 152 2 mm. 120
- Figura 22 – Classificação multivariada no período da dica nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde). Painel superior mostra o desempenho do classificador treinado e testado na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 s após a apresentação da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante. Painel inferior mostra o desempenho do classificador treinado e testado em cada instante de 0 s a 9,6 s após a apresentação da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média. Linha horizontal tracejada em ambos os painéis superior e inferior representam o desempenho do classificador no nível da chance (33%). 121
- Figura 23 – Classificação multivariada para avaliar o efeito da expectativa sobre a precisão da informação decodificada nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho). Classificador treinado e testado para classificar a velocidade da tentativa atual (lenta ou rápida) na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 s após a apresentação do estímulo. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante. Linha horizontal tracejada representa o desempenho do classificador no nível da chance (50%). 122
- Figura 24 – Generalização do padrão de atividade BOLD da informação sobre o estímulo para a expectativa sobre a velocidade do alvo nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde). O classificador foi treinado na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 s após a apresentação do estímulo e testado em cada instante no período da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média. Linha horizontal tracejada representa o desempenho do classificador no nível da chance (50%). 123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Coordenadas dos picos do mapa estatístico da análise de conjunção [Contato > Observação] & [Contato > Reação].	43
Tabela 2 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) das três regiões escolhidas para aplicar rTMS.	64
Tabela 3 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada condição de estimulação.	65
Tabela 4 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada <i>run</i> e para cada condição experimental.	85
Tabela 5 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) do centro das ROIs identificadas e de onde sinal BOLD foi extraído para análise univariada.	87
Tabela 6 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada <i>run</i>	104
Tabela 7 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) do centro das ROIs identificadas com as tarefas localizadoras e de onde sinal BOLD foi extraído para análises univariada e multivariada.	108

LISTA DE ACRÔNIMOS E SIGLAS

2AFC	Two alternative forced-choice task
7a	Área do córtex parietal em <i>Macaca mulatta</i>
ANOVA	Análise de variância
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
EEG	Eletroencefalografia
F2	Área do córtex pré-motor dorsal em <i>Macaca mulatta</i>
F4	Área do córtex pré-motor ventral em <i>Macaca mulatta</i>
FEF	<i>Frontal eye fields</i>
FIR	<i>Finite impulse response</i>
GLM	<i>General linear model</i>
HRF	<i>Hemodynamic response function</i>
hV5+	Área do córtex visual em humanos homóloga à área MT em macacos
hV4	Área do córtex visual em humanos homóloga à área V4 em macacos
IPS	Bordas do sulco intraparietal
LPF	<i>Local field potential</i>
LPFC	<i>Lateral pré-frontal cortex</i>
MEG	Magnetoencefalografia
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MT	<i>Middle temporal area</i>
MST	<i>Middle superior temporal area</i>
PMd	Córtex pré-motor dorsal
RMf	Ressonância magnética funcional
ROI	Região de interesse
rTMS	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
SPL	Lóbulo parietal superior
SVM	<i>Support vector machine</i>
TMS	Transcranial magnetic stimulation
VIP	Área intraparietal ventral
V1	Área do córtex visual estriado
V2	Área do córtex visual extra-estriado
V3	Área do córtex visual extra-estriado

GLOSSÁRIO

<i>bottom-up</i>	fluxo de informação de áreas inferiores para superiores na hierarquia de processamento da informação no cérebro. Processos ascendentes.
<i>feedback</i>	retroalimentação
<i>priming</i>	efeito que um evento antecedente tem sobre o desempenho em evento atual. Pode ser um efeito de curto ou longo prazo e acontece de forma implícita
<i>run</i>	unidade experimental em que é colhida uma sequência de imagens enquanto o participante realiza o experimento
<i>timing</i>	organização temporal para dar uma resposta no tempo certo
<i>top-down</i>	influência de regiões corticais superiores na hierarquia de processamento para em regiões inferiores. Processos descendentes
<i>voxel</i>	unidade espacial tridimensional em que o sinal da ressonância magnética é medido

RESUMO

de Azevedo Neto RM. *Integração visuomotora em ações interceptativas: mecanismos cerebrais e influência da memória de curto prazo e da expectativa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Muitas das interações que temos com o ambiente envolvem situações dinâmicas. Raramente estas situações são realizadas de maneira isolada. Em ações interceptativas, por exemplo, o sistema nervoso precisa estimar quando um alvo irá atingir uma determinada posição e constantemente ajustar os movimentos para diferentes contextos. Apesar de estudos psicofísicos terem investigado possíveis variáveis ópticas e modulações do contexto envolvidas na integração visuomotora, pouca atenção foi direcionada para compreender os mecanismos cerebrais da integração de informação visual de movimento e ações motoras em cenários dinâmicos. O objetivo geral desta tese foi investigar estes mecanismos e entender como o contexto modula a atividade cerebral em ações interceptativas em adultos jovens saudáveis. No primeiro experimento, foram investigadas quais áreas estão associadas com a integração entre informação visual de movimento e ação motora sincronizatória. Foi utilizado desenho relacionado à eventos em ressonância magnética funcional avaliando a atividade cerebral em tarefa de *timing* coincidente. Foi identificada uma rede fronto-parietal bilateral dorsal e ativação bilateral do braço ascendente do sulco temporal inferior, região funcionalmente definida como hV5+, e giro angular. No segundo experimento, foi testada a influência causal da área hV5+ e córtex pré-motor dorsal no viés comportamental que tentativa prévia exerce sobre a tentativa atual usando estimulação magnética transcraniana. Os resultados deste experimento sugerem que o efeito da tentativa prévia depende fortemente de um mecanismo de memória de curto prazo implícito no córtex pré-motor dorsal e moderadamente da área hV5+. No terceiro experimento, o objetivo foi verificar o efeito da repetição e expectativa de repetição da velocidade do estímulo nas áreas associadas com ações interceptativas. Para isso, os participantes interceptaram pares de alvos móveis com velocidade igual ou diferente em experimento relacionado à eventos em ressonância magnética funcional. A expectativa sobre a repetição da velocidade do estímulo foi manipulada pela probabilidade de repetição da velocidade do alvo em diferentes blocos. Os resultados comportamentais indicaram que a velocidade do primeiro estímulo enviesou o erro temporal dos participantes para responder ao segundo estímulo e que a manipulação da expectativa dos participantes não resultou em diferença no erro temporal. Não houve modulação da amplitude do sinal BOLD pela repetição do estímulo ou pela manipulação da expectativa sobre a repetição de velocidade. No quarto experimento, foram investigados os mecanismos cerebrais que permitem que a expectativa influencie o comportamento em uma tarefa de *timing* coincidente. Para isso, a expectativa sobre a velocidade do alvo foi manipulada a cada tentativa por meio de dicas em um experimento relacionado à eventos em ressonância magnética funcional. Os resultados deste experimento mostraram que a expectativa sobre a velocidade do alvo aumenta o sinal BOLD para expectativa válida em hV5+ e córtex pré-motor dorsal. Em geral, os resultados desta tese mostram que a integração visuomotora em ações interceptativas está associada com atividade em uma rede fronto-parietal dorsal e da área hV5+. Destas áreas, foi verificado que o córtex pré-motor dorsal e área hV5+ tem papel de armazenar informação da tentativa prévia que envia o comportamento na tentativa atual. Por fim, foi mostrado que a expectativa sobre a velocidade do alvo modula o sinal BOLD em

áreas iniciais do processamento sensorial e de planejamento motor. Estes resultados avançam o conhecimento sobre os mecanismos neurais associados à integração visuomotora em ações interceptativas e mostram como o contexto em que a tarefa é realizada modula essa integração.

Descritores: integração visuomotora; informação visual de movimento; memória de curto prazo implícita; expectativa; ressonância magnética funcional; estimulação magnética transcraniana.

ABSTRACT

de Azevedo Neto RM. *Visuomotor integration in interceptive actions: neural mechanisms and influence of short-term memory and expectation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Many of our interactions with the environment happen in dynamic situations. These situations are rarely experienced in isolation. In interceptive actions, for example, the nervous system needs to estimate when a target will arrive at a certain position and constantly adjust movements for different contexts. Although psychophysical studies have investigated the putative optical variables and contextual modulations in visuomotor integration, less attention has been devoted to understand brain mechanisms underlying the integration of visual motion information and motor actions in dynamic scenarios. The main goal of the present thesis was to investigate the brain mechanisms involved in visuomotor integration of interceptive actions in healthy young adults. In the first experiment, it was investigated which brain areas are associated with integration of visual motion information and timed motor action in an event-related functional magnetic resonance imaging experiment. Results showed greater BOLD signal in a bilateral dorsal fronto-parietal network, as well as hV5+ and angular gyrus. In the second experiment, it was tested the causal influence of area hV5+ and dorsal premotor cortex on the behavioral bias that previous trial exerts on the current trial using transcranial magnetic stimulation. The results of this experiment provide causal evidence that the previous trial effect is mediated to a large extent by an implicit short-term memory mechanism in the dorsal premotor cortex, and to a lesser extent by hV5+, in a visuomotor integration task with moving objects. In the third experiment, the goal was to verify the effect of repetition and expectation about repetition of speed in brain areas associated with visuomotor integration in interceptive actions. To that end, participants intercepted pairs of moving targets with either same or different speed in an event-related functional magnetic resonance experiment. Expectation about speed repetition of target speed was manipulated through the probability of speed repetition in different blocks. Behavioral results indicate that speed from the first stimulus biased participants' temporal error for the second stimulus. However, manipulation of participants' expectation did not affect temporal error. In addition, BOLD signal amplitude was modulated by neither stimulus speed repetition nor expectation. In the forth experiment, brain mechanisms that allow expectation to influence behavior in a coincident timing task were investigated. Participant's expectation about target speed was manipulated on a trial-by-trial basis by means of cues in an event-related functional magnetic resonance experiment. The results of this experiment showed that expectation about target speed increases BOLD signal for valid expectations in hV5+ and dorsal premotor cortex. Overall, the results in this thesis show that visuomotor integration in interceptive actions is associated with activity in a dorsal fronto-parietal network and hV5+. In addition, it was verified that dorsal premotor cortex and hV5+ have a role in storing information from previous trial that bias behavior on the current trial. Lastly, it was shown that expectation about upcoming target speed modulates BOLD signal in early stage visual motion processing as well as motor planning areas. These results advance knowledge about the brain mechanisms associated with visuomotor integration in interceptive actions and show how context modulates this integration process.

Descriptors: visuomotor integration; visual motion information; implicit short-term memory; expectation; functional magnetic resonance imaging; transcranial magnetic stimulation.

1 INTRODUÇÃO GERAL

Em muitas situações cotidianas, é necessário utilizar informação proveniente do ambiente para realizar um movimento de forma apropriada, como, por exemplo, rebater uma bola. Nosso sistema nervoso é capaz de extrair informação do ambiente pelos sistemas sensoriais para decidir como, quando e onde realizar uma ação motora particular. Especificamente, o sistema visual nos fornece informação detalhada sobre o mundo à nossa volta. Pela estimulação da retina pela luz refletida pelos objetos no ambiente e posterior processamento da informação no córtex, somos capazes de perceber a forma, tamanho, cor, profundidade, posição e movimento desses objetos. Apesar da aparente facilidade com que realizamos ações motoras guiadas por informação visual, os mecanismos de controle visuomotor são complexos e têm sido estudados desde o nível neurofisiológico (e.g. Merchant et al., 2004; Marinovic et al., 2011) ao comportamental (e.g. Day e Lyon, 2000; Tresilian e Lonergan, 2002), em ações direcionadas a objetos estáticos ou móveis.

Na presente tese, o foco é na integração visuomotora em um tipo particular de ação conhecido como interceptação. Neste tipo de ação motora o indivíduo deve observar o deslocamento de um alvo no ambiente e extrair informação sobre o exato momento em que o alvo deverá ser atingido (Zago et al., 2009).

Na primeira parte desta tese, é feita uma revisão de literatura que engloba aspectos relacionados ao comportamento e possíveis mecanismos cerebrais envolvidos no controle de tarefas interceptativas, assim como fatores do contexto que podem modular a integração visuomotora. Na sequência, são apresentados quatro experimentos originais utilizando técnicas de ressonância magnética funcional (RMf) e estimulação magnética transcraniana (do inglês *transcranial magnetic stimulation* —TMS) e psicofísica. No primeiro experimento, são investigadas as regiões associadas com a integração de informação visual de movimento e uma ação motora sincronizatória. No segundo experimento, é investigado o mecanismo responsável pelo viés causado pela velocidade do alvo na tentativa imediatamente anterior e é testado se este fenômeno é suportado por um mecanismo de memória de curto prazo implícita em áreas visuais e motoras. No terceiro experimento, são verificados os potenciais mecanismos associados com a melhora de desempenho quando a velocidade do estímulo é repetida e quando a expectativa sobre esta repetição é manipulada. Por fim, no quarto experimento, é

investigado se o efeito da expectativa modula a atividade cerebral ao longo dos relês de processamento de informação associados com tarefas interceptativas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Processamento de informação visual de movimento e integração visuomotora

A principal estrutura que tem sido associada com o processamento visual de movimento é a área hV5+ do córtex visual extra-estriado (Born e Bradley, 2005). Esta área foi primeiramente definida em macacos como o complexo MT. Este complexo compreende as áreas MT e MST e possui neurônios sensíveis à velocidade e direção de movimento no campo visual (Zeki, 1980; Maunsell e Van Essen, 1983a; Maunsell e Newsome, 1987). Em estudos com Ressonância Magnética Funcional (RMf), tem-se encontrado ativação consistente na área hV5+ em tarefas com movimento de expansão de um objeto (Tootell et al., 1995; Huk e Heeger, 2000; Huk et al., 2002), movimento aleatório de pequenas esferas (O’Craven et al., 1997; Culham et al., 1998; Sunaert et al., 1999; Orban et al., 2003), e translação de objetos no campo visual (Indovina et al., 2005; Nagel et al., 2008; O’Reilly et al., 2008; Maffei et al., 2010). Em humanos, a área hV5+ tem sido consistentemente localizada nas bordas do braço ascendente do sulco temporal inferior (Zeki et al. 1991; Beauchamp et al. 1997; O’Craven et al. 1997; Culham et al. 1998; Chawla et al. 1999; Sunaert et al. 1999; Dumoulin et al. 2000; Huk and Heeger 2000; Huk et al. 2002; Orban et al. 2003). Além de receber a projeção de neurônios das áreas V1, V2 e V3, a área hV5+ projeta neurônios de volta para essas áreas do córtex visual, e também para a região das bordas do fundo do sulco intraparietal e para a área frontal dos olhos (do inglês *frontal eye fields* — FEF)(Maunsell e Van Essen, 1983b; Ungerleider e Desimone, 1986).

A área hV5+ é apontada como a região que possibilita a percepção de movimento, como evidenciado em estudos com lesão permanente (Zeki, 1991) e lesões virtuais com TMS (Beckers e Homberg, 1992) em humanos. Mais recentemente, a importância de hV5+ tem sido estudada em situações em que a informação visual deve ser integrada com ação motora. Por exemplo, Bosco et al. (2008) testaram os efeitos da aplicação de TMS sobre a área hV5+ no controle de tarefas interceptativas. Neste estudo, o objetivo dos participantes era apertar um botão em coincidência com a chegada do alvo na zona de interceptação. Em algumas tentativas, após 100 ms de deslocamento do alvo, os participantes tinham a atividade cortical em hV5+ perturbada pela aplicação de TMS. Os resultados do estudo mostraram que quando hV5+ era

estimulada, os participantes antecipavam suas respostas em comparação com a situação controle. Os autores argumentaram que essa região não só é responsável por processar informação de movimento, mas também possui o papel de fornecer informação temporal para realização da tarefa (ver também Schenk et al., 2005; Ilg e Schumann, 2007; Dessing et al., 2013).

Além da área hV5+, outras regiões do córtex de macacos e humanos estão associadas com o processamento de informação visual de movimento. Em macacos (*Macaca mulatta*), neurônios da área intraparietal ventral (do inglês *ventral intraparietal* - VIP) (Colby et al., 1993; Vanduffel et al., 2001; Orban et al., 2003) e área 7a (Merchant et al., 2004) mostram ter atividade relacionada com informação visual de movimento. No caso da área VIP, os neurônios não são apenas sensíveis à informação visual de movimento como em algumas áreas parietais adjacentes a ela, mas também são sensíveis à direção e velocidade de movimento (Colby et al., 1993; Vanduffel et al., 2001; Orban et al., 2003), da mesma forma que a área hV5+ (Zeki, 1980; Maunsell e Van Essen, 1983a). Em humanos, parece que mais regiões ao longo das bordas sulco intraparietal são responsivas ao movimento visual. Estímulos visuais em movimento ativam regiões das bordas do sulco intraparietal desde o final do lobo occipital até as bordas do sulco pós-central (Sunaert et al., 1999; Orban et al., 2003). Apesar de haver evidência de que outras áreas do córtex além de hV5+ são sensíveis a estímulos de movimento visual, pouco se sabe sobre o envolvimento dessas áreas no uso da informação de movimento na integração visuomotora.

2.2 Integração visuomotora e predição temporal

Ações interceptativas direcionadas a alvos móveis requerem precisão temporal de poucos milissegundos para que o objetivo da tarefa seja cumprido satisfatoriamente (Regan, 1992; Land e McLeod, 2000). O desempenho sob tais restrições temporais representa uma dificuldade para explicar o controle de ações interceptativas baseado exclusivamente no fluxo de informação visual proveniente do movimento do alvo, pois haveria um atraso considerável entre o tempo em que um evento acontece e o respectivo momento em que o movimento ocorre. A menos que o sistema nervoso tivesse mecanismos para compensar o atraso visuomotor, a ação interceptativa seria realizada com base em uma informação visual desatualizada, e como consequência o indivíduo

não obteria êxito na ação (Nijhawan e Kirschfeld, 2003). Dessa forma, é plausível pensar que o sistema nervoso, a partir de informação do movimento do alvo, é capaz de estimar o tempo para o alvo chegar no local que deve ser interceptado e iniciar a ação de forma antecipatória. Vários modelos têm sido desenvolvidos para explicar como o sistema nervoso estima esse tempo-para-contato (Lee et al., 2001; Dessing et al., 2002; Zago et al., 2004). Em situações em que há alta restrição temporal, a principal proposição é que a ação motora é iniciada quando um limiar associado a uma variável visual relacionada ao deslocamento do alvo é atingido (Tresilian, 2005; Zago et al., 2009).

Na tentativa de entender os mecanismos de predição temporal baseado em informação de deslocamento, Coull et al. (2008) desenharam um experimento em que os participantes tinham que extrair informação de tempo-para-contato em uma situação em que um alvo se deslocava em direção a uma parede. Nessa tarefa, o alvo desacelerava ao longo de sua trajetória e, em determinado local, desaparecia. Era pedido ao participante que julgasse se o alvo iria colidir com a parede caso continuasse o seu deslocamento. Como condição controle, o mesmo estímulo de movimento era apresentado, porém, ao invés de julgar a colisão, os participantes deveriam julgar se a cor do objeto tinha se tornado igual à da parede ao longo da trajetória. Os resultados do estudo mostraram que, ao contrastar a condição com atenção para a colisão com atenção para a mudança de cor, houve maior ativação no giro frontal inferior (parte opercular) e giro supramarginal do hemisfério esquerdo do cérebro. Esses resultados, em consonância com estudos de previsão de colisão entre dois objetos (Assmus et al., 2003) e extrapolação da trajetória do objeto (Olson et al., 2004; O'Reilly et al., 2008), indicam que essas regiões estão associadas com a previsibilidade temporal. No entanto, vale ressaltar que as tarefas utilizadas nos estudos descritos neste parágrafo eram estritamente perceptivas, sem exigência de integração entre informação visual e ação motora.

Indovina et al. (2005) investigaram quais áreas estão associadas especificamente com a interceptação de alvos móveis em queda livre em estudo de RMf. Apesar de utilizar uma tarefa interceptativa, os autores estavam interessados em entender a similaridade de ativação em condições condizentes com a aceleração da gravidade e estimulação vestibular. Eles verificaram ativação comum às duas condições no córtex insular e junção temporo-parietal (ver também Maffei et al., 2010). Outra fonte de estudos sobre os mecanismos neurais do controle visuomotor interceptativo provém de

estudos com macacos (para revisão, ver Merchant e Georgopoulos, 2006). Há evidências de que, em uma tarefa interceptativa com trajetória linear, a atividade neural da área motora primária de macacos (*Macaca mulatta*) é modulada pela variação de parâmetros temporais da tarefa (Port et al., 2001). Outro achado interessante é que a área 7a no córtex parietal de macacos é sensível à posição e velocidade angular em uma tarefa interceptativa (Merchant et al., 2004). Apesar de esses achados serem de extrema importância para o entendimento dos mecanismos de integração visuomotora em tarefas interceptativas, esses estudos focam na análise neural de estruturas específicas do córtex, não tendo a possibilidade de olhar para o sistema como um todo, identificando todas as estruturas associadas com a tarefa.

2.3 Integração visuomotora é influenciada pelo contexto

A integração visuomotora pode ser modulada por outros fatores do ambiente e do indivíduo que vão além dos aspectos de processamento da informação visual, transformação dessa informação e planejamento motor. Por exemplo, ao jogar uma partida de tênis, o jogador tenta extrair informações sobre as jogadas mais frequentes do adversário para tentar antecipar algumas de suas ações. Essa antecipação é essencial para compensar o atraso inerente no processamento da informação visual em uma situação em que a velocidade da bola é alta (Nijhawan e Kirschfeld 2003). Além do mais, nossos sistemas sensoriais são contaminados por ruído nos sistemas visual e motor (Faisal et al. 2008). Para diminuir os efeitos deletérios de ruído (e.g. Faisal et al. 2008; Franklin e Wolpert 2011) e incerteza do ambiente (Gray 2002a; Wolpert 2007; Brydges e Dubrowski 2009; Berniker et al. 2010; Kwon e Knill 2013; Fernandes et al. 2014), o sistema nervoso parece combinar informação sensorial com experiências prévias para otimizar o desempenho (Körding e Wolpert 2004; Miyazaki et al. 2005; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Kwon e Knill 2013).

Neste capítulo, são revisadas duas maneiras como experiências recentes e de longa duração podem modular o controle visuomotor — o efeito da tentativa prévia e o efeito da expectativa. Mais especificamente, são revisadas as evidências comportamentais de como esses dois efeitos afetam o controle visuomotor, quais os potenciais mecanismos fisiológicos que os governam, e modelos teórico-computacionais que tentam explicá-los.

2.3.1 O efeito da tentativa prévia

Ao tentar agarrar uma caixa de suco e levantá-la para despejar o líquido em um copo, precisamos estimar o peso e força necessária para que a caixa não escorregue entre os dedos. Se alguém também se serviu do suco sem você ver, a caixa terá um peso diferente daquele que você segurou pela última vez. Como resultado, a sua estimativa inicial do peso da caixa estará errada, e você exercerá uma força desproporcional para segurá-la. Esse erro na programação motora pode levar ao derramamento de suco ou até derrubar o copo com um movimento vigoroso. Esse efeito, evidenciado em estudos de agarrar, indica que o peso do objeto levantado previamente afeta o movimento para levantar o objeto novamente (Chouinard et al. 2005; Brydges e Dubrowski 2009; Lukos et al. 2013; van Polanen e Davare 2015).

Além de tarefas de agarrar, esse efeito da tentativa prévia tem sido investigado em situações em que a informação visual está em movimento ou quando é necessário realizar movimento dos olhos. A seguir, são mostradas evidências de que a tentativa prévia afeta o comportamento na tentativa atual e são discutidos os possíveis mecanismos que causam este efeito.

2.3.1.1 Efeito da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora

A apresentação de características repetidas de um estímulo entre tentativas pode melhorar o desempenho na tentativa atual. Por exemplo, em uma tarefa em que é preciso detectar um alvo no meio de vários outros objetos — conhecidos como distratores — a repetição de uma característica desse alvo de uma tentativa para a outra diminui o tempo de reação com que esse alvo é detectado. A característica desses alvos podem ser a posição, cor, forma, ou tamanho (para revisão, ver Kristjánsson e Campana 2010).

Por outro lado, ao apresentar estímulos diferentes em sequência, a tentativa prévia cria um viés no comportamento da tentativa atual. Há evidências de que a tentativa prévia enviesa o tempo de reação para iniciar (Dorris et al. 2000; Fecteau e Munoz 2003), e a posição final da antissacada na tentativa atual (Rastgardani et al. 2012). Em estudos de rastreo ocular, há evidência de que a tentativa prévia modifica o

ganho visuomotor na preparação (Tabata et al. 2008), o *timing* (Heinen et al. 2005) e direção inicial (Kowler et al. 1984), a velocidade inicial (Kowler et al. 1984; Wells e Barnes 1998; Heinen et al. 2005) e final (Wells e Barnes 1998) do movimento ocular. Em adição, a duração da tentativa prévia afeta a quantidade de tempo e velocidade da reversão do movimento de rastreo (de Hemptinne et al. 2010).

Em situações em que o controle visuomotor depende da predição do movimento de um objeto, há evidências de que a velocidade do objeto na tentativa prévia afeta a direção inicial do movimento, erros espacial e temporal (de Lussanet et al. 2001; Gray 2002a; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Por exemplo, Gray (2002a) criou uma tarefa de simulação da rebatida no beisebol para poder testar a hipótese de que rebatedores experientes se beneficiam da regularidade da velocidade das bolas lançadas. Gray (2002a) comparou o erro temporal e espacial dos rebatedores em blocos de tentativas com alta e baixa variabilidade da velocidade das bolas lançadas. Ele verificou que os rebatedores apresentaram menor erro temporal e espacial no bloco com menor variabilidade de velocidade. Além disso, ele verificou que no bloco com apenas duas velocidades, os rebatedores apresentaram menor erro quando uma bola lançada com velocidade alta era precedida por três lançamentos com velocidade alta. Por outro lado, quando uma bola com velocidade alta era precedida por três lançamentos com velocidade baixa, os rebatedores tinham o desempenho prejudicado, evidenciado por maior erro temporal. O autor atribui estes resultados ao fato dos participantes criarem uma expectativa de que a próxima bola teria a mesma velocidade da bola anterior e que isso somente é possível em um ambiente em que há pouca variabilidade.

Contudo, Makin et al. (2008) mostraram uma tarefa de extrapolação do movimento que, mesmo em um contexto em que há alta variabilidade na velocidade do alvo, os participantes tem seu desempenho na tentativa atual afetado pela tentativa prévia. Neste estudo os participantes precisavam estimar o instante em que um alvo reapareceria após estar ocluído por um obstáculo. Para evitar que os participantes tivessem um efeito teto, o alvo poderia ser apresentado com onze velocidades diferentes a cada tentativa. Os resultados mostraram que a tentativa prévia enviesava o erro temporal na tentativa atual. Enquanto tentativas prévias com velocidade rápida induzem respostas adiantadas na tentativa atual, tentativas prévias com velocidade lenta induzem respostas atrasadas na tentativa atual. Como as velocidades do alvo eram escolhidas de forma aleatória, não é plausível supor que os participantes criavam uma expectativa sobre a velocidade do próximo alvo. Os autores argumentam que o efeito da tentativa prévia é

devido à fusão da informação de velocidade processada na tentativa prévia com a da tentativa atual. Esse argumento, porém, é limitado pelo fato que em todas as tentativas a velocidade do alvo era proporcional ao tempo que o alvo levava para ser interceptado. Dessa forma, não é possível desambiguar se o desempenho dos participantes foi influenciado pela velocidade ou tempo-para-contato da tentativa prévia.

No estudo de Kwon e Knill (2013), foi possível evidenciar que é a velocidade da tentativa prévia e não o tempo-para-contato que influencia o desempenho na tentativa atual. Neste estudo, três grupos de participantes realizaram uma tarefa de extrapolação do movimento. A distribuição de velocidades e distâncias do alvo foram manipuladas para manter a mesma distribuição do tempo-para-contato do alvo entre os grupos. Os resultados mostraram que quanto maior a variância do conjunto de velocidades do alvo, menor o viés da tentativa prévia na erro temporal da tentativa atual. Como o tempo-para-contato era o mesmo entre os grupos, estes resultados indicam que é a velocidade da tentativa prévia que afeta o desempenho na tentativa atual.

Esses estudos mostram quão forte é o efeito da tentativa prévia no comportamento da tentativa atual (Quadro 1). Alguns sugerem que a informação da velocidade da tentativa prévia seja combinada com a informação de velocidade da tentativa atual (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Para isso, a informação da tentativa prévia precisaria ser armazenada até o momento em que a informação da tentativa atual estiver esse presente. Como, então, a informação da tentativa prévia é armazenada e influencia a tentativa seguinte?

Quadro 1 – Desenhos experimentais para investigar o efeito da tentativa prévia

Para investigar o efeito da tentativa prévia, é necessário manipular a sequência de estímulos apresentada aos participantes e avaliando sistematicamente essa relação entre o estímulo atual e um ou mais estímulos que o precedem. Uma das maneiras é fazer isso aos pares. van Polanen e Davare (2015), por exemplo, manipularam a sequência de tentativas em uma tarefa de levantar objetos leves ou pesados. Os pares podiam ser leves-leves, leves-pesados, pesados-leves, pesados-pesados. Com essa combinação, eles conseguiram verificar que o peso do objeto anterior afeta a percepção do peso do objeto levantado na tentativa atual (ver também Chouinard et al. 2005; Lukos et al. 2013). Outra forma de avaliar o efeito da tentativa prévia é utilizar uma sequência aleatória de estímulos em que cada estímulo tem a mesma probabilidade de preceder os todos os estímulos e estimar o efeito da tentativa prévia por meio de uma regressão linear múltipla (de Lussanet et al. 2001; Tabata et al. 2008; Chiau et al. 2011; Kwon e Knill 2013; Wiener et al. 2014). Dessa forma, é possível verificar se o regressor das tentativas prévias afeta a variável dependente da tentativa atual. Por fim, outra possibilidade é avaliar o desempenho dos participantes em um estímulo referência quando precedido por outros estímulos (Makin et al. 2008; Rastgardani et al. 2012).

2.3.1.2 Como a tentativa prévia afeta a tentativa atual?

Uma possibilidade é que influência da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora seja causada por um mecanismo de memória de curto prazo implícita (Fecteau e Munoz 2003; Heinen et al. 2005; Makin et al. 2008; Kristjánsson e Campana 2010; Kwon e Knill 2013; Wiener et al. 2014, 2016). Nessa linha de raciocínio, a tentativa prévia deixaria um traço neural da informação processada. Quando a próxima tentativa fosse apresentada, esse traço seria responsável por enviesar o processamento da informação atual. É plausível conceber esse mecanismo como sendo uma memória de curto prazo implícita por dois motivos: 1) os participantes não precisam lembrar de maneira explícita o que ocorreu na tentativa prévia, e, em alguns casos, sequer notam que há alguma manipulação na sequência de tentativas (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013); 2) é difícil tentar prever as características da tentativa seguinte por conta da grande variabilidade dos estímulos apresentados em alguns experimentos (Jarrett e Barnes 2002; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013; Wiener et al. 2014).

Qual seria a origem dessa memória de curto prazo implícita em uma tarefa de integração visuomotora? É possível que essa memória de curto prazo seja armazenada como informação visual ou motora. Por exemplo, é possível que apenas a informação de velocidade de deslocamento do objeto seja mantida de uma tentativa para a outra. Outra possibilidade é que a direção do movimento de uma rebatida ou sua intensidade seja

armazenada.

2.3.1.3 Memória de curto prazo depende de áreas seletivas ao estímulo

Memória de curto prazo é a capacidade de manter informação que não está mais presente para os sistemas sensoriais por um curto período de tempo. Os mecanismos que explicam como o sistema nervoso é capaz de manter informação por curtos períodos de tempo são objeto de estudo e debate por muito tempo. Inicialmente, acreditava-se que a memória de curto prazo dependia da atividade sustentada de neurônios do córtex pré-frontal (para revisão, ver D'Esposito e Postle 2015; Serences 2016). Contudo, estudos recentes têm falhado em mostrar evidências de que a atividade sustentada de neurônios do córtex pré-frontal sejam responsáveis pela manutenção de características específicas dos estímulos. A atividade sustentada de neurônios durante a manutenção de estímulos na memória de curto prazo parece estar associada com controle executivo, mudança de objetivo da tarefa e planejamento de movimentos (Serences 2016). Por sua vez, estudos recentes têm dado força à ideia de que áreas primárias de processamento sensorial, processamento espacial e motor têm papel fundamental na manutenção de informação na memória de curto prazo.

A ideia de que as mesmas áreas que codificam a informação sensorial ou motora também participam na manutenção de informação em memória de curto prazo é atraente por dois motivos. Em primeiro lugar, recrutar regiões que processam informação sensorial é eficiente, pois não há necessidade de recodificar a informação processada ou transferi-la para áreas anatomicamente distantes. Em segundo lugar, o alto grau de seletividade dos neurônios encontrados em áreas primárias, e normalmente não encontrados em outras áreas do córtex, permite uma manutenção de informação em curto prazo mais acurada (Magnussen 2000; Kristjánsson e Campana 2010; Serences 2016).

2.3.1.4 Participação do córtex visual na memória de curto prazo

Evidência inicial para o recrutamento de áreas visuais na manutenção de informação na memória de curto prazo provém de estudos de psicofísica. Esses estudos aplicam variações de tarefas de escolha forçada de duas alternativas (do inglês *two-*

alternative forced choice — 2AFC) com a apresentação de estímulo máscara. Neste tipo de tarefa, são apresentados pelo menos dois estímulos para o participante — estímulo amostra e estímulo teste. O participante deve guardar a informação do estímulo amostra para poder fazer algum tipo de comparação com o estímulo teste. Por sua vez, uma máscara, ou estímulo interveniente, é apresentado no intervalo entre os estímulos amostra e teste com a intenção de corromper a informação do estímulo amostra mantido na memória de curto prazo. Neste tipo de procedimento assume-se que a presença do estímulo máscara corrompe a informação retida do estímulo amostra pois ambos são processados pelo mesmo conjunto de neurônios. Dessa forma, a apresentação da máscara competiria pelos mesmos recursos neuronais que seriam responsáveis por manter a informação na memória de curto prazo, interferindo na precisão da manutenção da informação (Magnussen 2000).

Em estudo seminal, Magnussen e Greenlee (1992) mostraram que a capacidade de manter informação de velocidade na memória de curto prazo piora com a apresentação de um estímulo máscara usando uma tarefa 2AFC. Este estímulo, contudo, somente interferia caso possuísse a mesma dimensão do estímulo a ser memorizado com um valor diferente. Neste caso, apenas estímulos com velocidades distintas deterioraram a retenção de informação de velocidade, independente da direção de movimento (c.f., Blake et al. 1997). Como apenas neurônios do córtex visual primário processam informação de direção e velocidade conjuntamente (De Valois e De Valois 1988 apud Magnussen e Greenlee 1992), estes resultados sugerem que a retenção de informação de velocidade na memória de curto prazo é realizada por áreas especializadas no processamento de velocidade. Uma área candidata seria a área hV5+, área que possui neurônios sintonizados com velocidade e direção de movimento de forma separada. Esta perspectiva é corroborada por evidência que a velocidade é armazenada independente da frequência temporal e espacial do estímulo (McKeefry et al. 2007), propriedade característica de neurônios da área hV5+ (Perrone e Thiele 2001).

Em adição, há evidência de que a informação pode ser mantida na memória de curto prazo de maneira específica para posição do campo visual em que foi apresentada. Zaksas et al. (2001) conduziram um experimento em que macacos (*Macaca nemestrina*) precisavam julgar a direção de movimento de um estímulo em tarefa 2AFC. Para avaliar se a posição em que o estímulo era apresentado afetava o desempenho na tarefa de memória, eles apresentaram os estímulos amostra e teste em diferentes

distâncias e diferentes excentricidades em relação ao ponto de fixação. Eles verificaram que afastar os estímulos amostra e teste causou gradual deterioração do desempenho dos macacos na tarefa de memória em comparação à condição em que ambos estímulos são apresentados na mesma posição. Em adição, as características de excentricidade dos estímulos e distância entre eles corresponderam às propriedades dos campos receptivos de neurônios da área MT. Estes resultados corroboram a perspectiva de que áreas do córtex sensorial participam da manutenção dessa informação em memória de curto prazo e sugerem que este mecanismo seja organizado retinotopicamente (ver Ong et al. 2009 para uma perspectiva de que a representação de movimento seja feita em coordenadas retinotópicas; ver também Golomb e Kanwisher 2012).

Um problema com os estudos mostrando que uma máscara apresentada no intervalo entre estímulos interfere com o desempenho na tarefa de memória de curto prazo (Magnussen et al. 1991; Magnussen e Greenlee 1992; Blake et al. 1997; McKeefry et al. 2007) é que o estímulo de máscara pode ter desviado a atenção dos participantes do estímulo a ser mantido na memória. De fato, há evidências de que a interferência na memória de curto prazo é maior conforme aumenta a atenção para estímulos distratores (Sreenivasan e Jha 2007; Rutman et al. 2010). Para sanar esse problema, Silvanto e Soto (2012) apresentaram o estímulo máscara de forma subliminar, ou seja, os participantes não percebiam a presença do estímulo máscara. Os autores verificaram que o estímulo máscara incongruente com o estímulo amostra deteriorou a informação na memória de curto prazo nas tentativas em que os participantes relataram não ter visto o estímulo máscara. Estes resultados indicam que a interferência negativa na memória de curto prazo causada por novos estímulos visuais não precisa ser conscientemente percebida.

Apesar dos estudos de psicofísica mostrarem evidência da alta fidelidade e especificidade da memória de curto prazo para informação visual, e.g. velocidade e direção de movimento (Magnussen e Greenlee 1992; Zaksas et al. 2001; McKeefry et al. 2007), existe a possibilidade alternativa de que áreas frontais também possuam neurônios seletivos à esses atributos e que possam manter informação em memória de curto prazo com alta precisão. Para investigar essa possibilidade, duas características devem ser levadas em consideração para avaliar se o sinal neural de certa área do cérebro codifica a informação na memória de curto prazo: (1) o sinal deve conter informação sobre o que está sendo memorizado, o que significa que conteúdos diferentes de memória levam a padrões diferentes de atividade (2) a atividade seletiva

ao estímulo deve estar presente durante intervalos longos na ausência do estímulo (Christophel et al. 2017).

Estudos recentes em RMf têm atacado esse problema utilizando técnicas de análise multivariada do padrão de atividade no intervalo entre estímulos (Postle 2015; Serences 2016)(Quadro 2). Por exemplo, Riggall e Postle (2012) decodificaram a direção de movimento de um estímulo na área hV5+ durante o período de retenção. Em uma tarefa 2AFC com intervalo longo entre os estímulos amostra e teste, os participantes viam um estímulo amostra com certa direção e velocidade. Após 7 s de intervalo, os participantes recebiam uma dica sobre qual das características do estímulo — velocidade ou direção — seria utilizada para comparar com o estímulo teste. Para classificar a direção do estímulo sendo mantida na memória de curto prazo, os autores treinaram um algoritmo de aprendizado de máquina utilizando sinal do final do intervalo entre os estímulos nas tentativas em que a direção do movimento deveria ser retida. Os resultados mostraram que a classificação da direção de movimento foi significativamente a cima da chance durante todo o intervalo entre os estímulos amostra e teste na área hV5+. Além disso, testando o mesmo classificador nas tentativas em que a velocidade de movimento deveria ser mantida na memória de curto prazo não apresentou classificação a cima da chance após a dica. Isso indica que o padrão treinado pelo classificador era específico ao estímulo de direção e que ambas as informações estavam sendo mantidas na memória de curto prazo conjuntamente até a dica ser apresentada. Por sua vez, não foi possível classificar informação com sinal proveniente de áreas frontais e parietais, reforçando a hipótese de que informação específica do estímulo sendo mantido na memória de curto prazo depende da atividade das regiões sensíveis à esses estímulos. Especificamente, estes resultados mostraram que a área hV5+ contém informação sobre direção de deslocamento de um estímulo durante o período de retenção (ver também Harrison e Tong 2009; Serences et al. 2009).

Quadro 2 – Análise de classificação de padrões multivariada em RMf

Recentemente, estudos em RMf têm usado análises de classificação multivariada para compreender qual informação está sendo processada ou armazenada no córtex. Essas análises multivariadas são normalmente realizadas utilizando algoritmos de aprendizado de máquina. Dado um conjunto de sinais de entrada (e.g. sinal BOLD em cada *voxel*), e as categorias a que esses sinais pertencem (e.g. direção de movimento), o algoritmo é treinado e aprende a diferenciar entre as possíveis categorias dado um novo conjunto de sinais de entrada (para uma descrição detalhada do método, ver Pereira et al. 2009; Serences e Saproo 2012; Haynes 2015). Enquanto a análise univariada massiva permite apenas avaliar diferenças na intensidade de sinal BOLD para comparar condições experimentais, a análise de padrão multivariada em um conjunto de *voxels* permite diferenciar características específicas do estímulo dentro de uma mesma categoria. Por exemplo, a análise multivariada diferencia a orientação de um estímulo visual usando o padrão distribuído em *voxels* do córtex visual primário enquanto a análise univariada massiva não detecta diferença significativa na intensidade do sinal BOLD entre duas orientações distintas (Kamitani e Tong 2005). Dessa forma, a análise multivariada de padrões se mostra uma ferramenta mais sensível para verificar a manutenção de informação na memória de curto prazo do que a análise univariada massiva (Postle 2015; Lee e Baker 2016; Serences 2016).

Uma predição da hipótese de que o sistema sensorial é responsável por manter a informação precisa na memória de curto prazo é que maiores cargas de memória durante o intervalo entre estímulo levaria a uma queda na precisão da manutenção de informação de cada estímulo no intervalo entre tentativas (Bays e Husain 2008). Portanto, se o sistema sensorial é responsável por manter a informação da característica específica do estímulo durante o período de retenção, é esperado que a qualidade do sinal que representa os estímulos na memória de curto prazo seja deteriorada (Bays e Husain 2008). Estudos prévios associaram o aumento de atividade nas bordas do sulco intraparietal com o limite da capacidade de manutenção de objetos na memória de curto prazo (Todd e Marois 2004). Essa evidência foi corroborada pelo fato de o limite da capacidade de manter esses objetos estava relacionada com a manutenção e atingimento de um platô no sinal BOLD durante o intervalo de retenção. Porém, como os estudos revisados nos parágrafos anteriores mostram, a atividade sustentada não necessariamente contém informação precisa sobre o estímulo na memória de curto prazo. Para testar a hipótese de que o sinal dos estímulos guardados na memória de curto prazo degradaria com o aumento da carga (aumento no número de estímulos a ser memorizado), Emrich et al. (2013) aplicaram a análise de classificação multivariada em um experimento de RMf similar ao de Riggall e Postle (2012). Em cada tentativa, os participantes precisavam memorizar a direção de movimento de 1, 2, ou 3 estímulos. Os

resultados mostraram que a classificação do padrão de atividade nas áreas do córtex visual V1, V2, e hV5+ foi acima da chance durante o período de retenção da informação. Mais importante, eles verificaram que a acurácia da classificação diminuiu proporcionalmente ao aumento da quantidade de estímulos a serem memorizados, porém mantendo a capacidade de classificação acima da chance. Além disso, o desempenho dos participantes na tarefa correlacionou com o desempenho do classificador em função da carga na memória de curto prazo. Esses resultados corroboram a hipótese da participação do córtex sensorial na manutenção precisa da informação na memória de curto prazo, e indicam que conforme a quantidade de informação a ser lembrada aumenta, menos recursos podem ser dedicados para representar cada item, diminuindo a fidelidade com que a informação está sendo guardada na memória de curto prazo (Ester et al. 2013; Sprague et al. 2014, 2016).

Evidência causal de que neurônios em áreas sensoriais do córtex participam na manutenção de memória de curto prazo provém de estudos que perturbam o funcionamento dessas regiões transitoriamente (Bisley et al. 2001; Campana et al. 2002; Cattaneo et al. 2009; van de Ven et al. 2012; Zokaei et al. 2014). Em humanos, esta abordagem tem sido realizada por meio da aplicação TMS. Introduzindo um estímulo elétrico não sincronizado com a atividade dos neurônios, o TMS altera o processamento normal da informação e consequentemente a manutenção da informação na memória de curto prazo (Pascual-Leone et al. 2000; Walsh e Cowey 2000). Se a memória de curto prazo depende da atividade sincronizada dos neurônios do córtex visual, aplicar um pulso de TMS em alguma região específica deterioraria o processamento da informação e isto poderia refletir em queda de desempenho em tarefas de memória de curto prazo (van de Ven e Sack 2013). De fato, aplicar pulsos de TMS em V1 diminui o desempenho em tarefa de memória de curto prazo para orientação do estímulo quando aplicado logo após o desaparecimento do estímulo amostra (Cattaneo et al. 2009). Em adição, este efeito é específico em relação à localização espacial em que o estímulo é mostrado e a região do córtex visual que é estimulada (van de Ven et al. 2012). Quando aplicado em hV5+, o pulso de TMS afeta a fidelidade com que informação sobre direção de movimento é codificada (Zokaei et al. 2014). Estes resultados ratificam que áreas do córtex visual que processam características específicas do estímulo visual também armazenam informação na memória de curto prazo.

2.3.1.5 Participação dos córtices motor e parietal na memória de curto prazo

Estudos recentes mostram que outras áreas além do córtex visual também mantêm informação específica no intervalo entre estímulo. A participação de regiões do córtex motor na memória de curto prazo está associada com a localização espacial de estímulos. Por exemplo, Jerde et al. (2012) mostraram que a mesma região do córtex pré-motor associada com a programação de movimentos sacádicos mantém informação na memória de curto prazo sobre a posição do estímulo. Na mesma linha, Sprague et al. (2014) e Ester et al. (2015) mostraram que a porção superior das bordas do sulco pré-frontal mantém informação sobre a posição do estímulo na memória de curto prazo e têm a fidelidade da informação alterada pelo aumento na carga na memória de curto prazo. Em conjunto, esses estudos sugerem que regiões seletivas ao processamento de algum estímulo ou tarefa mantêm informação precisa e fiel do estímulo na memória de curto prazo, e que esta não é uma propriedade exclusiva do sistema visual. Neste caso, planejamento de movimentos oculares e localização visuo-espacial dependem das áreas do córtex motor topograficamente organizadas.

Além de áreas motoras, áreas parietais também são organizadas topograficamente (Swisher et al. 2007; Jerde et al. 2012) e tem o potencial de codificar informação espacialmente localizada na memória de curto prazo. De fato, Christophel et al. (2012) mostram que a informação de estímulos com características espaciais distintas são decodificados de sinais provenientes do córtex parietal posterior (ver também Christophel e Haynes 2014; Sprague et al. 2014; Ester et al. 2015). Em adição, lesões no córtex parietal posterior afetam a precisão da informação na memória de curto prazo (Mackey et al. 2016). Portanto, além de áreas do córtex visual, áreas especializadas no processamento de informação espacial e planejamento motor também parecem estar associadas com a manutenção de informação na memória de curto prazo quando estas características são necessárias na tarefa em curso.

Os estudos que aplicam TMS em áreas do córtex motor têm gerado resultados contraditórios em comparação com os estudos que aplicam TMS no córtex visual para avaliar sua participação na memória de curto prazo. Por exemplo, aplicar TMS na área FEF no intervalo entre estímulos não altera o benefício causado pela repetição da posição ou direção de movimento do estímulo em tarefa de busca visual (Campana et al. 2007; O'Shea et al. 2007). Porém, os autores verificaram que o tempo de reação diminui quando o TMS foi aplicado logo no início da apresentação do estímulo. Como

o TMS não afetou o desempenho nas tentativas em que as características do estímulo eram alternadas, os autores interpretaram esses resultados como FEF recebendo informação sobre a posição do estímulo guardada na memória e sendo responsável por essa comparação com o estímulo atual que possibilita a ocorrência de influência da tentativa prévia.

2.3.1.6 Dois estados neurais representam a memória de curto prazo

A evidência revisada até aqui mostra que os córtices sensorial, motor e parietal têm capacidade de manter informação sobre as características do estímulo na memória de curto prazo. Porém, nestes estudos os participantes precisavam manter a informação sobre o estímulo de maneira explícita na memória de curto prazo, i.e. o estímulo precisava estar sob o foco de atenção (Harrison e Tong 2009; Serences et al. 2009; Riggall e Postle 2012; Emrich et al. 2013; Sprague et al. 2014; Ester et al. 2015). Dessa forma, o traço de memória decodificável nesses estudos pode estar associado com mecanismos atencionais. De fato, atenção para estímulos aumenta a responsividade dos neurônios sensíveis à esse estímulos (Treue e Martinez Trujillo 1999; Martinez-Trujillo e Treue 2004).

Será que o padrão de atividade em áreas específicas ao processamento de um estímulo é igual para itens que estão sob o foco de atenção ou fora dele? Para responder essa pergunta, LaRocque et al. (2016) (ver também Lewis-Peacock et al. 2012; LaRocque et al. 2013) apresentaram aos participantes uma versão modificada da tarefa 2AFC. Durante o período de amostra, os participantes viam dois estímulos em sequência com direções distintas de movimento. Durante a primeira fase do intervalo entre os estímulos, ambas as direções de movimento precisavam ser mantidas na memória de curto prazo. Porém, após uma fase inicial do intervalo, os participantes recebiam uma retrodica indicando qual dos dois itens deveria ser atendido em duas etapas de teste dentro da mesma tentativas. Dessa forma, os autores puderam manipular qual item estava sob o foco de atenção e qual estava fora. Em adição, mesmo com um dos itens fora do foco de atenção em um primeiro momento, os participantes precisavam dessa informação caso recebessem uma retrodica de que o estímulo não atendido se tornaria relevante à tarefa. Os resultados do classificador mostraram uma dinâmica que seguiu o estado atencional direcionado aos itens na memória de curto prazo nas diferentes fases do intervalo entre estímulos. Antes da primeira dica, ambos

os estímulos possuíam acurácia de classificação acima da chance. Por sua vez, a acurácia de classificação do item a ser atendido aumentou após a primeira dica, enquanto a acurácia de classificação do item não atendido caiu para a linha da chance. Por fim, quando a segunda dica mostrava que os participantes seriam testados no item que não havia sido atendido durante a primeira fase da tentativa, a acurácia de classificação para esse item subiu para níveis significativamente acima da chance, enquanto o item previamente atendido teve queda na acurácia de classificação. Estes resultados indicam que o traço de memória para informação específica ao estímulo no córtex sensorial depende da atenção, e portanto é diferente para informações dentro ou fora do foco de atenção (Olivers et al. 2011).

Em suporte à evidência de que há dois estados para representar a memória de curto prazo no córtex visual, Zokaei et al. (2014) mostraram que ao aplicar TMS sobre a área hV5+ afeta o desempenho na tarefa de memória de curto prazo de maneira distinta para itens dentro ou fora do foco de atenção. Neste estudo, o foco de atenção sobre o estímulo foi manipulado por meio de dicas incidentais ou pela ordem de apresentação dos estímulos. Em ambos os casos, a manipulação induziu os participantes a manter um dos estímulos sob o foco de atenção, o que aumentou a precisão com que os participantes reportavam a direção do mesmo. Por sua vez, aplicar TMS sobre hV5+ diminui a precisão com que os participantes lembravam a direção de movimento do estímulo somente para o item sob o foco de atenção. Estes resultados corroboram a ideia de que a informação mantida na memória de curto prazo assume estados de manutenção diferentes quando sob ou fora do foco de atenção, isso porque diferentes estados de ativação levam a diferentes respostas ao aplicar TMS (Silvanto et al. 2008). Estes resultados também mostram que somente a informação sobre o foco de atenção é suscetível ao efeito disruptivo do TMS, enquanto o item não atendido, mesmo ainda sendo mantido na memória de curto prazo não é alterado.

Como em tarefas de memória de curto prazo implícita não há necessidade de manter a informação sob o foco de atenção, é possível que a memória de curto prazo implícita seja mantida em um estado similar ao descrito em estudos que investigam memória de curto prazo explícita para itens fora do foco de atenção. Portanto, há uma dificuldade evidente para se investigar a memória de curto prazo implícita, i.e. não é possível classificar o conteúdo da informação na memória de curto prazo implícita em estudos de ressonância magnética funcional.

Sabendo que a manutenção de informação com características específicas ao

estímulo na memória de curto prazo depende da atividade dos córtices visual, motor, e parietal (Christophel et al. 2012; Jerde et al. 2012; Riggall e Postle 2012; Christophel e Haynes 2014; Zokaei et al. 2014), e que essa manutenção depende do estado atencional (Zokaei et al. 2014; LaRocque et al. 2016; Lee e Baker 2016), qual o mecanismo para manter essa informação no nível neuronal?

2.3.1.7 Mecanismos de memória de curto prazo

Se os neurônios em áreas sensoriais e motoras participam da manutenção de informação na memória de curto prazo, como esses neurônios participam dessa função? Uma hipótese inicial é que os neurônios seletivos às características do estímulo manteriam atividade sustentada durante o intervalo entre estímulos (Fuster e Alexander 1971; Miller et al. 1991, 1993). Contudo, essa hipótese não tem recebido muita evidência em seu favor. Bisley et al. (2004) registraram a atividade de neurônios na área de MT de macacos (*Macaca nemestrina*) durante uma tarefa 2AFC para discriminação de direção de movimento. Os resultados mostraram que os neurônios com preferência para direção do estímulo tinham atividade maior que a basal no início do intervalo entre estímulos, mas após 500 ms a atividade neuronal retornava à atividade basal. Por outro lado, quando o estímulo amostra era apresentado na direção oposta à preferida pelos neurônios, após um período com atividade basal durante a apresentação do estímulo, havia elevação da atividade após 200 ms do início do intervalo entre estímulos, mas logo essa atividade voltava à basal. Apenas 4% dos neurônios ativos durante o intervalo entre estímulos apresentou atividade maior para a direção preferida do que anti-preferida, 24% apresentaram o resultado inverso, ou seja, maior atividade para direção não-preferida, e o restante dos neurônios não apresentou diferença entre estímulos preferidos e não preferidos. Os mesmos resultados foram observados em Zaksas e Pasternak (2006) para neurônios na área MT e córtex pré-frontal. Algo interessante a ser notado no estudo de Zaksas e Pasternak (2006) é que neurônios da área MT apresentaram o mesmo padrão de atividade em uma tarefa de observação passiva do estímulo e início do intervalo entre estímulos em comparação com a tarefa de memória de curto prazo. Os autores interpretaram esses resultados como sendo um possível padrão no qual os neurônios em MT armazenam informação de direção na memória de curto prazo. Porém, esse resultado é contraditório em relação à ideia inicial mais

intuitiva de que a manutenção em memória de curto prazo depende da atividade sustentada de neurônios durante o intervalo entre estímulos (Fuster e Alexander 1971; Miller et al. 1996; Curtis e D'Esposito 2003). Como, então, a informação pode ser mantida na memória de curto prazo sendo que neurônios sensíveis à direção do movimento apresentam disparos de potencial de ação semelhantes ao nível basal durante o intervalo entre estímulos?

Uma possibilidade é que ao invés de um padrão de ativação sustentada de alguns neurônios, a informação seja mantida na memória de curto prazo pelo padrão de atividade intermitente de vários neurônios seletivos à direção de movimento (Zaksas e Pasternak 2006). Por essa lógica, uma análise individual da frequência de disparo dos neurônios não possibilitaria mostrar a manutenção de informação. Por sua vez, talvez seja possível decodificar a informação de movimento armazenada no padrão de atividade de uma população de neurônios.

Mendoza-Halliday et al. (2014) realizaram um experimento similar ao de Zaksas e Pasternak (2006). Contudo, além de registrar a taxa de disparos dos neurônios em MT, eles registraram neurônios na área MST, área subjacente e na sequência da hierarquia de processamento da informação visual em relação a MT, e no córtex lateral pré-frontal (LPFC). Os resultados mostraram que neurônios em MT não apresentaram um padrão sustendo de atividade ao longo do intervalo entre estímulos. Contudo, eles mostraram que uma parcela dos neurônios registrados nas áreas MST e LPFC apresentaram atividade sustentada em parte dos neurônios seletivos à direção de movimento. Além disso, mostraram que a direção de movimento do estímulo é armazenada em MST e LPFC através do padrão dos disparos conjuntos da população de neurônios sensíveis à direção de movimento, mas não em MT. Estes resultados são difíceis de conciliar com uma hipótese de que a informação é mantida na memória de curto prazo com base na atividade sustentada de neurônios em áreas primárias do córtex visual. Os autores sugerem, por outro lado, que durante tarefa de memória de curto prazo, informação precisa sobre as características do estímulo podem ser mantidas pela atividade sustentada de neurônios no córtex pré-frontal lateral e, de forma mais importante, por neurônios em áreas associativas subjacentes às áreas primárias, como a área MST em relação à área MT.

Por outro lado, Mendoza-Halliday et al. (2014) verificaram que a amplitude dos potenciais de campo locais (do inglês *local field potentials* – LFP) de todas as bandas analisadas (teta, alfa, beta e gama) eram capazes de discriminar a direção de movimento

do estímulo durante o intervalo entre estímulos. Se os neurônios em MST possuem projeções para MT, por que então a atividade sustentada e manutenção de disparos neuronais na área MST durante a manutenção de informação da memória de curto prazo não leva os neurônios na área MT ao disparo? O que os autores argumentam é que as projeções de *feedback* para MT devem modular a atividade sináptica, porém sem elevar o potencial das células o suficiente para que elas disparem. Isso porque, dado que não há estimulação visual do campo receptivo do neurônio, apenas as projeções de feedback podem modular a atividade sináptica da região. Uma outra possibilidade que os autores não sugerem, mas que também é possível, é que a atividade de inter-neurônios mantém a informação na memória de curto prazo (e.g. Phillips et al. 2017).

Em tarefas de busca visual, também não há evidência de que neurônios em áreas motoras armazenem informação da tentativa prévia no intervalo entre tentativas. Bichot e Schall (1999) mostraram que a repetição das características do estímulo alvo de uma tentativa para a outra em tarefa de busca visual fazia com que macacos (*Macaca mulatta* e *Macaca radiata*) tivessem tempo de reação menores para os movimentos sacádicos e cometessem menos erros. Por outro lado, quando um distrator tinha as mesmas características do alvo da tentativa prévia, os participantes aumentavam o tempo de reação dos movimentos sacádicos e aumentavam os erros. Esses resultados indicam a presença de informação da tentativa prévia que enviesa a resposta na tentativa atual. Contudo, os resultados da eletrofisiologia mostraram ausência de disparos que representassem as características do estímulo durante o intervalo entre tentativas na área FEF.

Os resultados conflitantes de que áreas sensoriais são necessárias para a manutenção de informação na memória de curto prazo (Bisley e Pasternak 2000; Bisley et al. 2001; Campana et al. 2002, 2007; Cattaneo et al. 2009; van de Ven et al. 2012; Zokaei et al. 2014) e ao mesmo tempo ausência de disparos em áreas sensoriais (Bisley et al. 2004; Zaksas e Pasternak 2006; Mendoza-Halliday et al. 2014) e áreas frontais (Sreenivasan et al. 2014; Watanabe e Funahashi 2014; Stokes 2015) sugerem que outro mecanismo independente do disparo de neurônios seja responsável pela manutenção de informação nessas regiões. Uma proposta é que a memória de curto prazo não dependa dos disparos dos neurônios de uma região do córtex para guardar a informação. Dessa forma, a informação seria mantida por meio de padrões abaixo do limiar de potencial de membrana ou por plasticidade sináptica de curto prazo, como proposto por alguns modelos (Mongillo et al. 2008; Sugase-Miyamoto et al. 2008; Barak et al. 2010; Fiebig

e Lansner 2017). Independente da forma como esse mecanismo é implementado pelo sistema nervoso, assunto que ainda precisa de muita investigação, é possível assumir que esse estado latente da memória de curto prazo esteja presente no sistema, dado que após uma retrodica (como nos estudos de Lewis-Peacock et al. 2012; LaRocque et al. 2016; Sprague et al. 2016), pulso de TMS (Rose et al. 2016), ou apresentação de estímulo inespecífico (Wolff et al. 2015) é possível decodificar o sinal do item sendo memorizado.

Um mecanismo na ausência de disparos de neurônios em áreas sensoriais durante o período de retenção de informação na memória de curto prazo pode conciliar os resultados discrepantes de eletrofisiologia em macacos e RMf em humanos. Enquanto normalmente há ausência de disparos de neurônios em áreas visuais (Bisley et al. 2004; Zaksas e Pasternak 2006; Mendoza-Halliday et al. 2014), estudos em RMf mostram que é possível decodificar a informação usando o padrão de atividade BOLD nas mesmas áreas (Riggall e Postle 2012; LaRocque et al. 2016). O sinal BOLD pode estar associado tanto com os disparos de neurônios como LFP (Logothetis e Wandell 2004; Logothetis 2008). Dessa forma, parece que os resultados usando classificação multivariada em RMf estão mais associados ao sinal LFP, que por sua vez pode receber modulação de outras áreas para manter essa informação (Mendoza-Halliday et al. 2014; Sprague et al. 2016).

Um ressalva em relação aos modelos de atividade latente é que eles foram construídos com base nas características de neurônios do córtex pré-frontal (Mongillo et al. 2008; Lundqvist et al. 2016; Fiebig e Lansner 2017), e portanto podem não condizer com as propriedades dos neurônios com maior especificidade ao estímulo encontrados nos córtices sensorial, parietal e motor.

Outra limitação em relação ao estado atual dos modelos de atividade latente é que eles se baseiam nos resultados de estudos em que o item a ser mantido na memória de curto prazo está sob o foco de atenção. A ausência da capacidade de decodificar informação na memória de curto prazo fora do foco de atenção em RMf sugere que, se a informação é mantida por padrões latentes, estes também diferem no seu mecanismo.

A ausência de estudos específicos sobre os mecanismos para manutenção implícita de informação na memória de curto prazo nos permite apenas especular sobre as semelhanças e diferenças em relação aos mecanismos de memória de curto prazo explícita. Há evidência de que a memória de curto prazo implícita também depende do funcionamento intacto de áreas visuais específicas no processamento de informação do

estímulo em tarefas de percepção (Campana et al. 2002, 2007). Ao que parece, a memória de curto prazo implícita estaria mais associada aos mesmos mecanismos de memória explícita fora do foco de atenção e geradas por um mecanismo latente que não pode ser acessado pelos métodos convencionais de classificação usados em estudos de RMf. Contudo, estudos futuros são necessários para elucidar os mecanismos específicos para memória de curto prazo implícita, caracterizando a especificidade de disparos de neurônios, sinal LFP e a manutenção de informação específica decodificável por análises de classificação multivariada.

2.3.1.8 O efeito da tentativa prévia em integração visuomotor como um mecanismo de memória de curto prazo implícita distribuído pelos sistemas visual, motor e áreas de integração

O efeito da tentativa prévia sobre a tentativa atual tem sido concebido nesta revisão como um mecanismo de memória de curto prazo implícita. Por sua vez, a informação da tentativa prévia seria mantida de maneira incidental e que essa informação seria fundida com a informação da tentativa atual (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013; Xivry et al. 2013). Contudo, não se sabe se em tarefas de integração visuomotora a informação sobre a tentativa prévia é armazenada em áreas visuais, motoras, ou de integração visuomotora.

Em tarefas de integração visuomotora, o processamento de informação depende da atividade distribuída ao longo dos relês de processamento de informação sensorial e motora (Milner e Goodale 1995). A informação proveniente da retina passa pelos córtices visual, parietal, e motor. Dessa forma, é plausível sugerir que o armazenamento de informação em tarefas de integração visuomotora na memória de curto prazo também possa depender de um código distribuído em áreas que processam características específicas relacionadas ao estímulo e à tarefa em curso (Christophel et al. 2017). Em cada uma dessas regiões, é possível que o código neural que representa a informação seja distinto das outras. Por exemplo, é possível que a tentativa prévia deixe um traço de informação de direção e velocidade do alvo em áreas visuais, apesar de também haver a possibilidade de que áreas motoras e visuomotoras armazenem essa informação (Schubotz 2007). Além disso, é possível que a memória motora não tenha relação direta com o estímulo visual apresentado anteriormente, mas com a resposta realizada pelo participante. Em tarefa de integração visuomotora, é possível que áreas

visuais, motoras, ou visuomotoras armazenem informação relevante sobre a tarefa. Nesta tese, o efeito da tentativa prévia é investigado em uma tarefa de *timing* coincidente, tarefa que contém estímulo visual de movimento e ação motora sincronizada com a chegada do alvo em um obstáculo, é causado pelo armazenamento de informação em áreas visuais e/ou motoras (Experimento 2 desta tese).

2.3.2 O efeito da expectativa

Humanos raramente interagem com o ambiente de maneira isolada. Rebater uma bola em um jogo de beisebol não depende só do processamento da informação de velocidade e direção da bola e do planejamento de uma ação motora a cada jogada. É preciso que o jogador avalie as condições do vento, as características de lançamento do jogador adversário, assim como o histórico recente de jogadas vivenciadas na partida para maximizar a chance de sucesso em cada tacada. Por exemplo, uma sequência de lançamentos de bolas rápidas faz com que o rebatedor espere que o próximo lançamento também seja rápido (Gray 2002a). O processo pelo qual a percepção e o planejamento motor são influenciados por dicas ou informações adquiridas em curto ou longo prazo é chamado de expectativa. Expectativa é um estado cerebral que reflete informações *a priori* sobre o que é provável ou possível acontecer no futuro em determinado contexto (Summerfield e Egner 2009).

No presente capítulo, são apresentadas evidências de que a expectativa sobre a ocorrência de eventos no ambiente influencia o comportamento em tarefas de integração visuomotora. Além disso, são revisados os mecanismos neurais putativos de como a expectativa influencia o processamento de informação sensorial e motora em estudos de imageamento cerebral e eletrofisiologia, focando exclusivamente no processamento de informação visual.

2.3.2.1 Efeito da expectativa em tarefas de integração visuomotora

A expectativa sobre as características do ambiente pode beneficiar o comportamento quando estas são estáveis (Weiss et al. 2002; Zeki e Chén 2016). Em situações em que um estímulo é apresentado diversas vezes, a expectativa sobre este estímulo pode se tornar cada vez mais forte e, se vivenciada por um período

suficientemente longo, pode ser difícil de ser modificada. Por exemplo, ao tentar interceptar objetos em queda livre, participantes programam e executam o movimento com alta acurácia (Zago et al. 2004). Como humanos não discriminam aceleração de maneira acurada (Werkhoven et al. 1992; Brouwer et al. 2002), acredita-se que os participantes usem a expectativa de que o objeto em queda livre seja afetado pela aceleração da gravidade. Para reforçar essa evidência, quando os participantes tendem a adiantar o movimento de interceptação quando os alvos em queda livre possuem velocidade constante em uma situação simulada. (Zago e Lacquaniti 2005; Zago et al. 2005). Em adição, os participantes têm um maior número de acertos quando interceptam alvos em que a direção do movimento é condizente com a posição em que a cabeça está posicionada (Senot et al. 2005). Quando os participantes posicionam a cabeça para cima imersos em um ambiente de realidade virtual, eles acertam mais alvos quando estes aceleram e apresentam movimentos interceptativos mais adiantados do que quando desaceleram. Em contraste, quando os participantes olham para baixo, eles acertam mais alvos e atrasam mais o movimento quando estes desaceleram do que quando aceleram. (Senot et al. 2005). Em conjunto, estes resultados indicam que uma expectativa pode ser formada ao longo da vida sobre a dinâmica de objetos no ambiente (ver também Weiss et al. 2002; Stocker e Simoncelli 2006).

Para que a expectativa formada por períodos longos seja utilizada, porém, são necessárias algumas dicas no contexto que permitam essa expectativa causar influência no comportamento (Bar 2004). Ainda no estudo de Zago et al. (2004), os participantes não anteciparam a resposta motora quando a tarefa era realizada apertando um botão ao invés de realizar um movimento balístico. Nesta condição, alvos em queda com velocidade constante foram interceptados com a mesma acurácia que alvos com aceleração da gravidade. Os autores interpretaram esse resultado como se o sistema nervoso criasse a expectativa baseada no modelo da gravidade apenas quando a ação fosse realizada no mundo real e não para apertar um botão, considerada uma tarefa virtual. Em suporte à essa ideia, Miller et al. (2008) mostraram que, na mesma tarefa de interceptar alvos em queda livre apertando um botão, o viés para antecipar a resposta para alvos em queda com velocidade constante só é evidenciado quando há dicas visuais do ambiente condizentes com essa expectativa, como um observador recebendo o alvo ou um prédio de onde o alvo cai. Estes resultados sugerem que a expectativa estaria associada ao contexto em que é aprendida.

Apesar da estabilidade da expectativa formada por períodos longos, alguns estudos mostram que esta expectativa pode ser modificada se houver prática suficiente (Zago et al. 2004; Sotiropoulos et al. 2011). Zago et al. (2004) mostraram que os participantes adaptam seus movimentos quando interceptam alvos em queda com velocidade constante. A sincronia do movimento interceptativo com a chegada do objeto na zona de interceptação gradativamente se aproxima daquele encontrado na situação em que o alvo sofre influência da aceleração da gravidade. Em adição, os participantes apresentam um erro temporal maior em tentativas “pegadinha” (do inglês *catch-trials*) em que o alvo descende com aceleração da gravidade em um contexto em que a maioria dos alvos têm velocidade constante do que quando são apresentados em um contexto imersivo de alvos com aceleração. Dessa forma parece que a prática, mesmo que não tão extensiva quanto a vida toda, pode alterar a expectativa sobre a dinâmica do objeto e influenciar a integração visuomotora. Em suporte à essa ideia, de Azevedo Neto e Teixeira (2011) mostraram que prática em tarefa de interceptação com alvos que abruptamente têm sua velocidade reduzida enviesa a organização do movimento na direção da informação visual praticada, mesmo em contextos em que a velocidade do alvo é constante.

Além de poder ser adquirida de maneira implícita por prática extensiva (Zago et al. 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2011; Sotiropoulos et al. 2011), a expectativa sobre o contexto pode ser adquirida implicitamente pela regularidade estatística do contexto (Körding e Wolpert 2004; Chalk et al. 2010; Seriès e Seitz 2013). Quando a frequência de um estímulo em meio à apresentação de outros estímulos é maior, o sistema nervoso parece aprender essa regularidade estatística que posteriormente enviesa o comportamento em tarefas sensório-motoras (Körding e Wolpert 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Makin et al. 2009; Berniker et al. 2010; Kwon e Knill 2013) e perceptivas (Chalk et al. 2010; Luca e Rhodes 2016). Apresentar alvos em uma tarefa de *timing* coincidente em um contexto em que a velocidade segue uma distribuição normal faz com que o erro temporal do participante seja enviesado na direção da velocidade média (Miyazaki et al. 2005). Por outro lado, os participantes parecem dar menos peso à média da distribuição de velocidade do alvo aprendida quando mudam para um contexto com maior variabilidade (Miyazaki et al. 2005; Kwon e Knill 2013). Isto indica que além de aprender a média da distribuição, a expectativa incorpora a variabilidade do contexto de forma geral e que o sistema nervoso adapta essa expectativa de maneira flexível (Berniker et al. 2010).

O fato de que dicas prévias melhoram o desempenho é bem conhecido em tarefas de atenção espacial e temporal (para revisão, ver Nobre 2001; Posner 2016). Neste tipo de tarefa, o participante recebe uma dica sobre a posição ou instante em que o alvo aparecerá. Esta dica, por sua vez, pode ser válida ou inválida. Como consequência, dicas válidas diminuem o tempo de reação dos participantes em detectar a presença de um alvo. Por outro lado, dicas inválidas aumentam o tempo de reação em comparação com condições com dica válida e em que nenhuma dica é fornecida *a priori*. O mesmo efeito ocorre na preparação de tarefas interceptativas. Quanto mais cedo os participantes recebem informação sobre a posição em que um alvo será interceptado em cada tentativa, melhor o desempenho na tarefa, evidenciado por menos erros espaciais (Marinovic et al. 2010). Quando a dica é inválida, além dos participantes apresentarem erro espacial maior em comparação com tentativas com dica válida ou sem dica, eles direcionam o movimento inicialmente na direção da dica inválida, indicando que o movimento é preparado com base na expectativa de que o alvo seguirá a dica válida (Marinovic et al. 2010).

Além da dica afetar o desempenho em cada tentativa, informação sobre a probabilidade fornecida explicitamente aos participantes pode influenciar a organização e reorganização do movimento em tarefas interceptativas (de Azevedo Neto e Teixeira 2009). Neste estudo, os participantes recebiam informação sobre a probabilidade do alvo manter sua velocidade constante ou ter a velocidade reduzida instantaneamente durante sua trajetória. Em blocos de tentativas em que havia maior probabilidade da velocidade reduzir, os participantes planejavam os movimentos de acordo com a velocidade reduzida, diminuindo a quantidade de erros nessa velocidade em comparação com a situação de velocidade constante. Por outro lado, quando a velocidade constante era mais provável, os participantes organizavam seus movimentos de acordo com a velocidade constante, e portanto diminuía os erros para velocidade constante em comparação com a velocidade reduzida.

Aparentemente, a expectativa sobre as características do alvo pode ser aprendida ao longo da vida (Zago et al. 2004, 2005), pela sequência de tentativas (Miyazaki et al. 2005; Kwon e Knill 2013), ou por dicas prévias fornecidas aos participantes a cada tentativa (Marinovic et al. 2010) ou em cada bloco de tentativas (de Azevedo Neto e Teixeira 2009). Uma proposta teórico-computacional proeminente de como a informação fornecida pela expectativa é integrada à informação visual em curso é de que o sistema nervoso funciona com base nos princípios de inferência Bayesiana

(Körding e Wolpert 2006; Wolpert 2007; Seriès e Seitz 2013). Segundo essa proposta, o sistema nervoso estimaria a informação de interesse combinando de maneira ótima a informação sensorial em curso e informação adquirida previamente do ambiente. Dessa forma, a estatística de informações aprendidas sobre o ambiente serviria para enviesar nossas percepções e ações. Essa informação adquirida previamente do ambiente pode ser concebida com uma expectativa. A inferência Bayesiana fornece uma maneira sistemática de como combinar essas informações, e comparar o comportamento ótimo do modelo Bayesiano com o comportamento em seres humanos tem ajudado a elucidar como o sistema nervoso funciona (para revisão, ver Knill e Pouget 2004; Wolpert 2007; Berniker e Körding 2011; Vilares e Körding 2011; Seriès e Seitz 2013).

Uma predição dessa proposta é que o sistema aumenta o peso para a informação que tenha menor incerteza. Por exemplo, Miyazaki et al. (2005) mostraram que participantes dão maior peso à informação visual em curso do que para a expectativa *a priori* quando a variabilidade do contexto é alta em uma tarefa de *timing* coincidente. Neste experimento, os participantes foram testados em dois blocos de tentativas com distribuição de probabilidade semelhantes. Em ambos os blocos, o tempo-para-contato do alvo era sorteado aleatoriamente de uma distribuição normal com a mesma média. Contudo, o desvio padrão da distribuição em um dos blocos era maior que no outro. De acordo com o modelo Bayesiano, maior variabilidade na distribuição das tentativas, e portanto da expectativa formada *a priori*, induziria os participantes a se basear mais na informação visual atual do que na expectativa formada pela experiência com o contexto. Em linha com essas predições, os participantes diminuíram o viés do erro temporal em relação à média da distribuição de tempo-para-contato do alvo no contexto com maior variabilidade do que no contexto com menor variabilidade (ver também Kwon e Knill 2013).

A hipótese de que o sistema nervoso funciona pelos princípios de inferência Bayesiana também pode ser testada ao manipular a incerteza sobre a informação sensorial e manter o contexto fixo. Em um experimento de apontar, esta teoria foi testada manipulando a incerteza do *feedback* sobre a posição atual da mão virtual dos participantes (Körding e Wolpert 2004). A incerteza neste experimento foi manipulada ao criar uma nuvem de pontos distribuída em torno da posição verdadeira da mão virtual. Quanto maior o espalhamento dos pontos em torno da posição verdadeira da mão virtual, maior a incerteza sobre a posição. Os participantes foram treinados a estimar a posição do alvo recebendo *feedback* sobre a posição da mão virtual apenas no

meio da trajetória de movimento. A posição da mão virtual era perturbada a cada tentativa. Essa perturbação era sorteada de uma distribuição normal com média e desvio-padrão fixas e os participantes treinaram por um período extenso de tentativas em que o *feedback* era sempre fornecido com visibilidade plena da mão virtual. Em linha com as previsões da inferência Bayesiana, quanto maior a incerteza sobre a posição da mão virtual, maior o viés dos indivíduos na direção da média da perturbação aprendida. À luz destes resultados, é possível explicar como informações adquiridas ao longo da vida (Zago et al. 2004, 2005), pela sequência de tentativas (Miyazaki et al. 2005; Kwon e Knill 2013), ou por dicas prévias fornecidas aos participantes a cada tentativa (Marinovic et al. 2010) ou para um bloco de tentativas (de Azevedo Neto e Teixeira 2009) são combinadas com informação visual em curso. A ideia é que o controle visuomotor seja realizado com base em pesos diferentes para a expectativa e para a informação visual atual. Estes dois, em conjunto com os objetivos da tarefa, contribuem para criar situação ótima para o desempenho do sistema (Knill e Pouget 2004; Wolpert 2007; Körding 2014).

2.3.2.2 Mecanismos neurais da expectativa

Apesar da evidência de que a expectativa influencia o comportamento em tarefas de integração visuomotora com alvos móveis, essas investigações se limitam a estudos comportamentais e modelos teóricos-computacionais. Dessa forma, não há estudos específicos que tenham investigado quais áreas estão associadas com a implementação ou aquisição de expectativas e quais os mecanismos neurais putativos que permitem que a expectativa influencie a integração visuomotora. Por outro lado, os mecanismos neurais do efeito da expectativa têm sido amplamente investigados em estudo sobre percepção visual e auditiva (Summerfield e Egner 2009) e tomada de decisão (Summerfield e de Lange 2014). Neste contexto, expectativa tem sido concebida como um mecanismo de *top-down* em que informação *a priori*, provavelmente proveniente de áreas corticais de ordem superior, é enviada de volta para áreas sensoriais para modular estágios iniciais da percepção (Summerfield e Egner 2009; Bubic et al. 2010).

Uma forma como a expectativa pode afetar o processamento sensorial de informação é modulando a atividade basal de regiões sensoriais antes da apresentação de um estímulo. Mesmo em situações em que não há nenhuma dica sobre o estímulo a

ser percebido ou um contexto que induza expectativa, a flutuação basal do sinal BOLD na área hV5+ do córtex visual, por exemplo, prediz qual a direção do movimento será percebida em uma tarefa de discriminação de direção com estímulo ambíguo (Hesselmann et al. 2008). Por sua vez, quando o estímulo a ser percebido é pareado com uma dica treinada, os neurônios da área MT de macacos (*Macaca mulatta*) começam a disparar antes da apresentação do estímulo principal (Schlack e Albright 2007). Mais especificamente, ao treinar os macacos para associar a direção de movimento com formas, os neurônios da área MT passam a disparar de forma seletiva à direção de movimento quando os estímulos estáticos são apresentados. Este resultado indica que a expectativa criada em função do pareamento com o estímulo começa a influenciar a atividade de área do córtex visual antes mesmo do estímulo principal ser apresentado, potencialmente enviesando a percepção do estímulo.

Em linha com a evidência de que a expectativa influencia o córtex visual antes da apresentação do estímulo, foi mostrado que a preparação motora modula a atividade do córtex visual primário de acordo com a especificidade da tarefa (Guttenberg et al. 2015). Neste estudo em RMf, os participantes eram instruídos a apontar ou agarrar um objeto. No início de cada tentativa os participantes recebiam uma instrução sobre qual movimento iriam realizar e precisavam planejar esse movimento. Usando técnicas de classificação multivariada, os autores conseguiram classificar qual ação seria executada na sequência — alcançar ou agarrar — com base no sinal BOLD da área V1 do córtex visual. Esse resultado indica que a ação motora é capaz de modular conteúdo da informação no córtex visual que pode ser mais útil para cada uma das tarefas. Uma possibilidade é que o viés causado pela expectativa seja transmitido pela modulação do sinal no córtex visual pela redução de ondas da banda alfa logo antes do estímulo esperado ser apresentado (Rohenkohl e Nobre 2011; Myers et al. 2015; Samaha et al. 2017). Essas evidências indicam que a expectativa talvez enviesasse a atividade neural basal do córtex sensorial levando a interpretação do estímulo sensorial mais próxima para uma hipótese, ou seja, para o estímulo esperado antes que ele aconteça (Wyart et al. 2012).

A expectativa sobre o estímulo que será apresentado para uma tomada de decisão não afeta somente o sinal basal em áreas sensoriais. Em tarefas de tomada de decisão, apresentar o estímulo visual desencadeia o processo de preparação para o movimento no córtex motor mesmo que a ação seja requerida apenas alguns segundos após o desaparecimento do estímulo visual (Donner et al. 2009). Evidência acumulada

em alguns estudos em Magnetoencefalografia (MEG) e Eletroencefalografia (EEG) indica que este processo é caracterizado por uma diminuição no poder da banda beta (12-30 Hz) e aumento no poder da banda gama (> 30 Hz) (Donner et al. 2009; Tzagarakis et al. 2010; Pape e Siegel 2016). Por sua vez, apresentar uma dica sobre a provável direção de movimento de um estímulo desencadeia esse processo de tomada de decisão antes mesmo de o estímulo alvo ser apresentado (de Lange et al. 2013). Essa modulação acontece principalmente nas bandas alfa (8-12 Hz) e beta, e são acompanhados por um viés na tomada de decisão. Quando a dica, por exemplo, sugere maior probabilidade de que a direção de movimento seja para a esquerda, os participantes tendem a responder mais vezes que o estímulo move para a esquerda, mesmo quando o mesmo move para a direita. Apesar da evidência de que a expectativa modula as oscilações das bandas beta e gama nos córtices motor e pré-motor (de Lange et al. 2013; Pape e Siegel 2016), estudos em RMf não mostram o mesmo tipo de modulação por expectativa em áreas motoras antes do início do estímulo. Por exemplo, quando os participantes precisam preparar o movimento, independente do período de preparo, o sinal BOLD de áreas pré-motoras não é diferente de um sinal basal (Cui et al. 2009). É possível, porém, que informação sobre a expectativa seja codificada pelo padrão conjunto de atividade de vários *voxels*, hipótese que ainda não foi testada.

Além de afetar a resposta no córtex sensorial após a apresentação do estímulo, há evidências de que a expectativa modula o sinal neural após a apresentação do mesmo. Mais especificamente, um efeito conhecido é que a expectativa diminui a atividade neural quando o estímulo é esperado (para revisão, ver Grill-Spector et al. 2006; Gotts et al. 2012). Por exemplo, em tarefa de movimento aparente, dois estímulos visuais são ascendidos em sequência, dando a impressão de que há movimento no espaço sem que nenhum estímulo visual tenha sido apresentado. Neste tipo de situação, o tempo de apresentação entre cada estímulo gera uma expectativa de onde o estímulo deveria estar ao longo da trajetória que não é vista. Os resultados mostram que o sinal BOLD na área V1 diminui quando um estímulo luminoso é apresentado em um trecho da trajetória sincronizado com o movimento aparente em comparação com estímulo apresentado no mesmo local, porém dessincronizado com o movimento aparente. (Alink et al. 2010). Isso indica que a confirmação da expectativa sobre a posição e instante do estímulo diminui o sinal BOLD em áreas iniciais da hierarquia de processamento, enquanto quando essa expectativa é quebrada há um aumento no sinal BOLD. Na mesma linha desses resultados, há evidência de que expectativas válidas sobre a

probabilidade de ocorrência de um estímulo em um bloco de tentativas causam supressão do sinal eletromagnético (Todorovic et al. 2011) e BOLD (Summerfield et al. 2008; Kok et al. 2012b). Em adição, dicas preditivas reduzem o sinal BOLD quando a expectativa é confirmada e aumentam o sinal BOLD quando a expectativa é quebrada (Egner et al. 2010). Um aspecto interessante da redução do sinal neural quando a expectativa é confirmada — chamado de supressão por expectativa — é que a fidelidade da representação do estímulo é aumentada no córtex visual primário, como evidenciado pelo aumento da acurácia de decodificação por padrões multivariados do sinal BOLD (Kok et al. 2012a; Jiang et al. 2013) e eletrofisiológicos em macacos (Bell et al. 2016). Contudo, há evidências de que atenção e características da tarefa podem modular a supressão causada pelo efeito da expectativa (Larsson e Smith 2012; Jiang et al. 2013; St. John-Saaltink et al. 2015), podendo até reverter esse efeito (Kok et al. 2012b; Jiang et al. 2013, 2016), i.e. atenção aumenta o sinal neural em áreas sensoriais quando o estímulo é esperado em relação a estímulos não esperados (para uma discussão de como atenção e expectativa afetam o comportamento de maneiras distintas, e quais os potenciais mecanismos que diferenciam estes conceitos, ver revisões por Summerfield e Egner 2009; Summerfield e de Lange 2014).

Apesar de vários estudos mostrarem o efeito da expectativa sobre a modulação do sinal neural em áreas sensoriais, o mesmo não é verificado em áreas motoras, havendo necessidade de verificar se a expectativa sobre a ocorrência de estímulos também afeta atividade em áreas do córtex motor e pré-motor após a apresentação do estímulo.

2.3.2.3 Mecanismos neurais da expectativa em integração visuomotora

Em tarefas de integração visuomotora, a expectativa sobre as características do estímulo influenciam o desempenho subsequente na tarefa (e.g. Gray 2002a; Zago et al. 2004; Miyazaki et al. 2005; de Azevedo Neto e Teixeira 2009). Como essa expectativa influencia a integração visuomotora ainda é uma questão em aberto. Diferentemente dos estudos prévios mostrando que a expectativa influencia o processamento neural desde áreas visuais primárias (Alink et al. 2010; Kok et al. 2012a), não se sabe em que estágio do processamento da informação a expectativa sobre as características do estímulo em movimento exerce influencia em tarefas de integração visuomotora. Além do mais,

outra questão em aberto é se a expectativa sobre, por exemplo, a velocidade de deslocamento de um alvo cria um modelo de atividade similar à apresentação deste estímulo antes da apresentação do mesmo (Sugase-Miyamoto et al. 2008; Myers et al. 2015), e, mais uma vez, se esta representação é evidenciada desde áreas visuais especializadas em processar o estímulo específico ou representa um planejamento motor condizente com a velocidade. Essas perguntas são avaliadas nos Experimentos 3 e 4 desta tese.

3 EXPERIMENTO 1

3.1 Introdução

Interações com o ambiente costumam envolver integração visuomotora. Por exemplo, para alcançar e agarrar um copo de café, o sistema nervoso transforma a informação visual da posição do copo em comandos motores apropriados (Grefkes et al., 2004; Vesia e Crawford, 2012). O problema da integração visuomotora é ainda mais complicado quando interagimos com o ambiente em situações dinâmicas. Precisamos estimar a mudança de posição ao longo do tempo, como ao agarrar uma bola lançada em nossa direção ou evitar ser atropelado por um carro ao atravessar a rua. Estudos prévios investigaram possíveis variáveis ópticas envolvidas na integração visuomotora (para revisão, ver Regan, 1997; Zago et al., 2009), e as bases neurais da integração de informação estática com movimentos de alcançar e agarrar (para revisão, ver Culham et al., 2006; Vesia e Crawford, 2012). Contudo, pouca atenção foi direcionada para compreender as bases neurais da integração de informação visual de movimento e ações motoras em cenários dinâmicos.

Em tais situações dinâmicas, precisamos estimar quando o objeto irá chegar em uma posição determinada (Dessing et al., 2005; Tresilian, 2005; Zago et al., 2009; Katsumata e Russell, 2011). Os componentes necessários para estimar quando será interceptado, como a distância entre dois objetos, velocidade e direção de deslocamento, foram investigados em profundidade em humanos e macacos (Orban et al., 2003, 2006; Lappe, 2004). Poucos estudos de neuroimagem investigaram como e em quais áreas do cérebro esses elementos são integrados para realizar a predição temporal de objetos em movimento. Por exemplo, Coull et al. (2008) mostraram que uma rede lateralizada à esquerda incluindo o giro supramarginal e o córtex pré-motor ventral estão associados com a estimativa temporal em tarefas de julgamento de colisão (ver também Assmus et al., 2003, 2005; O'Reilly et al., 2008). Contudo, por causa da natureza perceptiva das tarefas usadas nestes estudos, continua em aberto a questão se as áreas envolvidas na estimativa perceptiva de tempo de deslocamento de um alvo são similares quando esta informação é necessária para controlar um movimento direcionado ao alvo.

No presente experimento procuramos identificar quais áreas estão associadas com a integração de informação visual de um alvo móvel e uma ação motora sincronizatória em tarefa de *timing* coincidente usando RMf. Tarefas de *timing*

coincidente são uma classe de ações interceptativas nas quais os participantes precisam apertar um botão em sincronia com a chega de um alvo em uma posição pré-determinada (Tresilian, 1995). Hipotetizamos que o giro supramarginal e o córtex pré-motor ventral do hemisfério esquerdo estariam envolvidos em uma situação de integração visuomotora por terem sido previamente associados com a predição temporal de alvos móveis em tarefas perceptivas. Também hipotetizamos que as bordas do sulco intraparietal bilateral estariam envolvidas com a integração visuomotora dinâmica, dado seu envolvimento prévio em tarefas estáticas (Grefkes et al., 2004; Vesia e Crawford, 2012) e por possuir conexões com o córtex pré-motor (Colby et al., 1993; Wise et al., 1997; Luppino et al., 1999). Para melhor controlar o experimento em relação às áreas que estão associadas com processos motores gerais ou de movimento visual, comparamos a atividade na tarefa de *timing* coincidente com uma tarefa de tempo de reação simples e uma tarefa em que o participante deveria prestar atenção ao movimento visual do alvo. Este desenho foi utilizado para restringir o número de interpretações em relação a estudos prévios que investigaram integração visuomotora em tarefas interceptativas (Indovina et al., 2005; Senot et al., 2008; Tan et al., 2009).

3.2 Métodos

3.2.1 Participantes

Vinte adultos jovens e saudáveis participaram deste experimento (13 homens; $26,10 \pm 5,07$ anos de idade, média $\pm$ desvio padrão). Todos os participantes declaram ser destros e foram avaliados pelo inventário de Edinburgo (Oldfield 1971), visão normal ou corrigida para normal, e ausência de histórico de doenças neurológicas e psiquiátricas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo nº068/13)(Anexo A).

3.2.2 Desenho experimental e procedimentos

Os participantes foram treinados nas tarefas antes de entrar no aparelho de ressonância magnética por 6 min. Independente da condição experimental, foram

apresentadas ao longo de todo o experimento duas barras verticais pretas ($0,33^\circ$ visuais de largura; $3,5^\circ$ de altura) distantes 10° visuais uma da outra, e um ponto preto ($0,33^\circ$ visuais de diâmetro) posicionado no centro da tela. Durante o período de treino, os participantes foram instruídos a fixar o olhar no ponto do centro da tela durante o experimento inteiro. Um dos pesquisadores (R.M.A.N.) do presente trabalho acompanhou o treinamento e verificou se os participantes não estavam movendo os olhos durante o experimento, e se eles movessem os olhos, o autor repetia as instruções para o participante. Os participantes foram capazes de seguir as instruções e não mover os olhos antes de entrar no escâner.

Para investigar quais áreas do cérebro estão associadas com a integração de informação visual de movimento e ações motoras sincronizatórias, os participantes realizaram três condições em um experimento relacionado à eventos em RMf: condição Contato, Observação e Reação (Figura 1). Os participantes eram informados sobre a condição que estavam prestes a realizar por meio de palavras contendo o nome da condição experimental que eram apresentadas acima do ponto de fixação por 500 ms. Na condição Contato, assim que a tentativa começava, um alvo quadrado e vermelho ($0,33^\circ$ visuais de largura) aparecia na tela ao lado de uma das barras verticais e começava a se mover na direção da barra oposta. Os participantes foram instruídos a apertar um botão com o polegar direito ao mesmo tempo em que o alvo atingisse a barra oposta ao final da trajetória. O tempo-para-contato de uma barra para a outra variou entre 0,5 s e 1,7 s, com incrementos de 0,3 s. Por sua vez, na condição Observação, os participantes tinham que prestar atenção no deslocamento do alvo, sem produzir resposta motora. Os possíveis valores de tempo-para-contato na condição Observação foram iguais aos da condição Contato. Por fim, na condição Reação, os participantes precisavam apertar um botão com o polegar direito o mais rápido possível após perceberem que o ponto de fixação tinha se transformado de um ponto maciço para um anel preto com o centro da mesma cor do fundo da tela. O tempo para a transformação do ponto de fixação poderia ocorrer em intervalos de 0,5 s a 1,7 s, com incrementos de 0,3 s, após o desaparecimento da palavra que indicava a condição experimental.

Tanto o tempo-para-contato quanto o tempo para a transformação do ponto de fixação foram randomizados de acordo com uma distribuição uniforme, com a restrição de que não poderiam ocorrer duas tentativas seguidas iguais. A direção de movimento do alvo nas condições Contato e Observação foram randomizadas ao longo das tentativas. Cada participante realizou 40 tentativa em cada condição experimental. As

três condições foram randomizadas ao longo do experimento, e a sequência de apresentação de cada tentativa foi definida pela simulação de diferentes sequências de tentativas usando uma rotina computacional baseada em Algoritmo Genético (Wager e Nichols, 2003). Após cada tentativa, foi aplicado um intervalo entre tentativas de 2,3 s a 5 s (com incrementos de 0,3 s) em que os participantes foram instruídos a apenas manter o olhar sobre o ponto de fixação. Nenhum *feedback* foi fornecido aos participantes durante o experimento. O experimento levou 12 min e 12 s para ser completado. Os estímulos projetados em uma tela posicionada na frente do escâner foram visualizados por meio de um sistema de espelhos conectado à bobina de crânio (Projektor DELL, 60Hz, resolução de 1024 x 768 pixels). Os dados comportamentais foram coletados por meio de uma caixa de botões compatível com ressonância magnética, com frequência de aquisição de 1000 Hz. Os estímulos, aquisição de dados comportamentais e sincronização com a ressonância magnética foram feitas por meio do pacote Psychophysics Toolbox (Brainard, 1997) desenvolvido em linguagem MATLAB® (versão 7.13.0, MathWorks).

Figura 1 – Condições experimento 1. A) Na condição Contato, participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo em que o alvo atingia a barra vertical preta. B) Na condição Observação, os participantes precisavam apenas prestar atenção no movimento do alvo, sem produzir resposta motora. C) Na condição Reação, os participantes precisavam apertar o botão o mais rápido possível após perceberem que o ponto de fixação havia se transformado em um anel preto.

3.2.3 Aquisição de dados de ressonância magnética

Os dados de ressonância magnética funcional foram adquiridos em um aparelho de 3-Tesla da Philips (Achieva, Philips Medical System, The Netherlands), usando uma bobina de 32 canais. As imagens foram adquiridas por meio de uma sequência eco-planar ponderada em T2* para obtermos o sinal BOLD, com uma sequência de aquisição de fatias em direção ascendente cobrindo o cérebro todo, com dimensões do *voxel* de 3 x 3 x 3 mm [TR = 2000 ms, TE = 30 ms, *flip angle* = 90°, FOV = 240 mm, espessura de fatia de 3 mm alinhada com as comissuras anterior e posterior, espaço entre a aquisição das fatias de 0,3 mm, e matriz de 80 x 80 *pixels*]. Durante o experimento foram colhidos 366 volumes com 40 fatias cada. Os primeiros 5 volumes foram coletados na ausência de qualquer tarefa para permitir a estabilização do sinal da ressonância magnética.

3.2.4 Análise de dados comportamentais

Para certificar que os participantes desempenharam adequadamente as tarefas em cada uma das três condições experimentais, registramos medidas comportamentais de erro temporal constante na condição Contato, tempo de reação na condição Reação, e porcentagem de erros em todas as condições. Essas medidas foram analisadas usando rotinas computacionais customizadas em MATLAB® (Mathworks, versão 7.13.0), e a análise estatística foi feita no software R (versão 2.15.2). Erro temporal algébrico (deste ponto em diante chamado apenas de erro temporal neste capítulo) é uma medida de viés calculada pela diferença entre o instante em que o participante apertou o botão de resposta e o instante em que o alvo atingiu o obstáculo no final da trajetória. Valores positivos de erro temporal indicam que os participantes atrasaram a resposta em relação ao tempo real de chegada do alvo, enquanto valores negativos indicam que os participantes adiantaram a resposta (Teixeira 2006). O tempo de reação foi calculado pela diferença de tempo entre o momento em que o ponto de fixação se transformou em um anel e o momento em que o participante apertou o botão. Foram considerados erros na condição Contato quando os participantes apertavam o botão mais de 500 ms antes ou após o alvo atingir a barra vertical. Na condição Reação, foram considerados erros quando os participantes apertavam o botão antes de o ponto de fixação se transformar, ou se os participantes apertassem o botão 500 ms após a transformação. Por fim, na

condição Observação, foram considerados erros quando os participantes apertavam o botão. Além disso, erros nas condições Contato e Reação podem ter ocorrido por causa de falhas no registro da resposta pela caixa de botões. Para verificar se os participantes utilizaram estratégias diferentes nas condições Contato e Reação, realizamos um teste t pareado comparando o erro temporal e o tempo de reação. O nível de significância adotado para a análise estatística dos dados comportamentais foi estabelecido em 5%.

3.2.5 Pré-processamento de dados de RMf

O processamento de dados de RMf foi realizado usando a ferramenta FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) versão 6.00, parte do software FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). O registro das imagens funcionais na imagem padrão MNI 152 2 mm foi feito com a ferramenta FLIRT (Jenkinson e Smith 2001; Jenkinson et al. 2002). A seguinte sequência de pré-processamento das imagens foi realizada: correção de movimento usando a ferramenta MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); correção temporal das fatias colhidas usando transição de fase de séries temporais de Fourier; remoção de tecido não-cerebral usando a ferramenta BET (Smith 2002); suavização espacial usando um filtro de núcleo Gaussiano de 5 mm da largura total na metade do máximo; normalização de intensidade da média geral no conjunto 4D dos dados por um único fator multiplicativo; filtro passa-alta temporal (método de mínimos quadrados com peso gaussiano, com $\sigma = 50,0$ s). Análise estatística da série temporal foi realizada usando a ferramenta FILM com correção para auto-correlação local (Woolrich et al. 2001).

3.2.6 Análise estatística dos dados de RMf

A análise estatística foi implementada com uma abordagem univariada massiva usando um modelo linear geral (do inglês *General Linear Model*, GLM), modelando a resposta às condições experimentais em cada *voxel* do cérebro. A atividade em cada tentativa foi modelada como um evento único. O início da tentativa foi determinado como o primeiro instante após o desaparecimento da mensagem de aviso da condição experimental. O final da tentativa foi determinado de acordo com o tempo-para-contato ou tempo que demorava para a transformação do ponto de fixação. Cada evento foi convoluído por uma função de dupla-gama que representa a função de resposta

hemodinâmica. A convolução foi feita de maneira separada para cada condição experimental (Contato, Observação e Reação), criando três regressores distintos para o GLM. Contrastes individuais de interesse no nível do participante foram avaliados por meio de um teste t para uma amostra ([Contato > Observação] e [Contato > Reação]). Na análise de grupo, foi realizada uma análise com modelo de efeitos mistos usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) estágio 1 (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008). Os mapas estatísticos resultantes foram avaliados usando teste t de uma amostra para os contrastes [Contato > Observação] e [Contato > Reação], os quais foram subsequentemente usados em uma análise de conjunção (Nichols et al. 2005). Imagens estatísticas Z (Gaussianizada T/F) foram limiarizadas usando aglomerados determinados por $Z > 2,3$ e o limiar significativo corrigido do aglomerado de $p = 0,05$ (Worsley 2001).

3.3 Resultados

Desenhamos um experimento com o intuito de verificar quais áreas do cérebro estão associadas com a integração de informação visual de movimento e ação motora sincronizatória em uma tarefa de *timing* coincidente por meio de RMf. Nesta tarefa, os participantes precisavam apertar um botão em sincronia com a chegada de um alvo móvel em um local pré-determinado. Os participantes também realizaram duas tarefas controle, uma tarefa de reação simples e uma tarefa de atenção ao movimento visual, com o intuito de identificar e excluir áreas do cérebro que estivessem envolvidas no processamento de informação motora geral ou de movimento visual da tarefa de *timing* coincidente.

3.3.1 Resultados comportamentais

Para garantir que os participantes realizaram adequadamente as condições experimentais, adquirimos medidas comportamentais de erro temporal na condição Contato, tempo de reação na condição Reação, e porcentagem de erros em todas as condições. Se os participantes estivessem apenas esperando que o alvo atingisse a barra vertical na condição Contato, esperaríamos observar um comportamento similar entre as condições Contato e Reação. Contudo, o erro temporal (média = 21,68 ms; desvio

padrão = 45 ms) e tempo de reação (média = 328,67 ms; desvio padrão = 28,76 ms) foram significativamente diferentes [$t(19) = -23,5$; $p < 0,0001$; Figura 2]. Este resultado indica que os participantes conseguiram seguir as instruções específicas das condições Contato e Reação, e usaram estratégias diferentes em cada uma delas. Além disso, na condição Observação, o número de erros foi baixo (média = 2,12%, amplitude 0–10%; Contato: média = 0,75%, amplitude = 0–7,5%; Reação: média = 5,38%, amplitude = 0–20%), mostrando que os participantes foram capazes de evitar uma resposta motora nessa condição.

Figura 2 – Histograma dos valores médios de erro temporal e tempo de reação para cada participante obtidos nas condições Contato (cinza escuro) e Reação (cinza claro), respectivamente.

3.3.2 Resultados RMf

A integração de informação visual de movimento com uma ação motora sincronizatória, avaliada por meio da análise de conjunção dos contrastes [Contato > Observação] & [Contato > Reação], gerou maior resposta BOLD bilateralmente em uma rede dorsal, incluindo a parte posterior do lobo parietal superior, bordas do sulco intraparietal, e junção entre o sulco frontal superior e sulco pré-central (córtex pré-motor dorsal). Identificamos também maior atividade bilateralmente no giro angular e bordas do braço ascendente do sulco temporal inferior, região conhecida como hV5+ (Tabela 1; Figura 3).

Tabela 1 – Coordenadas dos picos do mapa estatístico da análise de conjunção [Contato > Observação] & [Contato > Reação].

Etiquetas anatômicas	Coordenadas MNI					Tamanho
		X	Y	Z	Valor Z	
Córtex pré-motor BA6	E	-24	-4	56	3,46	386
Córtex pré-motor BA6	D	22	2	50	3,78	315
Lóbulo parietal superior 7P	E	-12	-80	50	3,48	1052
Lóbulo parietal superior 7A	E	-22	-64	56	3,11	
Sulco intraparietal hIP3	E	-31	-55	49	3,38	
Lóbulo parietal superior 7A	D	8	-62	64	3,80	611
Lóbulo parietal superior 7P	D	14	-71	57	3,80	
Sulco intraparietal hIP3	D	28	-52	54	3,23	25
hV5+	D	48	-78	12	3,03	96
hV5+	E	-46	-72	2	3,23	104
Lóbulo parietal inferior PGp	E	-38	-76	28	2,69	23
Lóbulo parietal inferior PGp	E	-46	-80	18	2,88	77
Lóbulo parietal inferior PGp	D	38	-78	28	3,40	173

Nota: D = Direita, E = Esquerda; Correção para múltiplas comparações no nível do aglomerado com $Z > 2,3$ e $p < 0,05$. Etiquetas anatômicas classificadas de acordo com o atlas histológico Jüelich.

Figura 3 – Regiões associadas com a integração visual de movimento e ação motora sincronizatória. Mapa estatístico criado com base na análise de conjunção entre os contrastes [Contato > Observação] & [Contato > Reação]. Imagens estatísticas Z (Gaussianizada T/F) foram limiarizadas usando aglomerados determinados por $Z > 2,3$ e o limiar significativo corrigido do aglomerado de $p = 0,05$. Esquerda representa o lado esquerdo nos mapas (convenção neurológica). Fatias axiais mostrando agrupamentos bilateralmente (A; $z = 52$) no córtex pré-motor dorsal, bordas do sulco intraparietal e lóbulo parietal superior; (B; $z = 0$) área hV5+; e (C; $z = 12$) giro angular. Fatias coronais mostrando agrupamentos bilateralmente (D; $y = -74$) no lóbulo parietal superior, giro angular e área hV5+; (E; $y = 2$) no córtex pré-motor dorsal; e (F; $y = -54$) nas bordas do sulco intraparietal. Fatias sagitais mostrando agrupamentos (G; $x = -50$) em hV5+ no hemisfério esquerdo; e (H; $x = 40$) giro angular e área hV5+ no hemisfério direito (ver coordenadas dos picos do mapa estatístico na Tabela 1).

3.4 Discussão

No presente experimento examinamos quais áreas do cérebro estão associadas com a integração de informação visual de movimento e ação motora sincronizatória. Para isto, conduzimos um experimento em RMf com desenho relacionado à eventos comparando a condição principal em que os participantes desempenharam uma tarefa de *timing* coincidente, com duas condições controle que foram utilizadas para mostrar efeitos gerais de produção de movimento e atenção para movimento visual. Nossa hipótese inicial era de que uma rede fronto-parietal ventral lateralizada à esquerda — rede previamente associada com a predição temporal em tarefas perceptivas — também estaria associada com a predição temporal em uma tarefa de integração visuomotora. Em adição, hipotetizamos que o sulco intraparietal bilateral estaria envolvido com a integração visuomotora dinâmica. Os resultados do presente experimento identificaram uma rede fronto-parietal bilateral dorsal que inclui as bordas do sulco intraparietal, parte posterior do lobo parietal superior e o córtex pré-motor dorsal, além da ativação bilateral do braço ascendente do sulco temporal inferior, região funcionalmente definida como hV5+, e giro angular.

Os resultados do presente experimento contradizem a hipótese de que haja uma rede fronto-parietal ventral lateralizada à esquerda dedicada para estimar informação temporal implícita independente da natureza da tarefa (Assmus et al., 2003, 2005; Coull e Nobre, 2008; Coull et al., 2008; Wiener et al., 2010). Estudos prévios que investigaram a estimativa de informação de tempo em tarefas de julgamento de colisão identificaram esta rede lateralizada à esquerda, incluindo o córtex pré-motor ventral (Coull et al., 2008) e o giro supramarginal (Assmus et al., 2003, 2005; Coull et al., 2008). Os autores argumentam que essas áreas podem fazer parte de uma rede central para a predição temporal, pois estas mesmas áreas são ativadas em tarefas que envolvem a expectativa temporal e *timing* implícito (Coull e Nobre, 2008; Wiener et al., 2010). Se houvesse uma rede central dedicada para estimar informação temporal implícita independente da natureza da tarefa, observaríamos regiões similares na presente análise de conjunção quando comparada com tarefas de estimativa perceptiva de tempo. Porém, o presente experimento resultou em uma rede bilateral fronto-parietal dorsal. Além disso, identificamos atividade na área pré-motora dorsal ao invés de ventral, e que foram ativados o giro angular e lobo parietal superior bilateralmente ao invés do giro supramarginal. Esta contradição entre os resultados de RMf obtidos por

meio de uma ação interceptativa e estimativa perceptiva de tempo indica que predição temporal depende de diferentes áreas parietais e pré-motoras quando esta informação precisa ser usada para julgamentos perceptivos ou ações motoras sincronizatórias. Esta noção é sustentada por experimentos psicofísicos que mostram que a percepção de tempo-para-contato e ações interceptativas são afetadas de maneira diferente em experimentos de adaptação ao movimento (Marinovic e Arnold, 2012).

Outra diferença entre o presente experimento e os estudos de Coull et al. (2008) e O'Reilly et al. (2008) é que em nosso estudo encontramos maior atividade relacionada com a estimação de tempo em áreas do córtex pré-motor dorsal, enquanto nos estudos prévios foi identificada atividade no córtex pré-motor ventral. Uma possível explicação é que a predição de eventos sensoriais está associada com circuitos que envolvem o córtex pré-motor e suas respectivas conexões com o lobo parietal (Schubotz e von Cramon, 2001, 2002a, 2002b, 2003; Schubotz, 2007). Sob essa perspectiva, a atividade em áreas pré-motoras dependeria da propriedade do estímulo sensorial a ser predito. Por exemplo, prever a posição futura de um alvo móvel envolveria áreas relacionadas com o processamento de informação espacial e temporal para alcançar o objeto. De acordo com estudos em humanos e macacos, essas áreas seriam o córtex pré-motor dorsal, e também as áreas parietais que enviam a maior parte de suas projeções para esta área, como o lóbulo parietal superior e bordas do sulco intraparietal (Johnson et al., 1996; Wise et al., 1997; Luppino et al., 1999; Tomassini et al., 2007). Por sua vez, prever mudanças seriais no tamanho do objeto envolveria áreas relacionadas com mudanças na postura da mão e dos dedos, áreas como o córtex pré-motor ventral, lóbulo parietal inferior e bordas do sulco intraparietal (Johnson et al., 1996; Wise et al., 1997; Luppino et al., 1999; Schubotz, 2007; Tomassini et al., 2007). Essas segregações funcionais e estruturais poderiam ajudar a explicar a diferença de ativação nas áreas pré-motoras e parietais entre o presente experimento e os estudos de Coull et al. (2008) e O'Reilly et al. (2008). Contudo, esses estudos possuem tarefas que também envolvem a predição de potencial colisão ou do deslocamento de um alvo após um período de oclusão. Nossa interpretação é que essas diferenças refletem a diferença no tipo de predição sendo realizada. Enquanto no presente experimento os participantes precisam fazer uma predição visuomotora, nos outros estudos é necessário fazer uma predição perceptiva. Isto nos indica que o córtex pré-motor dorsal está mais envolvido na integração visuomotora e predição de alvos móveis, e que o córtex pré-motor ventral estaria mais envolvido em predições perceptivas do deslocamento do alvo.

Atividade bilateral nas bordas do sulco intraparietal resultante da análise de conjunção corrobora nossa hipótese de que esta região está envolvida com a integração visual de movimento com uma ação motora. O pico de ativação encontrado no presente experimento ocorreu no meio, e aparentemente no fundo das bordas do sulco intraparietal. Em macacos (*Macaca nemestrina*, *Macaca fuscata*, *Macaca fascicularis* e *Macaca mulata*) o meio e fundo das bordas do sulco intraparietal é chamado de área intraparietal ventral (do inglês *ventral intraparietal* — VIP) (Maunsell e Van Essen, 1983a; Colby et al., 1993; Luppino et al., 1999). Esta área é uma forte candidata para integrar informação visual de movimento e ações motoras. Por exemplo, neurônios da área MT e do lóbulo parietal superior (Maunsell e Van Essen, 1983a) projetam diretamente para VIP. Além disso, neurônios desta área não são apenas sensíveis ao movimento visual como em algumas áreas parietais adjacentes a ela, mas também são sensíveis à direção e velocidade de movimento (Colby et al., 1993), da mesma forma que a área hV5+ (Zeki, 1980; Maunsell e Van Essen, 1983a). Por fim, os neurônios em VIP projetam para áreas pré-motoras em macacos, mais especificamente para a área F4 no córtex pré-motor ventral (Luppino et al., 1999), e para a área F2 do córtex pré-motor dorsal (Wise et al., 1997). Em humanos, foi mostrado que as bordas do sulco intraparietal possuem tratos que projetam para o córtex pré-motor dorsal (Tomassini et al., 2007), apesar de que dados de tractografia em humanos ainda serem controversos (Knösche et al., 2015). Maior atividade nas bordas do meio e fundo do sulco intraparietal no presente experimento, somado à evidência em estudos com macacos, indica que esta poderia ser uma área homóloga à área VIP, e que esta área é chave para integrar informação de informação visual de movimento e ação motora. A comparação direta da função de áreas cerebrais de macacos e humanos deve ser feita com cuidado. A melhor situação para verificar áreas homólogas é fazendo o mesmo experimento com humanos e macacos (Orban et al., 2004). Outra ressalva em relação a esses resultados é a de que a resolução espacial utilizada para coletar os dados do presente experimento não permite definir com exatidão se a atividade está localizada no fundo das bordas do sulco intraparietal. Dessa forma, estudos futuros devem fazer uso das novas tecnologias de aquisição para melhorar a resolução espacial. Em particular, a coleta de dados de RMf em ultra-alto campo magnético permite que o sinal BOLD seja diferenciado com maior acurácia em áreas corticais adjacentes (Ugurbil, 2014).

O sulco intraparietal também tem sido associado com várias funções visuais, visuomotoras, integração multimodal e atencionais (Colby et al., 1993; Orban et al.,

2003, 2006; Grefkes et al., 2004; Swisher et al., 2007; Coull et al., 2008; O'Reilly et al., 2008; Cotti et al., 2011; Davranche et al., 2011; Vesia e Crawford, 2012). No presente experimento, atividade nas bordas do sulco intraparietal poderia estar associada com o processamento de informação visual de movimento, como tem sido evidenciado em estudos sobre o processamento de informação visual de movimento tanto em macacos (Colby et al., 1993) como em humanos (Sunaert et al., 1999; Orban et al., 2003, 2006). Contudo, maior atividade na condição Contato do que na condição Observação torna essa possibilidade menos plausível, dado que o estímulo visual era o mesmo em ambas as condições.

Um possível argumento seria que maior atividade nas bordas do sulco intraparietal seria devido a maior atenção exercida na condição Contato do que nas duas condições controle. Porém, isso não poderia explicar completamente a atividade nas bordas do sulco intraparietal porque a expectativa e planejamento para realizar uma ação motora simples, assim como em nossa condição Reação, também ativa uma rede atencional fronto-parietal, incluindo o sulco intraparietal (Rushworth et al., 2003; Cotti et al., 2011; Davranche et al., 2011). Além disso, dirigir a atenção ao movimento visual, como em nossa condição Observação, também ativa o sulco intraparietal (Culham et al., 1998). Como a atividade nas bordas do sulco intraparietal bilateral sobreviveu a análise de conjunção, este resultado não pode ser explicado exclusivamente com base na atenção para o movimento visual ou preparação do movimento, pois esses aspectos estavam presentes nas tarefas controle.

Atividade bilateral nas bordas do sulco intraparietal podem estar associadas a diferentes aspectos atencionais. Estudos prévios mostram que direcionar a atenção para aspectos temporais (Coull e Nobre, 1998; Coull et al., 2004; Cotti et al., 2011; Davranche et al., 2011) e aspectos espaciais (Corbetta et al., 1998; Gitelman et al., 1999) ativam preferencialmente as bordas do sulco intraparietal esquerdo e direito, respectivamente. Os participantes tinham que direcionar a atenção tanto para aspectos temporais da tarefa, como antecipar quando o alvo iria atingir o obstáculo, assim como manter atenção na posição do alvo e sua distância para o obstáculo. Contudo, podemos apenas especular sobre a possibilidade de a atividade do lado esquerdo estar relacionada com os aspectos temporais e do lado direito relacionada com aspectos espaciais.

Uma possibilidade que consideramos pouco plausível para ativação nas bordas do sulco intraparietal é que ela está associada ao planejamento e execução de movimentos da mão ou dos olhos. Tanto em macacos (Andersen, 1997) quanto em

humanos (Grefkes et al., 2004), a área associada com essa função é encontrada na porção posterior do sulco intraparietal, mais próximo do lobo occipital, enquanto no presente experimento a ativação está localizada no meio das bordas do sulco intraparietal. Por exemplo, no estudo de Grefkes et al. (2004), eles atribuíram a atividade em uma região posterior do sulco intraparietal à transformação da posição para direcionar o movimento de alcançar, enquanto no presente experimento a atividade pode estar relacionada com a transformação de informação visual de movimento com uma ação motora sincronizatória.

Outra área que teve maior ativação na condição Contato em relação às duas condições controle foi a porção caudal do lóbulo parietal superior. Esta região, também conhecida como córtex parietal posterior, tem sido associada com diferentes funções visuomotoras (Desmurget et al., 1999; Pisella et al., 2000; Rossetti et al., 2003, 2005; Prado et al., 2005; Filimon et al., 2009; Vesia e Crawford, 2012) na ação de alcançar. Uma dessas funções é o processamento e integração de informação visual periférica (Orban et al., 2003, 2006). No presente experimento, a atividade no córtex parietal posterior poderia estar relacionada com o processamento de informação visual periférica. Os participantes tinham que usar informação visual periférica do alvo móvel para prever quando haveria contato com a barra vertical dado que eles tinham que manter o olhar no ponto de fixação no centro da tela. Contudo, maior atividade no córtex parietal posterior na condição Contato do que na condição Observação não explica este fato completamente, pois na condição Observação também havia necessidade de processar informação visual periférica do movimento do alvo. Esses resultados indicam que o córtex parietal posterior também possui uma função de transformação visuomotora específica. Em suporte a esse argumento, Merchant et al. (2004) mostrou que cerca de 20% dos neurônios registrados por eles na área 7a do córtex parietal de macacos (*Macaca mulatta*) respondem apenas em uma ação interceptativa em comparação com uma condição de observação passiva de um estímulo visual de movimento.

Outro processo que pode ocorrer neste tipo de tarefa e que tem sido atribuído ao córtex parietal posterior é a atualização de informação visual (Desmurget et al., 1999; Pisella et al., 2000; Rossetti et al., 2003, 2005). Lesões permanentes (Pisella et al., 2000; Rossetti et al., 2003, 2005) ou transitórias por meio da aplicação de TMS (Desmurget et al., 1999) no córtex parietal posterior impedem que os participantes realizem correções após mudança de posição abrupta do alvo em movimentos de

alcance rápidos. No presente estudo, os participantes não precisavam alcançar um objeto nem mudar o movimento por causa de alguma mudança na velocidade do alvo. Porém, a posição do alvo mudava ao longo do tempo. É possível que o córtex parietal posterior esteja associado com a atualização da informação da posição do alvo e também em manter a informação da distância entre o alvo e obstáculo com o qual ele iria colidir, outra função que tem sido atribuída ao córtex parietal posterior (Filimon et al., 2009).

A única evidência até o momento em relação ao papel do córtex parietal posterior em ações interceptativas em humanos provém do estudo de Dessing et al. (2013). Neste estudo, os autores corromperam a atividade na porção caudal do córtex parietal posterior com TMS enquanto os participantes realizavam uma ação interceptativa. Os resultados do estudo de Dessing et al. (2013) mostraram que aplicar TMS no córtex parietal posterior aumentou a variabilidade espacial do movimento interceptativo, enquanto nenhuma alteração temporal do movimento foi observada. Estudos futuros devem ser realizados para aprofundar a compreensão do papel dessa região em ações interceptativas, assim como no processamento de informação visual de movimento na periferia.

Esperávamos encontrar atividade em hV5+ nas condições Contato e Observação, pois em ambas há estímulo visual de movimento. Esta região possui neurônios sensíveis à velocidade e direção de movimento em macacos (Zeki, 1980; Maunsell e Van Essen, 1983a), e são sensíveis ao movimento visual em experimentos com humanos (Zeki et al., 1991; Sunaert et al., 1999; Huk e Heeger, 2000; Orban et al., 2003; Zimmermann et al., 2011). A localização da área hV5+ no presente experimento é similar àquela encontrada em estudos em RMf prévios em humanos (Zeki, 1991; Beauchamp et al., 1997; O'Craven et al., 1997; Culham et al., 1998; Chawla et al., 1999; Sunaert et al., 1999; Huk e Heeger, 2000; Orban et al., 2003), na interseção entre o braço ascendente do sulco temporal inferior e do sulco occipital lateral (Dumoulin et al., 2000).

A área hV5+ tem um papel importante em fornecer informação visual de movimento em ações interceptativas, como evidenciado em estudos com lesão virtual com TMS em humanos (Schenk et al., 2005; Bosco et al., 2008; Dessing et al., 2013) e lesões por muscimol em macacos (Ilg e Schumann, 2007). Porém, não esperávamos maior atividade em hV5+ na condição Contato do que na Observação, pois em ambas as condições era necessário prestar atenção no estímulo visual de movimento (Beauchamp

et al. 1997; O'Craven et al. 1997; Culham et al. 1998; Chawla et al. 1999; Treue e Martinez Trujillo 1999; Huk e Heeger 2000). Pensamos em duas possibilidades para explicar esse resultado. Uma possibilidade é que há maior interação *top-down* de áreas hierarquicamente superiores com hV5+ em tarefas de integração visuomotora em comparação com apenas prestar atenção no movimento do alvo. Por exemplo, a área FEF modula a atividade em hV5+ como mostrado em estudo com TMS (Silvanto et al. 2006). Outra possibilidade é que, dado que a ação interceptativa seja possivelmente mais difícil do que apenas prestar atenção no movimento do alvo, haveria maior atividade nesta área. O fato de não conseguirmos controlar a diferença de dificuldade entre as condições Contato e Observação é uma limitação do presente experimento e estudos futuros devem tentar resolver entre as duas possibilidades levantadas neste parágrafo.

Em resumo, o presente experimento mostrou que a integração de informação visual de movimento com uma ação motora sincronizatória envolve uma rede bilateral fronto-parietal incluindo o córtex pré-motor dorsal, as bordas do sulco intraparietal e a porção posterior do lóbulo parietal superior, assim como a área que processa informação visual de movimento hV5+ e o giro angular. O presente estudo avança o conhecimento em relação a estudos de neuroimagem prévios que investigaram tarefas interceptativas (Indovina et al., 2005; Senot et al., 2008; Tan et al., 2009). As condições controle utilizadas neste experimento permitiram controlar efeitos de processamento de informação visual e produção de movimento, assim como forneceu melhor localização espacial da ativação em relação a estudos com MEG (Senot et al., 2008; Tan et al., 2009). Esta rede ampla reflete a complexidade de uma ação interceptativa. Para interceptar um alvo móvel, é preciso estimar o tempo para o alvo atingir o obstáculo, manter atenção tanto sobre a posição do alvo quanto sua distância para o ponto de interceptação e controlar a ação motora apropriada para obter um desempenho adequado na tarefa.

4 EXPERIMENTO 2

4.1 Introdução

O sistema nervoso central combina informação sensorial com conhecimento prévio para otimizar o desempenho em tarefas de integração visuomotora (Körding e Wolpert 2006; Wolpert 2007). Apesar de conhecimento prévio ser usualmente concebido como informação adquirida por longos períodos (Zago et al. 2004; Miyazaki et al. 2005), evidência acumulada mostra que informação da tentativa imediatamente anterior também influencia o desempenho (Kowler et al. 1984; de Lussanet et al. 2001; Gray 2002a; Jarrett e Barnes 2002; Heinen et al. 2005; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Por exemplo, Kwon e Knill (2013) mostraram que o erro temporal da ação interceptativa é enviesado pela velocidade da tentativa prévia mesmo quando a sequência de velocidades é aleatória. Especificamente, velocidades mais rápidas na tentativa prévia do que na atual induzem erros temporais mais adiantados, e velocidades mais lentas na tentativa prévia do que na atual induzem erros temporais mais atrasados. A origem desse mecanismo que integra informação da tentativa prévia com informação da tentativa atual ainda é uma questão em aberto.

Uma possível explicação é que a informação visual da tentativa prévia seja fundida com a informação visual da tentativa atual (de Lussanet et al. 2001; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Assim, o viés no erro temporal na tentativa atual seria causado por uma estimativa de velocidade baseada na média ponderada entre velocidade da tentativa prévia e atual. Para que haja essa fusão, a informação da tentativa prévia precisaria ser armazenada de uma tentativa pra a outra. Dessa forma, o efeito da tentativa prévia dependeria de um mecanismo de memória de curto prazo.

Se o efeito da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora depende de um mecanismo de memória de curto prazo, quais regiões do córtex armazenariam informação da tentativa prévia? Uma proposta proeminente é que áreas que processam informação sensorial e motora também participam do armazenamento na memória de curto prazo (Postle 2015; Serences 2016; Christophel et al. 2017). Por exemplo, Riggall e Postle (2012) mostraram em experimento de RMf que a manutenção de informação de direção de movimento está associada com o padrão de atividade distribuída na área hV5+, área previamente identificada como fundamental no processamento de informação de movimento (e.g. Zeki et al. 1991; Dumoulin et al. 2000; Huk et al.

2002). Mais especificamente, os autores decodificaram a direção de movimento do estímulo mantido na memória de curto prazo usando técnicas de classificação de padrões multivariada. Além do córtex sensorial, também há evidência que os córtices parietal e motor armazenam informação na memória de curto prazo quando o processamento de estímulos específicos está associado com essas regiões, e.g. processamento de informação espacial no córtex parietal posterior (Christophel et al. 2012; Jerde et al. 2012; Christophel e Haynes 2014). Por essa perspectiva, é possível que áreas desde o córtex visual ao córtex motor participem na manutenção de informação na memória de curto prazo em tarefas de integração visuomotora com alvos móveis (Experimento 1 desta tese; Indovina et al. 2005; Miller et al. 2008; Maffei et al. 2010).

Para verificar se áreas visuais ou motoras armazenam informação da tentativa prévia na memória de curto prazo, uma proposta seria tentar decodificar a informação de velocidade no intervalo entre tentativas. Contudo, a informação na memória de curto prazo precisa estar sob o foco de atenção para ser decodificada em sinais de RMf ou EEG (Lewis-Peacock et al. 2012; LaRocque et al. 2013, 2014, 2016; Sprague et al. 2016). Dessa forma, não seria possível verificar se a informação da tentativa prévia é armazenada em áreas do córtex utilizando técnica de classificação de padrões multivariada em tarefas de integração visuomotora, pois os participantes não precisam manter o foco de atenção sobre a velocidade da tentativa prévia, como é costumeiro em tarefas de memória de trabalho (Olivers et al. 2011; para uma alternativa, ver Wolff et al. 2015, 2017). Em tarefas de integração visuomotora, portanto, é mais provável que essa memória de curto prazo seja criada de maneira implícita, i.e os participantes manteriam informação na memória de curto prazo de maneira automática e sem terem consciência deste processo.

Uma alternativa para testar a hipótese de que a tentativa prévia é armazenada na memória de curto prazo é aplicar pulsos de TMS sobre as áreas que potencialmente armazenam informação relevante à tarefa (van de Ven e Sack 2013). Com esse procedimento, estudos prévios verificaram a necessidade do funcionamento normal de áreas visuais primárias na manutenção de informação na memória de curto prazo em que a informação está dentro (Cattaneo et al. 2009; van de Ven et al. 2012) ou fora (Campana et al. 2002) do foco de atenção.

No presente experimento, testamos a hipótese de que o efeito da tentativa prévia em tarefa de integração visuomotora depende de um mecanismo de memória de curto

prazo implícita. Mais especificamente, testamos quais áreas potencialmente armazenam informação na memória de curto prazo em tarefas de integração visuomotora aplicando TMS no intervalo entre tentativas. Aqui, focamos em duas áreas — área hV5+ e córtex pré-motor dorsal (PMd). Escolhemos estas regiões pois hV5+ é a principal região do córtex visual associada ao processamento de informação visual de movimento (e.g. Zeki et al. 1991; Dumoulin et al. 2000; Huk et al. 2002), enquanto PMd tem sido associada com o planejamento de ações motoras (e.g. Gallivan et al. 2011) e integração entre informação visual de movimento e ação interceptativa (Experimento 1 desta tese).

4.2 Métodos

4.2.1 Participantes

Vinte adultos jovens e saudáveis da comunidade de estudantes da Universidade de Tübingen participaram deste experimento (15 mulheres; $25,50 \pm 3,76$ anos de idade, média $\pm$ desvio-padrão). Todos os participantes declaram ser destros e foram avaliados pelo inventário de Edinburgo (Oldfield 1971), visão normal ou corrigida para normal e sem contraindicação para receber pulsos de TMS. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética do Center for Integrative Neuroscience da Universität Tübingen e do MaxPlanck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Alemanha. Cada participante recebeu €12,00/h para realizar o experimento (ANEXO C).

4.2.2 Estímulo e tarefa

Os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente sentados em uma cadeira confortável, com o queixo e a testa apoiados em uma estrutura acolchoada a 57 cm de uma tela de LCD de 14,1 polegadas (1600 x 1200 *pixels*, 60 Hz). O estímulo e a tarefa foram programados, controlados e apresentados por meio do pacote Psychophysics Toolbox (Brainard 1997; Kleiner et al. 2013) desenvolvido em linguagem MATLAB® (versão 7.13.0, MathWorks). Em cada tentativa, os participantes viam um alvo quadrado e vermelho (0,5° visuais de largura) que se movia sempre da esquerda para a direita com velocidade constante de 20, 22, 24, 26 ou 28°/s.

O início da tentativa era marcado pelo aparecimento da zona de início (uma letra “C” quadrada) do lado esquerdo da tela e da zona de interceptação (uma barra preta) do lado direito da tela, separados por 10° visuais. Junto com a zonas de início e interceptação, o alvo aparecia por 200 ms para avisar o participante que a tentativa iria começar. Após 400 ms, o alvo era apresentado novamente, agora se movendo da esquerda para a direita (Figura 4A). O participante precisava apertar o botão de uma caixa de resposta (frequência de aquisição de 1000 Hz) ao mesmo tempo que o alvo chegava na zona de interceptação. Após 500 ms da chegada do alvo à zona de interceptação, o alvo e as zonas de início e interceptação desapareciam. Durante todo o experimento, os participantes foram instruídos a fixar o olhar em uma cruz desenhada no centro da tela, um pouco abaixo da trajetória do alvo. Esta cruz foi apresentado ao longo de todo o experimento.

Figura 4 – Tarefa, hipótese, e regiões estimuladas por TMS. A) Cada tentativa era iniciada pelo aparecimento da zona de início (letra “C” ao lado esquerdo da tela), da zona de interceptação (barra vertical ao lado direito da tela), e alvo (quadrado vermelho). Após ser apresentado por 200 ms, o alvo desaparecia por 400 ms e reaparecia movendo-se na direção da zona de interceptação. Os participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo que o alvo atingia a zona de interceptação. Após 500 ms do início do intervalo entre tentativas, pulsos de TMS (10 Hz) eram aplicados em uma das regiões de interesse. B) Diferença de tempo entre a tentativa prévia e anterior. Se a velocidade da tentativa prévia era maior que a da tentativa atual, o erro induzido (ms) por essa sequência deveria ser negativo (vermelho). Por outro lado, se a velocidade da tentativa prévia era menor que a da tentativa atual, o erro induzido (ms) por essa sequência deveria ser positivo (azul). Quanto maior a diferença absoluta entre as velocidades, maior o erro induzido (tons mais escuros de azul ou vermelho). Legenda com as cores representa a diferença de tempo (ms) entre os alvos apresentados na tentativa prévia e atual. C) Regiões escolhidas para aplicar o TMS: hV5+ direita, PMd esquerdo e Vértex. Pontos representados na imagem padrão MNI 152 2 mm. Esquerda representa o lado esquerdo (convenção neurológica).

4.2.3 Desenho experimental e procedimentos

Para avaliar os possíveis mecanismos para o efeito da tentativa prévia sobre o desempenho na tentativa atual, os participantes realizaram a tarefa de *timing* coincidente em contexto em que cada velocidade do alvo tinha a mesma probabilidade de ser

precedida por todas as velocidades apresentadas neste experimento (Brooks 2012). Dessa forma, nós garantimos que o efeito da tentativa prévia pudesse ser avaliado em todas as combinações de tentativa prévia e atual sem que um viés maior pudesse ser observado para uma das velocidades por diferenças de contrabalanceamento das tentativas entre os participantes.

Antes de iniciar o experimento, os participantes realizaram 20 tentativas da tarefa. Foram apresentadas 4 tentativas para cada velocidade aleatoriamente. Durante a parte principal do experimento, os participantes realizaram as tentativas em blocos. Cada bloco era composto por 5 mini-blocos de tentativas. Cada mini-bloco continha 51 tentativas. O contrabalanceamento das tentativas foi feito de maneira independente para cada mini-bloco. A primeira tentativa foi descartada de qualquer análise e tinha como propósito iniciar a sequência de tentativas prévias. Dessa forma, cada combinação de velocidade prévia e atual (25 possibilidades) continha 2 tentativas por mini-bloco, e, portanto, 10 tentativas por bloco. Entre cada mini-bloco, os participantes tinham 1 min de descanso sinalizado por um relógio na tela. Durante esse intervalo, era pedido para que eles não saíssem da posição que estavam. Cada mini-bloco durava 4 min e 8 s, e cada bloco, excluindo os intervalos de descanso, duravam 20 min e 40 s. O intervalo entre tentativas dentro de cada mini-bloco era de 4 s.

Os participantes realizaram 4 blocos da tarefa. Em um deles (primeira sessão) a tarefa era realizada sem nenhuma estimulação (condição Sem TMS). Nos outros três blocos (terceira sessão), os pulsos de TMS foram aplicados durante o intervalo entre tentativas nas áreas hV5+ direita, PMd esquerda, e Vértex (Figura 4C). Nos blocos em que os participantes eram estimulados por rTMS, os pulsos eram iniciados após 500 ms do início do intervalo entre estímulos, deixando tempo suficiente para que o efeito do rTMS não afetasse o processamento visual da tentativa seguinte (Campana et al. 2002, 2007; Walsh e Pascual-Leone 2003; Bosco et al. 2008). A ordem do local de estimulação foi contrabalanceada entre os participantes e os participantes tinham 15 min para descansar entre os blocos.

4.2.4 Protocolo de rTMS

Pulsos bifásicos de rTMS (10 Hz, 6 pulsos = 500 ms) foram aplicados 500 ms após o início do intervalo entre estímulos utilizando uma bobina em formato de oito com diâmetro externo de 97 mm (MC-B70) conectada ao estimulador MagPro X100

(MagVenture, Farum, Dinamarca). Os pulsos de rTMS foram iniciados remota e automaticamente pelas mesmas rotinas computacionais que controlavam a apresentação dos estímulos. Os parâmetros de estimulação escolhidos estavam de acordo com os determinados por normas de segurança (Rossi et al. 2009).

Após a familiarização com a tarefa, foi feita a calibração do sistema de navegação para auxiliar no posicionamento da bobina sobre a cabeça dos participantes (TMS-Navigator, Localite, Sankt Augustin, Alemanha). A calibração consistia em registrar as coordenadas físicas da cabeça do participante por meio de câmeras de infravermelho na imagem estrutural ponderada em T1 do participante.

A intensidade de estimulação foi estimada para cada participante baseada no limiar motor de repouso. Os participantes eram posicionados confortavelmente sobre uma cadeira com o braço direito apoiado sobre a perna e com a palma da mão voltada para cima. A bobina era posicionada inicialmente sobre a região da área motora da mão identificada previamente na imagem estrutural ponderada em T1 do participante. A intensidade inicial de estimulação para todos os participantes foi de 35% da potência máxima do estimulador. A bobina era posicionada tangencialmente à cabeça do participante em um ângulo de 45° em relação à horizontal com o cabo apontado para trás. O *hot spot* foi identificado como o ponto de maior resposta à um pulso único movendo a bobina em torno da região identificada inicialmente e, quando necessário, aumentando a intensidade do estimulador em passos de 2% da potência máxima do estimulador. Após identificar o *hot spot* do participante, a intensidade de estimulação foi identificada como a intensidade que levasse à 5 movimentos em 10 pulsos aplicados consecutivamente. A intensidade final para cada participante foi mantida em 100% do limiar motor de repouso. A média de intensidade utilizada nos participantes foi de 32,95% ($\pm 3,72$ desvio padrão) da potência máxima do estimulador.

4.2.5 Localização das regiões alvo para estimulação

A localização das regiões para aplicar rTMS foi feita em uma sessão separada (segunda sessão). Além da imagem estrutural ponderada em T1, os participantes realizaram dois experimentos com técnica de RMf para identificar individualmente as regiões hV5+ direita e PMd esquerda. Em ambas as tarefas localizadoras, os participantes viram os estímulos por meio de um espelho que refletia a imagem projetada atrás da cabeça do participante em uma tela de acrílico (Projektor HP,

Resolução da tela 1280 x 1024, 19° x 25° ângulo visual, 60Hz). As respostas comportamentais foram adquiridas por meio de uma caixa de resposta compatível com ressonância magnética, com frequência de aquisição de 1000 Hz. Os estímulos, aquisição de dados comportamentais e sincronização com a ressonância magnética foram feitos usando o pacote Psychophysics Toolbox (Brainard 1997; Kleiner et al. 2013) desenvolvido em linguagem MATLAB® (versão 7.13.0, MathWorks).

4.2.6 Tarefa localizadora para identificar hV5+ direita

A localização funcional da área hV5+ direita foi realizada apresentando estímulos em movimento no hemicampo visual esquerdo dos participantes (condição Movimento) em comparação com imagens estáticas (condição Estática), uma tarefa bastante utilizada na literatura para este propósito (Zeki 1991; Huk et al. 2002; Fischer et al. 2012). Em ambas as condições, os participantes realizaram uma tarefa para garantir que fixariam o olhar e teriam a mesma carga atencional em ambas as condições. Nesta tarefa, uma série de letras foi apresentada sequencialmente e os participantes apertavam um botão quando detectavam duas letras iguais em seguida. Um total de 26 caracteres foram apresentados aleatoriamente (1,6° visuais de altura, pretos) em um disco cinza (2° visuais de diâmetro, 72 cd/m²) no centro da tela. Na condição Estática, os participantes viam 1540 pontos brancos e pretos espalhados aleatoriamente pela tela (100% de contraste, com diâmetro entre 0,1° e 1,1° visuais) em um fundo cinza (densidade de pontos de 0,75 pontos/°², 90 cd/m²). Na condição Movimento, os participantes viam em média 1540 pontos brancos e pretos espalhados em um retângulo que ocupava a tela da borda superior à inferior, e da borda esquerda até 3/5 em direção ao centro da tela. Cada uma das condições foi apresentada 7 vezes em blocos de 12 s. No mesmo *run*, os participantes realizaram mais 5 condições experimentais, cada uma também com duração de 12 s, mas estas não foram utilizadas para a análise deste experimento e portanto não são descritas aqui. Todas as condições foram apresentadas de forma pseudo-aleatorizada, com a restrição de que cada condição tinha a mesma probabilidade de ser precedida por todas as outras condições (Brooks 2012). O *run* deste experimento durava 9 min e 48 s. Escolhemos estimular a área hV5+ à direita por não termos nenhuma hipótese sobre a lateralização da memória de curto prazo para um dos hemisférios cerebrais. Como o alvo era apresentado 5° visuais para ambos os lados

do ponto de fixação, as áreas hV5+ de ambos os hemisférios recebiam informação do estímulo visual.

4.2.7 Tarefa localizadora para identificar o córtex PMd esquerdo

Para localizar o córtex PMd esquerdo, cada participante realizou a tarefa descrita no experimento 1 desta tese com algumas mudanças. Antes de entrar no escâner, os participantes praticaram e se familiarizaram com a tarefa por 1 min e 20 s. Os participantes realizaram três condições em um experimento relacionado à eventos: condição Contato, Observação e Reação (Figura 1, Experimento 1). Na condição Contato, assim que a tentativa começava, um alvo quadrado e vermelho (0,5° visuais) aparecia na tela ao lado de uma das barras verticais, e começava a se mover na direção da barra oposta. Os participantes foram instruídos a apertar um botão com o polegar direito ao mesmo tempo em que o alvo atingisse a barra oposta ao final de sua trajetória. O tempo-para-contato de uma barra para a outra variou entre 370 ms e 833,33 ms (370, 416,66, 476,19, 555,55, 666,67, 833,33 ms). Por sua vez, na condição Observação, os participantes tinham que prestar atenção no deslocamento do alvo, sem produzir resposta motora. Os possíveis valores de tempo-para-contato na condição Observação foram iguais aos da condição Contato. Por fim, na condição Reação, os participantes precisavam apertar um botão com o polegar direito o mais rápido possível após perceberem que o ponto de fixação tinha se transformado de um ponto maciço para um anel preto. O tempo para a transformação do ponto de fixação poderia ocorrer em intervalos de 370 ms a 833,33 ms (370, 416,66, 476,19, 555,55, 666,67, 833,33 ms) após o desaparecimento da palavra que indicava a condição experimental. Antes do início de cada tentativa, os participantes eram instruídos sobre qual tarefa seria realizada por meio de uma palavra escrita em inglês (*Intercept*, *Observe* ou *React*) apresentada por 500 ms. Após o desaparecimento da instrução, duas barras verticais (3,5° visuais de altura e 0,33° visuais de largura) e o ponto de fixação (0,33° de diâmetro) eram apresentados. Ao final de cada tentativa, os obstáculos eram removidos da tela. O intervalo entre estímulos variou entre 3 e 5,5 s (passo de 0,5 s), escolhidos aleatoriamente de uma distribuição uniforme.

A ordem de apresentação das condições foi pseudo-aleatorizada com a restrição de que cada condição tinha a mesma chance de ser precedida por todas as condições (Brooks 2012). Cada condição tinha 42 tentativas, com 7 tentativas para cada tempo-

para-contato ou tempo para mudança do ponto de fixação, que por sua vez foram apresentados aleatoriamente. A direção do estímulo nas condições Contato e Observação também foi apresentada de forma aleatória, sendo que as tentativas com tempo-para-contato de 800, 555, e 416 ms foram apresentadas uma tentativa a mais com direção da esquerda para a direita, e as tentativas com tempo-para-contato de 666, 476 e 370 ms foram apresentadas uma tentativa a mais com direção da direita para a esquerda. Nenhum *feedback* foi fornecido aos participantes durante o experimento. O *run* deste experimento demorou 11 min e 30 s para ser completado. Escolhemos estimular o córtex PMd esquerdo porque o movimento era realizado com a mão direita.

4.2.8 Aquisição de dados de ressonância magnética

Os dados de ressonância magnética funcional foram adquiridos em um aparelho de 3-Tesla Prisma da Siemens (Siemens, Erlangen, Alemanha), usando uma bobina de 64 canais. As imagens foram adquiridas por meio de uma sequência gradiente eco-planar ponderada em T2* para obtermos o sinal BOLD, com uma sequência de aquisição de fatias acelerada (fator multi-banda 2) de maneira intercalada cobrindo o cérebro todo, com dimensões do *voxel* de 3 x 3 x 3 mm [TR = 1200 ms, TE = 30 ms, *flip angle* = 68°, FOV = 192 x 192 mm, espessura de fatia de 3 mm alinhada com as comissuras anterior e posterior, matriz de 64 x 64 *pixels*, e 36 fatias]. Foram colhidos 515 volumes para a tarefa localizadora para identificar hV5+ direita e 580 volumes para a tarefa localizadora para identificar a área PMd esquerdo. Os primeiros 8 volumes foram coletados na ausência de qualquer tarefa para permitir a estabilização do sinal da ressonância magnética e foram descartados para as análises posteriores. Uma imagem anatômica ponderada em T1 de alta resolução foi adquirida para cada participante (ADNI, 192 fatias, *voxel* de 1 x 1 x 1 mm, TR = 2000 ms, TE = 3,06 ms, FOV = 232 x 256 mm). As imagens da tarefa localizadora, imagens estruturais, e imagens do Experimento 4 foram todas coletadas na mesma sessão (segunda sessão).

4.2.9 Pré-processamento de dados de RMf

O processamento de dados de RMf foi realizado usando a ferramenta FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) versão 6.00, parte do software FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Todo o procedimento de pré-processamento foi igual para ambas as tarefas localizadoras. O registro das imagens funcionais na imagem anatômica ponderada em T1 foi feito com a ferramenta FLIRT (Jenkinson e Smith 2001; Jenkinson et al. 2002). A seguinte sequência de pré-processamento das imagens foi realizada: correção de movimento usando a ferramenta MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); correção temporal das fatias colhidas usando transição de fase de séries temporais de Fourier; remoção de tecido não-cerebral usando a ferramenta BET (Smith 2002); suavização espacial usando um filtro de núcleo Gaussiano de 5 mm da largura total na metade do máximo; normalização de intensidade da média geral no conjunto 4D dos dados por um único fator multiplicativo; filtro passa-alta temporal (método de mínimos quadrados com peso gaussiano, com $\sigma = 64,0$ s para a tarefa localizadora da área hV5+ direita e $\sigma = 50,0$ s para a tarefa localizadora do córtex PMd esquerdo). Análise estatística da série temporal foi realizada usando a ferramenta FILM com correção para auto-correlação local (Woolrich et al. 2001).

4.2.10 Análise estatística de dados de RMf

A análise estatística foi implementada em ambas as tarefas localizadoras com uma abordagem univariada massiva usando GLM, modelando a resposta às condições experimentais em cada *voxel*.

4.2.11 Análise estatística da tarefa localizadora hV5+ direita e definição da região para estimulação.

A atividade em cada uma das duas condições de interesse para localizar a área hV5+ — Movimento e Estática — foram modeladas como blocos de atividade. O regressor para cada uma das condições foi modelado com uma função de caixa com 12 s de duração. Em seguida, cada regressor foi convoluído com uma função dupla-gama. Além dos regressores de interesse, foram incluídos os parâmetros de movimento da cabeça como regressores de não-interesse. Para identificar a área hV5+ direita, o

contraste entre os regressores de interesse [Movimento > Estática] foi avaliado por meio de um teste t para uma amostra e a estatística t transformada para Z. Os mapas gerados não foram corrigidos para múltiplas comparações. Optamos por não corrigir para múltiplas comparações e usar um limiar flexível pois o objetivo da tarefa localizadora era encontrar uma região restrita do córtex e aumentar a chance de identificar hV5+ direita em todos os participantes. Este procedimento foi adotado em estudos prévios (Summerfield et al. 2008; Kovács et al. 2013). Para tanto, a imagem do contraste [Movimento > Estática] era aberta no programa de visualização FSLVIEW, mostrando inicialmente a imagem do mapa estatístico com limiar $Z > 2,33$ ($p < 0,01$) sobreposta à imagem anatômica ponderada em T1 do participante. Esse limiar foi modificado flexivelmente até identificarmos a área hV5+ em torno do braço ascendente do sulco temporal inferior (Dumoulin et al. 2000) do hemisfério cerebral direito. Por fim, a região escolhida para estimulação com pulsos de TMS foi o valor máximo dentro da região de interesse (do inglês *region of interest* — ROI) definida no procedimento anterior (Tabela 2).

4.2.12 Análise estatística tarefa localizadora PMd esquerdo e definição da região para estimulação.

A atividade em cada tentativa foi modelada como um evento único. O início da tentativa foi determinado como o primeiro instante após o desaparecimento da mensagem de aviso da condição experimental. O final da tentativa foi determinado de acordo com o tempo-para-contato ou tempo que demorava para a transformação do ponto de fixação. Cada evento foi convoluído por uma função de dupla-gama que representa a função de resposta hemodinâmica. A convolução foi feita de maneira separada para cada condição experimental — Contato, Observação e Reação — criando três regressores distintos para o modelo linear geral. Além dos regressores de interesse, foram incluídos os parâmetros de movimento da cabeça como regressores de não-interesse. Contrastes individuais de interesse no nível do participante foram avaliados por meio de um teste t para uma amostra ([Contato > Observação] e [Contato > Reação]) e o mapa resultante com estatística t transformado para estatística Z. Em adição, foi realizada uma análise de conjunção (Nichols et al. 2005) entre os dois contrastes para verificar regiões com maior sinal BOLD na condição Contato do que em nas outras duas condições ao mesmo tempo. Assim como para identificar a área hV5+

direita, os mapas estatísticos não foram corrigidos para múltiplas comparações. Para identificar o córtex PMd esquerdo em cada participante, foi usado um critério anatômico e funcional. Primeiramente, a imagem da análise de conjunção era aberta no programa de visualização FSLVIEW, mostrando inicialmente a imagem do mapa estatístico com limiar de $Z > 2,33$ ($p < 0,01$) sobreposta à imagem anatômica ponderada em T1 do participante. Esse limiar foi modificado flexivelmente até ser possível identificar um aglomerado de *voxels* em torno da intersecção entre o sulco frontal superior e o sulco pré-central, critério anatômico utilizado para identificar o córtex PMd em estudos prévios (Bestmann et al. 2005; Davare et al. 2006, 2015; Oshio et al. 2010; Moisa et al. 2012; Stadler et al. 2012; Wymbs e Grafton 2013; Parmigiani et al. 2015; Fujiyama et al. 2016). Caso não fosse encontrado nenhum aglomerado de *voxels* utilizando a imagem de conjunção na região anatômica especificada, a imagem do contraste da condição Contato em relação à atividade basal era usada (12 dos 20 participantes). Finalmente, a região escolhida para estimulação foi o valor máximo dentro da ROI definida no procedimento anterior (Tabela 2).

4.2.13 Identificação da região Vértex para estimulação em cada participante

A região de estimulação controle Vértex foi identificada em cada participante como o ponto mais alto na coordenada Z no limite da imagem anatômica ponderada em T1 logo acima do giro pós-central (Tabela 2).

Tabela 2 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) das três regiões escolhidas para aplicar rTMS.

Região Estimulada	X	Y	Z
hV5+ direita	45,47 $\pm$ 6,24	-64,62 $\pm$ 4,42	8,42 $\pm$ 5,35
PMd esquerda	-26,00 $\pm$ 6,92	-4,48 $\pm$ 7,22	54,73 $\pm$ 5,54
Vértex	-0,21 $\pm$ 1,61	-37,47 $\pm$ 6,14	92,42 $\pm$ 3,02

4.2.14 Análise de dados comportamentais

No presente experimento, avaliamos o desempenho dos participantes por meio do erro temporal algébrico e do erro temporal variável. As análises foram realizadas

usando rotinas computacionais customizadas em MATLAB® (Mathworks, versão 7.13.0), e a análise estatística foi feita no software R (versão 2.15.2). Erro temporal algébrico (deste ponto em diante chamado apenas de erro temporal neste capítulo) é uma medida de viés calculada pela diferença entre o instante em que o participante apertou o botão de resposta e o instante em que o alvo atingiu o obstáculo no final da trajetória. Valores positivos de erro temporal indicam que os participantes atrasaram a resposta em relação ao tempo real de chegada do alvo, enquanto valores negativos indicam que os participantes adiantaram a resposta. Por sua vez, o erro temporal variável (deste ponto em diante chamado apenas de erro variável neste capítulo), é calculado pelo desvio padrão do erro temporal em uma série de tentativas. Esta medida indica a variabilidade de resposta dos participantes em determinada condição (Teixeira 2006).

Em cada condição de estimulação e para cada participante, os dados do erro temporal foram pré-processados de acordo com procedimentos prévios (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Tentativas foram descartadas quando o valor absoluto do erro temporal era maior do que três desvios padrão do erro temporal em uma condição de estimulação. Em adição, foram excluídas respostas em que o participante apertou o botão 500 ms antes ou depois da chegada do alvo ao obstáculo (Tabela 3).

Tabela 3 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada condição de estimulação.

Condição	% tentativas excluídas
Sem TMS	4,94
hV5+	3,32
PMd	2,48
Vértex	3,80

Um participante não terminou a condição de estimulação em PMd esquerdo por reportar desconforto durante a aplicação de rTMS (dor de cabeça). Por esse motivo, não temos os dados completos desta condição. Para não descartar os resultados das outras condições de estimulação para este participante, simulamos os dados para a condição de estimulação em PMd. Mais especificamente, foram sorteados aleatoriamente 255 valores — número de tentativas para esta condição — de uma distribuição normal com média e desvio padrão iguais à média e desvio padrão do erro temporal agregado de

todos os participantes na condição de estimulação em PMd. Com esse procedimento, sabemos que para esse participante não há relação entre tentativa prévia e atual na condição PMd pois os dados são sorteados aleatoriamente.

Para quantificar o efeito da velocidade da tentativa prévia sobre o erro temporal e variável na tentativa atual, usamos um modelo de regressão linear múltipla. Neste modelo, consideramos como variável dependente os erros temporal e variável em modelos separados. Como variável independente, utilizamos as velocidades da tentativa atual e prévia correspondente a cada tentativa da seguinte maneira:

$$ET_i = \beta_1 * Velocidade_i + \beta_2 * Velocidade_{i-1} + k \quad (1)$$

em que ET é o erro temporal (ou erro variável) na tentativa i , k é um viés constante, e $Velocidade_i$ e $Velocidade_{i-1}$ são as velocidades nas tentativas atual e prévia, respectivamente. Esta equação foi utilizada para estimar os parâmetros β_1 e β_2 para cada participante em cada condição de estimulação separadamente.

Para avaliar se a velocidade da tentativa prévia influenciou o erro temporal e variável na condição Sem TMS, realizamos um teste t para uma amostra com os valores de β_2 de cada participante. Por sua vez, para verificar se o efeito da tentativa prévia é diminuído quando aplicamos rTMS sobre as áreas hV5+ e PMd, realizamos um teste t pareado comparando os valores de β_2 destas regiões com as condições Vértex e Sem TMS.

Os testes t pareados foram unicaudais para o erro temporal e bicaudais para o erro variável. Esta decisão foi tomada pois tínhamos uma hipótese *a priori* de que aplicar rTMS diminuiria o viés da tentativa prévia sobre o erro temporal, enquanto não tínhamos uma hipótese direcionada sobre o efeito do rTMS sobre o erro variável.

Para avaliar se a variabilidade de resposta do participantes é influenciada pela velocidade da tentativa atual na condição Sem TMS, realizamos um teste t para uma amostra nos valores de β_1 estimados pela regressão linear múltipla do erro variável.

Por último, testamos se os erros temporal e variável agrupados entre todas as velocidades de tentativa prévia e atual diferiram entre as condições de estimulação por meio de uma ANOVA de um fator com medidas repetidas. O nível de significância adotado em todos os testes estatísticos do presente experimento foi de 5%.

4.3 Resultados

Será que o efeito da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora depende de um mecanismo de memória de curto prazo implícito? Se este é o caso, quais regiões mantêm essa informação? Para responder estas perguntas, desenhamos um experimento em que os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente e aplicamos rTMS nas áreas hV5+ direita, PMd esquerda ou Vértex no intervalo entre estímulos (Figura 4). Hipotetizamos que aplicar rTMS nessas regiões durante o intervalo entre tentativas diminuiria o efeito da tentativa prévia ao perturbar o sinal neural que representaria a memória de curto prazo. A racionalidade para estimular essas regiões é a evidência de que as mesmas áreas que participam no processamento da informação sensorial e motora têm o potencial de armazenar informação específica ao estímulo na memória de curto prazo.

Se os participantes são influenciados pela velocidade da tentativa prévia, o erro temporal na tentativa atual deveria variar em função da velocidade da tentativa prévia (Figura 4B). Nas condições Sem TMS e Vértex (Figura 5A), verificamos um padrão bastante similar ao predito (Figura 4B). Para uma mesma velocidade atual, os participantes apresentaram erro temporal menor quando a velocidade prévia era mais rápida e maior quando a velocidade prévia era mais lenta. Este padrão é facilmente visualizado pelo gradiente de cores para cada velocidade atual. Isso indica que os participantes anteciparam ou atrasaram o movimento dependendo da velocidade do alvo na tentativa prévia. Por sua vez, aplicar rTMS em hV5+ e PMd diminui a variação do erro temporal em função da tentativa prévia observada nas condições Sem TMS e Vértex, havendo menor diferença de erro temporal entre diferentes velocidade prévias para uma mesma velocidade atual (Figura 5A).

Figura 5 – Erro temporal (ms) e parâmetros do modelo de regressão linear para as regiões de estimulação. A) Erro temporal (ms) médio de todos os participantes na tentativa atual em função da velocidade do alvo nas tentativas prévia e atual. Valores negativos (vermelho) representam respostas adiantadas e valores positivos (azul) representam respostas atrasadas. Os valores de erro temporal foram subtraídos da média geral para deixar os valores em torno de zero e facilitar a visualização. B) Erro temporal (ms) médio de todos os participantes em função da velocidade prévia do alvo em todas as regiões de estimulação. Região pintada representa o desvio padrão da média. C) Parâmetros estimados para o efeito da velocidade prévia (β_2) por meio da regressão linear (equação 1) para cada região de estimulação. Valores negativos indicam que quanto maior a velocidade da tentativa prévia, mais os participantes adiantavam a resposta. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação.

Para avaliar quantitativamente o viés causado pela tentativa prévia na ausência de TMS, modelamos o erro temporal com um modelo de regressão linear múltipla levando em consideração a velocidade das tentativas atual e prévia (equação 1). Os resultados mostraram que o regressor da tentativa prévia foi significativamente diferente de 0 na condição Sem TMS [teste t para uma amostra unicaudal; $t(18) = -10,59$, $p < 0,0001$, $\beta_2 = -3,59$]. Um declive negativo indica que quanto maior a velocidade, menor o erro temporal na tentativa atual. Em outras palavras, os participantes tendem a adiantar mais o movimento quando a velocidade é mais alta e a atrasar quando a velocidade é mais lenta. Este resultado ratifica que a tentativa prévia modula o desempenho na tentativa atual.

Em seguida, testamos se aplicar rTMS sobre hV5+ e PMd diminui o efeito da tentativa prévia. Comparamos se o declive estimado para o regressor da tentativa prévia no modelo de regressão múltipla é maior (menor declive) do que ao aplicar rTMS no Vértex. Podemos ver pela Figura 5A que aplicar rTMS em hV5+ e PMd modifica a relação entre tentativa prévia e tentativa atual no erro temporal. Esta modificação é significativa ao aplicar rTMS em PMd [teste t pareado unicaudal; $t(18) = -2,05$, $p = 0,0275$, diferença $\beta_2 = -0,74$], mas não ao aplicar rTMS em hV5+ [teste t pareado unicaudal; $t(18) = -0,1$, $p = 0,4606$, diferença $\beta_2 = -0,04$] (Figura 5B e C).

Apesar do Vértex ser a melhor condição controle para efeitos específicos do rTMS como sensação tátil, ruído e alerta (de Graaf e Sack 2011), comparamos também o efeito de aplicar rTMS nas áreas hV5+ e PMd com a condição Sem TMS como um controle mais permissivo. Decidimos fazer essa comparação pois aplicar rTMS sobre o Vértex também alterou o efeito da tentativa prévia quando comparado com a condição Sem TMS [teste t pareado unicaudal; $t(18) = -3,62$, $p = 0,002$, diferença $\beta_2 = 1,72$]. Nesta análise verificamos que o efeito da tentativa prévia é menor em ambos hV5+ [teste t pareado unicaudal; $t(18) = -4,52$, $p = 0,0001$, diferença $\beta_2 = -1,76$] e PMd [teste t pareado unicaudal; $t(18) = -5,08$, $p < 0,0001$, diferença $\beta_2 = -2,46$], pois o declive do regressor da tentativa prévia é maior (menos inclinado negativamente) (Figura 5B e C).

Figura 6 – Erro variável (ms) e parâmetros do modelo de regressão linear para as regiões de estimulação. A) Erro variável (ms) médio de todos os participantes na tentativa atual em função da velocidade do alvo nas tentativas prévia e atual. Valores mais escuros representam menor variabilidade de resposta e valores mais claros representam respostas com maior variabilidade. B) Erro variável (ms) médio de todos os participantes em função da velocidade prévia do alvo em todas as regiões de estimulação. Barras de erro representam o desvio padrão da média. C) Parâmetros estimados para o efeito da velocidade prévia (β_2) por meio da regressão linear (equação 1) para cada região de estimulação. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação.

Além do viés do erro temporal, testamos se a velocidade da tentativa prévia afeta o erro variável (Figura 6). Da mesma maneira que para o erro temporal, avaliamos essa modulação por meio de um modelo de regressão linear múltipla (equação 1), porém com o erro variável como variável dependente. O erro variável não variou em função da velocidade da tentativa prévia em nenhuma das condições de estimulação (Figura 6A). Isso pode ser verificado pela pequena variação do erro variável — e menor variação no gradiente de cores — para cada velocidade da tentativa atual em função da velocidade da tentativa prévia. Os resultados dessa análise mostraram que a velocidade da tentativa prévia não afeta o erro variável na condição Sem TMS [teste t para uma amostra bicaudal; $t(18) = 1,18$, $p = 0,09$, $\beta_2 = 0,48$] e que aplicar rTMS não modificou esse efeito para as áreas Vértex [teste t pareado bicaudal; $t(18) = -0,32$, $p = 0,7553$, $\beta_2 = -0,09$], hV5+ [teste t pareado bicaudal; $t(18) = 0,03$, $p = 0,9799$, $\beta_2 = 0,01$], e PMd [teste t pareado bicaudal; $t(18) = -0,01$, $p = 0,9933$, $\beta_2 = 0,0001$]. Por sua vez, o erro variável foi modulado pela tentativa atual em todas as condições experimentais,

mostrando que quanto maior a velocidade na tentativa atual, menor o erro variável [teste t para uma amostra bicaudal – Sem TMS: $t(18) = -7,16$, $p < 0,0001$; Vértex: $t(18) = -8,28$, $p < 0,0001$; hV5+: $t(18) = -9,19$, $p < 0,0001$; PMd: $t(18) = -6,71$, $p < 0,0001$] e sem diferença significativa entre hV5+ [teste t pareado bicaudal – Sem TMS: $t(18) = 1,52$, $p = 0,1471$; Vértex: $t(18) = 1,04$, $p = 0,3136$] e PMd [teste t pareado bicaudal – Sem TMS: $t(18) = -0,32$, $p = 0,7501$; Vértex: $t(18) = -1,15$, $p = 0,267$] em comparação às duas condições controle.

Uma possibilidade para os resultados obtidos é que aplicar rTMS afeta o erro temporal e variável de maneira geral independente da velocidade das tentativas atual e prévia (Figura 7). Apesar de o erro temporal ser maior quando PMd é estimulado ($33,55 \pm 80,94$ ms, média $\pm$ desvio padrão) em comparação com as demais condições (Sem TMS: $16,43 \pm 85,23$; Vértex: $19,67 \pm 85,09$; hV5+: $18,34 \pm 81,49$ ms, média $\pm$ desvio padrão), uma análise de variância de um fator com medidas repetidas não mostrou diferença significativa entre todas as condições [$F(3,54) = 2,22$, $p = 0,0961$]. Para o erro variável, também não houve diferença entre todas as condições de estimulação [$F(3,54) = 1,95$, $p = 0,1324$; Sem TMS: $56,15 \pm 23,80$ ms; Vértex: $50,48 \pm 25,64$ ms ; hV5+: $51,16 \pm 25,40$ ms; PMd: $53,12 \pm 24,64$ ms, média $\pm$ desvio padrão].

Figura 7 – Erro temporal (A) e variável (B) na tentativa atual para todas as regiões de estimulação. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante em cada uma das regiões de estimulação.

4.4 Discussão

No presente experimento, examinamos como a velocidade da tentativa prévia afeta o erro temporal e variável na tentativa atual em tarefa de *timing* coincidente. Em

particular, examinamos se este efeito depende de um mecanismo de memória de curto prazo implícito em que a velocidade ou comando motor da tentativa prévia é armazenado implicitamente em áreas do córtex associadas com o processamento de informação visual de movimento e planejamento de ações motoras, hV5+ e PMd respectivamente. Para isso, aplicamos rTMS no início do intervalo entre estímulos para perturbar o potencial traço neural que mantém informação sobre a tentativa prévia na memória de curto prazo (van de Ven e Sack 2013). Verificamos que aplicar rTMS sobre PMd diminuiu o efeito da tentativa prévia em comparação a estimular a região controle Vértex. Por sua vez, aplicar rTMS sobre hV5+ alterou pouco o efeito da tentativa prévia, mostrando diferença apenas em relação à condição Sem TMS. Ausência de diferença no erro temporal médio entre as condições de estimulação indica que aplicar rTMS não afetou o processamento da informação na tentativa atual. Esses resultados indicam que o efeito da tentativa prévia depende do funcionamento normal da área PMd e parcialmente da área hV5+, e que essas áreas potencialmente armazenam informação na memória de curto prazo de maneira implícita em tarefas de integração visuomotora.

Estudos prévios sugerem que a velocidade da tentativa prévia é fundida com a velocidade da tentativa atual em tarefas de integração visuomotora (de Lussanet et al. 2001; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Esta fusão resultaria no efeito causado pela tentativa prévia em que há um viés no erro temporal associado com a velocidade da tentativa prévia. Aqui, hipotetizamos que a informação de velocidade da tentativa prévia seria armazenada pela mesma região associada com o processamento de velocidade, i.e. hV5+. Os resultados do presente experimento corroboram parcialmente essa hipótese, uma vez que aplicar rTMS sobre hV5+ direita diminuiu o peso dado à velocidade das tentativas prévias apenas comparado à condição Sem TMS. Alternativamente, a resposta motora da tentativa prévia poderia ser armazenada e subsequentemente enviar o desempenho dos participantes na tentativa atual. Os resultados do presente experimento dão suporte à essa possibilidade, pois aplicar rTMS em PMd diminuiu a influência da tentativas prévia no erro temporal da tentativa atual. De maneira geral, estes resultados estão em linha com a proposta de que as áreas na hierarquia de processamento de um estímulo específico têm o potencial de participar na manutenção de informação na memória de curto prazo (Christophel et al. 2017). No presente experimento, porém, mostramos que este não é um mecanismo restrito a tarefas perceptivas de memória de curto prazo explícita (e.g. Jerde et al. 2012; Riggall e Postle 2012) ou implícita (e.g. Campana et al. 2002), mas uma propriedade geral do sistema

nervoso que também envolve memória de curto prazo implícita em tarefas de integração visuomotora.

A participação de áreas motoras na memória de curto prazo já foi descrita anteriormente em estudos de memória de explícita (Jerde et al. 2012) e implícita (Campana et al. 2007; O'Shea et al. 2007). No presente experimento, mostramos que a área PMd contralateral à produção de movimento armazena informação de maneira implícita sobre as características do movimento planejado e/ou executado no passado recente. Estudos prévios mostram que aplicar rTMS no intervalo entre estímulos sobre FEF interfere no efeito da tentativa prévia na produção de movimentos sacádicos em tarefa de busca visual (O'Shea et al. 2007). Mais especificamente, a repetição da direção da sacada diminui o tempo de reação para realizar o movimento sacádico na próxima tentativa. Ao aplicar o rTMS, os autores verificaram que o efeito da repetição do local do alvo foi abolido. No nosso experimento, porém, ao invés de planejar a direção de movimento, os participantes precisam planejar o instante em que iniciam o movimento para apertar o botão de resposta. Dessa forma, é possível que o viés motor causado pela tentativa prévia seja causado por uma memória de informação temporal da tentativa prévia. Alternativamente, é possível que PMd armazene informação sobre a velocidade da tentativa prévia. Alguns estudos propõem que áreas do córtex pré-motor também participam na percepção de informação visual (Schubotz e von Cramon 2002a, 2002b; Schubotz 2007). Em suporte à essa proposta, há evidência em tarefa de tomada de decisão que o viés da tentativa prévia é causado pela percepção do estímulo e não da resposta motora específica à tentativa prévia (St. John-Saaltink et al. 2016). Nossos resultados não permitem concluir em favor de alguma dessas duas possibilidades e estudos futuros deverão abordar essa questão.

Uma possível explicação para interferência parcial no efeito da tentativa prévia após a estimulação de hV5+ direita é que a memória de curto prazo seja armazenada em ambos os hemisférios cerebrais. No presente experimento, o estímulo visual se deslocava pelos dois hemisférios visuais, estimulando a área hV5+ de ambos os hemisférios cerebrais. É possível que informação armazenada no hemisfério não estimulado continue a exercer influência no processamento da informação de velocidade na tentativa atual. Além disso, como as áreas hV5+ de ambos os hemisférios cerebrais são conectadas por projeções córtico-corticais via corpo caloso (Bridge et al. 2008; Genç et al. 2011), informação do hemisfério não estimulado pode ser passada para o hemisfério estimulado, estabilizando a informação na memória de curto prazo.

Um contra-argumento em relação a essa proposta é que aplicar TMS sobre hV5 ipsilateral afeta a manutenção de informação em experimento de memória de longo prazo, mesmo quando a informação é apresentada na porção do hemicampo visual que estimula apenas a área hV5 contralateral (Slotnick e Thakral 2011). Uma forma de contornar essa limitação do presente experimento seria aplicar TMS em ambas as áreas hV5+ simultaneamente no intervalo entre estímulos e verificar se o efeito da tentativa prévia diminui mais do que aplicando TMS em apenas um dos hemisférios cerebrais.

A área hV5+ também recebe modulação *top-down* de áreas superiores (Silvanto et al. 2006). Outra possibilidade para os resultados do presente experimento é que a informação na memória de curto prazo seja mantida em áreas superiores ao longo da hierarquia de processamento da informação visual de movimento (e.g. Mendoza-Halliday et al. 2014) ou motoras (e.g. Silvanto et al. 2006). Esta informação, por sua vez, seria enviada para hV5+ apenas no momento em que o novo estímulo é apresentado. Por fim, a atividade dos neurônios em hV5+ modulada de maneira *top-down* causaria a possível fusão entre informação da velocidade prévia e atual. Em estudo recente (St. John-Saaltink et al. 2016) foi mostrado que o sinal BOLD na tentativa atual depende mais do estímulo percebido na tentativa prévia do que do estímulo visual em si. Isto pode ser um indicativo de que a informação da tentativa prévia de velocidade percebida não seja armazenada na área hV5+. No presente experimento, esta possibilidade foi caracterizada por um efeito parcial da estimulação de hV5+ e grande quando o córtex PMd foi estimulado. É possível, então, que em tarefas de integração visuomotora o córtex PMd mantenha informação de velocidade e posteriormente envie essa informação *top-down* para a área hV5+ para comparar e fundir com a informação de velocidade da tentativa atual.

Ainda, outra possibilidade de explicar porque aplicar rTMS em hV5+ não diminui o efeito da tentativa prévia em comparação com a condição Vértex, é que diferentes estados da memória de curto prazo sejam afetados de maneira diferente pelo rTMS (Silvanto et al. 2008). Em tarefas de memória de curto prazo explícita, itens fora do foco de atenção são mantidos por um padrão de atividade neural diferente daquele para itens sob o foco de atenção (Lewis-Peacock et al. 2012; LaRocque et al. 2013, 2016; Rose et al. 2016). Por sua vez, aplicar TMS em áreas visuais leva a resultados diferentes dependendo do padrão de atividade neural que a região possui no instante da estimulação. Por exemplo, imaginar movimento visual na horizontal faz com que aplicar TMS sobre a área hV5+ gere a percepção de fosfenos se movendo na horizontal

(Silvanto e Cattaneo 2010). Com essa lógica, Zokaei et al. (2014) mostraram que aplicar TMS em hV5+ diminui a precisão com que os participantes lembram a direção de movimento visual apenas quando o estímulo é mantido sob o foco de atenção. Por outro lado, quando o estímulo está fora do foco de atenção, o pulso de TMS não afeta a precisão dos participantes em comparação a não aplicar TMS. Em suporte à possibilidade de que a informação de velocidade na memória de curto prazo seja mantida em hV5+ em um estado neural que não é afetado pelo pulso de TMS, estudos prévios mostraram que o pulso de TMS diminui a porcentagem de acerto para lembrar informação espacial apenas quando o pulso é aplicado logo no início do intervalo entre tentativas — cerca de 200 ms (Cattaneo et al. 2009; van de Ven et al. 2012). Em adição, estímulo máscara diminui o desempenho dos participantes apenas se apresentado nos primeiros 300 ms do intervalo entre estímulos em tarefa de memória de curto prazo explícita (Pasternak e Zaksas 2003). No presente experimento, aplicamos rTMS após 500 ms do início do intervalo entre estímulos para evitar interferência na realização da tarefa (Bosco et al. 2008). Dessa forma, é possível que a informação de velocidade na memória de curto prazo implícita esteja em um estado que o pulso de TMS não afete e que tenhamos perdido a janela temporal ótima para corromper essa informação em hV5+. Por outro lado, o efeito verificado ao aplicar o pulso em PMd indica que ou esta região possui uma dinâmica temporal diferente de áreas visuais para a mudança de estado neural da informação ou de fato a informação de velocidade da tentativa prévia não é armazenada em hV5+ durante o intervalo entre tentativas. Para testar essas possíveis explicações, estudos futuros devem tentar aplicar um pulso de TMS em diferentes intervalos de tempo dentro do intervalo entre estímulo para avaliar a evolução da manutenção de informação na memória de curto prazo implícita e compará-las entre os córtices motor e visual.

Como rTMS sobre as áreas hV5+ e PMd diminui o efeito da tentativa prévia? Uma possibilidade é explicar esses resultados pela perspectiva que o cérebro funciona como uma máquina de inferência Bayesiana (Rao e Ballard 1999; Knill e Pouget 2004; Friston 2005). Por essa proposta, percepção e ação seriam realizadas como uma soma ponderada da informação sensorial obtida do ambiente com informação adquirida por meio de experiências prévias. O peso que é conferido à informação sensorial e conhecimento prévio depende da confiança sobre a informação. Maior incerteza sobre informação sensorial faz com que o sistema atribua maior peso à informação *a priori* (e.g. Körding e Wolpert 2004). Por outro lado, quando a informação *a priori* é mais

incerta, maior peso é dado à informação atual (e.g. Miyazaki et al. 2005). No presente experimento, aplicar rTMS no intervalo entre tentativas pode ter aumentado a incerteza sobre a informação armazenada na memória de curto prazo implícita em regiões do córtex pré-motor e visual. Por consequência, a informação mantida na memória de curto prazo teria menor peso ao ser integrada com informação atual, diminuindo a influência da tentativa prévia sobre o desempenho na tentativa atual. Ausência de diferença no erro temporal geral entre as condições de estimulação corrobora essa perspectiva, pois indica que aplicar rTMS não afetou o processamento de informação na tentativa atual.

Estudos prévios em tarefas de integração visuomotora focaram principalmente em como a tentativa prévia afeta o viés da resposta na tentativa atual (de Lussanet et al. 2001; Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Porém, outra possibilidade é que a tentativa prévia afete a variabilidade na tentativa atual. No presente estudo, replicamos resultados prévios de que o erro variável é maior para velocidades mais lentas do que mais rápidas (Tresilian e Lonergan 2002; Tresilian 2005). A partir destes resultados, em conjunto com a proposta de combinação ótima entre informação sensorial e *a priori*, esperava-se encontrar maior viés da tentativa prévia quando a velocidade prévia era mais rápida do que quando era mais lenta. Isso porque maior erro variável para velocidades mais lentas indicaria maior incerteza na informação sensorial. Contudo, não verificamos diferença no erro variável da tentativa atual em função da velocidade da tentativa prévia. Além disso, aplicar rTMS sobre hV5+ e PMd também não afetou a variabilidade da resposta dos participantes na tentativa atual em comparação à ambas condições controle. Dessa forma, estes resultados indicam que o erro variável para velocidades mais baixas não está relacionado com a incerteza sobre a informação visual em curso (Battaglini et al. 2013). É possível que velocidades mais lentas aumentem o uso de *feedback* para realizar a tarefa de *timing* coincidente por possuírem maior tempo-para-contato, o que aumenta a variabilidade em tarefas motoras (Meyer et al. 1988).

A estimulação de Vértex é um controle realizado em estudos de TMS para levar em consideração que efeitos de alerta, táteis e sonoros que potencialmente podem confundir os resultados da estimulação (de Graaf e Sack 2011). Usualmente, a região Vértex é definida como a intersecção entre a linha formada pelo ínion e násion e pela linha média entre a região dos *tragus* das duas orelhas ou como a posição Cz da touca de EEG. Em ambas possibilidades, a localização do Vértex fica logo acima da área motora suplementar. No presente experimento, decidimos definir a região do Vértex um pouco mais posterior, i.e a cima do giro pós-central, para evitar que estimulação do

Vértex espalhasse para regiões associadas com o planejamento motor. Contudo, essa abordagem não impediu que estimulação do Vértex diminuísse o viés que a velocidade da tentativa prévia tem sobre o erro temporal na tentativa atual. Uma possibilidade é que o córtex somato-sensorial também teria uma função de armazenamento de informação relacionado com a tarefa de integração visuomotora, visto que esta região também está associada com a percepção de tempo-para-contato em tarefas de julgamento de colisão (Field e Wann 2005).

O presente experimento apresenta evidências de que áreas visuais e pré-motoras, mais especificamente as áreas hV5+ e PMd, potencialmente armazenam informação na memória de curto prazo de maneira implícita em tarefa de integração visuomotora. Esses resultados corroboram a perspectiva de que áreas que participam na hierarquia de processamento de informação de um estímulo ou tarefa específica participam na manutenção de informação na memória de curto prazo (Christophel et al. 2017). Por fim, sugerimos que esse mecanismo de memória de curto prazo implícita mantenha informação de uma tentativa para a outra, e que essa informação — visual ou motora — seja fundida com informação da tentativa atual, enviesando o comportamento.

5 EXPERIMENTO 3

5.1 Introdução

Informação prévia influencia o desempenho em tarefas de controle visuomotor antecipatório (de Lussanet et al., 2001, 2002; McIntyre et al., 2001; Gray, 2002a, 2002b; Zago et al., 2004, 2005; Zago e Lacquaniti, 2005; de Azevedo Neto e Teixeira, 2009, 2011; Tijtgat et al., 2010). Por exemplo, Zago et al. (2004) mostraram que seres humanos levam em consideração o efeito da aceleração da gravidade ao interceptar objetos em queda livre, mesmo que nosso sistema visual tenha baixa sensibilidade para perceber estímulos de aceleração (Brouwer et al., 2002). Participantes tendem a antecipar o movimento interceptativo quando o alvo é projetado caindo com velocidade constante, enquanto eles interceptam alvos com melhor acurácia quando caem sob aceleração da gravidade. Estes resultados são um indício de que o sistema nervoso central utiliza informação de experiências prévias em conjunto com informação atual do deslocamento do alvo em situações de integração visuomotora com alvos móveis (McIntyre et al., 2001; Senot et al., 2003; Zago et al., 2005).

A influência de experiência prévia não é restrita a situações em que o participante é exposto por períodos longos de tempo ao estímulo, como no caso da influência da aceleração da gravidade em objetos em queda livre. Mais especificamente, a velocidade da tentativa prévia pode influenciar o desempenho do participante na tentativa seguinte (Makin et al., 2008). Por exemplo, se o alvo da tentativa prévia é mais rápido do que o alvo da tentativa subsequente, o participante tende a antecipar a interceptação, enquanto se o alvo da tentativa prévia for mais lento do que o da tentativa subsequente, o participante tende a responder atrasado. Além disso, o desempenho em tarefas interceptativas melhora se as características de deslocamento do alvo são repetidas ao longo das tentativas, mesmo em situações consideradas mais difíceis, como quando a velocidade do alvo muda no meio de sua trajetória (de Azevedo Neto e Teixeira, 2009). Isso indica que esse mecanismo de integração visuomotora antecipatória é influenciado por informação prévia que pode ser adquirida no passado recente. Até onde pudemos verificar na literatura científica que tivemos acesso, nenhum estudo investigou como essa influência da tentativa prévia em tarefas de integração visuomotora é representada no cérebro.

O efeito da tentativa prévia tem sido investigado em estudos perceptivos e mostram um resultado consistente: a atividade cerebral diminui quando o mesmo estímulo é repetido (para revisão, ver Henson, 2003; Grill-Spector et al., 2006). Essa redução na ativação ocorre em regiões cerebrais responsáveis pelo processamento de informação específica ao estímulo apresentado, ou características que ambos os estímulos apresentados têm em comum (Grill-Spector et al., 1999). Por exemplo, Lingnau et al. (2009) mostraram que a área hV5+ tem o sinal BOLD reduzido quando dois estímulos apresentados em sequência possuem a mesma velocidade. Esse efeito é conhecido como supressão por repetição e normalmente é acompanhado de melhora de desempenho em tarefas de *priming* (Henson, 2003). A partir desses resultados, hipotetizamos que, quando participantes têm que interceptar dois alvos em sequência com a mesma velocidade, as regiões cerebrais responsáveis por integrar informação visual de movimento com ação motora sincronizatória devem ter sua ativação reduzida.

Apesar de o efeito de supressão por repetição ser bastante consistente, os mecanismos que causam essa redução e sua relação com o desempenho na tarefa ainda são bastante debatidos (Grill-Spector et al., 2006). Com o intuito de explicar a causa da redução de ativação após a repetição de um estímulo visual, Summerfield et al. (2008) desenharam um experimento no qual eles apresentaram duas faces em sequência, em que a segunda face poderia ser tanto uma face repetida ou alternada em relação à primeira face apresentada. Além disso, esses dois tipos de tentativas foram apresentados em dois blocos diferentes. Em um dos blocos havia maior probabilidade de o par de faces ser repetido, e no outro havia maior probabilidade de o par de faces ser alternado. Como resultado, em tentativas repetidas houve uma maior redução de sinal BOLD nos blocos com maior probabilidade de repetição do que em blocos com maior probabilidade de alternância do estímulo. Os autores sugerem que a supressão por repetição é causada por um mecanismo que induz uma redução de sinal BOLD maior quando a repetição é esperada. Contudo, este efeito de probabilidade não foi replicado em um estudo subsequente usando imagens de objetos inanimados (Kovács et al., 2013). Neste estudo, o efeito de supressão por repetição ter sido mantido, o efeito de probabilidade de repetição não influenciou a atividade no complexo occipital lateral. Dessa forma, não está claro se o efeito de supressão por repetição é afetado pela expectativa de repetição apenas para estímulos visuais de face, e se esse efeito seria sustentando na apresentação de estímulos simples de movimento visual ou em uma tarefa de integração visuomotora.

O objetivo do presente experimento foi verificar se áreas associadas com a integração entre informação visual de movimento e ação motora sincronizatória são afetadas pelo efeito de supressão por repetição. De acordo com os resultados do primeiro experimento, essas regiões seriam o córtex pré-motor dorsal, bordas do sulco intraparietal, lobo parietal superior e área hV5+. Além disso, testamos se a probabilidade de repetição da velocidade do alvo aumenta o efeito de supressão por repetição nessas áreas e se ambos os efeitos estão associados com a melhora no comportamento dos participantes. Para isso, desenhamos um experimento bastante similar ao utilizado em estudos prévios (e.g. Summerfield et al., 2008; Larsson e Smith, 2012; Kovács et al., 2013), porém manipulando a probabilidade de repetição da velocidade de alvos móveis que deveriam ser interceptados em uma tarefa de *timing* coincidente.

5.2 Métodos

5.2.1 Participantes

Doze adultos jovens e saudáveis que participaram do primeiro experimento também fizeram parte do segundo experimento (10 homens; $26,91 \pm 5,35$ anos de idade, média $\pm$ desvio padrão). Assim como no primeiro experimento, os participantes declaram ser destros e foram avaliados pelo inventário de Edinburgo (Oldfield 1971), possuíam visão normal ou corrigida para normal, e ausência de histórico de doenças neurológicas e psiquiátricas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo nº068/13)(Anexo A).

5.2.2 Desenho experimental e procedimentos

5.2.2.1 Experimento principal

Os participantes foram treinados nas tarefas experimentais antes de entrar no escâner por 6 min. Assim como no experimento 1, barras verticais pretas separadas por um ângulo de 10° visuais e um ponto preto de 0,33° de ângulo visual localizado no

centro da tela foram apresentados ao longo de todo experimento. Os participantes foram instruídos e treinados a fixar o olhar no ponto preto ao longo de todo o experimento antes de entrar no escâner. Em cada tentativa, o participante interceptava dois alvos em sequência, separados por um intervalo entre estímulos de 0,5 s. Nessas tentativas, a velocidade do segundo alvo poderia ser igual (tentativas Repetidas) ou diferente (tentativas Alternadas) em relação à velocidade do primeiro alvo. Dez velocidades diferentes foram usadas durante o experimento, variando entre 5–25,79°/s, com incrementos de 20% em relação à velocidade mais baixa. Por sua vez, a diferença na velocidade dos pares de alvos nas tentativas Alternadas era de 44% para aumentar o contraste entre os alvos na tentativa. O intervalo entre tentativas foi entre 2 e 4 s, com incrementos de 0,5 s (Figura 8A). Com o intuito de avaliar o efeito da probabilidade de repetição, tentativas Repetidas e Alternadas foram apresentadas em blocos que poderiam ter 80% de probabilidade de tentativas Repetidas (Bloco Repetidas), ou 80% de probabilidade de tentativas Alternadas (Bloco Alternadas). Cada bloco continha 20 tentativas e foi apresentado 3 vezes por *run* (Figura 8B). Cada *run* foi realizado 3 vezes, levando a um total de 360 tentativas. Cada bloco foi separado por um intervalo de 4 s, e uma mensagem dizendo “Novo Bloco” foi apresentada na tela durante esse intervalo. As primeiras duas tentativas de cada bloco correspondiam às tentativas mais frequentes daquele bloco. As tentativas subsequentes foram apresentadas de maneira aleatória. Nenhum *feedback* sobre desempenho foi fornecido aos participantes durante o experimento e eles não foram avisados sobre a manipulação da probabilidade de repetição da velocidade dos pares de alvos entre os blocos de tentativas. Em entrevista após o experimento, nenhum participante relatou perceber essa manipulação. O experimento levou cerca de 36 min para ser completado.

5.2.2.2 Tarefa localizadora área hV5+

A localização funcional da área hV5+ para posterior análise foi identificada por meio da comparação da resposta desta área a estímulos de movimento e estáticos, uma tarefa bastante utilizada na literatura para este propósito (Zeki et al., 1991; Huk e Heeger, 2000; Orban et al., 2003; Zimmermann et al., 2011). Em ambas as condições, foram apresentados 100 pontos brancos com 0,25° visuais espalhados em um raio de até 21° visuais em um fundo preto. Além dos pontos espalhados pelo raio, um ponto

branco, também com $0,25^\circ$ visuais, era apresentado exatamente no centro da tela e os participantes foram instruídos e treinados a manter o olhar fixo neste ponto durante toda a tarefa localizadora. Na condição de movimento, os pontos se moviam com velocidade radial de $8^\circ/\text{s}$ em direção ao centro ou à periferia do círculo ao qual estavam contidos, mudando de direção a cada 1 s. Na condição estática, os pontos paravam de se mover e mantinham suas posições até o fim do bloco. As condições de movimento e estática foram apresentadas em 5 blocos de 20 s cada, alternando uma condição de cada vez e começando sempre pela condição de movimento. A tarefa localizadora demorava 3 min e 20 s para ser completada.

Os equipamentos utilizados tanto na parte principal deste experimento quanto na tarefa localizadora foram os mesmos utilizados no Experimento 1 desta tese. Os estímulos projetados em uma tela posicionada na frente do escâner foram visualizados por meio de um sistema de espelhos conectado à bobina de crânio (Projektor DELL, 60Hz, resolução de 1024 x 768 pixels). Os dados comportamentais foram coletados por meio de uma caixa de botões compatível com ressonância magnética, com frequência de aquisição de 1000 Hz. Os estímulos, aquisição de dados comportamentais e sincronização com a ressonância magnética foram feitas por meio do pacote Psychophysics Toolbox (Brainard 1997; Kleiner et al. 2013) desenvolvido em linguagem MATLAB® (versão 7.13.0, MathWorks).

Figura 8 – Tarefa e desenho experimental. A) Representação de uma tentativa no experimento 2. Cada tentativa era composta por um par de estímulos com tempo de deslocamento variando entre 0,388–2 s, e com intervalo entre estímulos (ISI) de 0,5 s. A velocidade do segundo estímulo poderia ser repetida ou alternada em relação à velocidade do primeiro estímulo. O intervalo entre tentativas (ITI) variava entre 2 e 4 s. B) Desenho experimental. Blocos Repetidos eram compostos por 80% de tentativas com pares de estímulos com a mesma velocidade e 20% em com pares de estímulos com velocidade diferente. Para os blocos Alternados, a proporção inversa era realizada.

5.2.3 Aquisição de dados de ressonância magnética

Os dados de ressonância magnética funcional foram adquiridos em um aparelho de 3-Tesla da Philips (Achieva, Philips Medical System, The Netherlands), usando uma bobina de 32 canais. As imagens foram adquiridas por meio de uma sequência eco-planar ponderada em T2* para obtermos o sinal BOLD, com uma sequência de aquisição ascendente cobrindo o cérebro todo, com dimensões do *voxel* de 3 x 3 x 3 mm [TR = 2000 ms, TE = 30 ms, *flip angle* = 90°, FOV = 240 mm, espessura de fatia de 3 mm alinhada com as comissuras anterior e posterior, espaço entre a aquisição das fatias de 0,3 mm, e matriz de 80 x 80]. O experimento principal foi colhido em três *runs*, cada um com 366 volumes com 40 fatias. A tarefa localizadora foi adquirida em um *run* com 105 volumes. Os primeiros 5 volumes de todas as aquisições foram coletados na

ausência de qualquer tarefa para permitir a estabilização do sinal da ressonância magnética e descartados de análises posteriores.

5.2.4 Análise de dados comportamentais

Para avaliar o efeito da repetição de velocidade e da probabilidade de repetição de velocidade no desempenho dos participantes, adquirimos medidas comportamentais de erro temporal e porcentagem de erros em cada condição. Essas medidas foram processadas usando rotinas computacionais customizadas em MATLAB® (Mathworks, versão 7.13.0), e a análise estatística foi feita no software R (versão 2.15.2). Erro temporal algébrico (deste ponto em diante chamado apenas de erro temporal neste capítulo) é uma medida de viés calculada pela diferença entre o instante em que o participante apertou o botão de resposta e o instante em que o alvo atingiu o obstáculo no final da trajetória. Valores positivos de erro temporal indicam que os participantes atrasaram a resposta em relação ao tempo real de chegada do alvo, enquanto valores negativos indicam que os participantes adiantaram a resposta. Por sua vez, o erro temporal variável (deste ponto em diante chamado apenas de erro variável neste capítulo), é calculado pelo desvio padrão do erro temporal em uma série de tentativas. Esta medida indica a variabilidade de resposta dos participantes em determinada condição (Teixeira 2006). As variáveis temporais foram analisadas por meio de uma ANOVA de 2 fatores [2 Blocos (Repetido x Alternado) x 3 Velocidade Prévia (Lenta x Mesma x Rápida)], com medidas repetidas nos dois fatores. Os resultados significativos foram posteriormente avaliados por comparação aos pares com correção de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância adotado foi de 5%.

Foram considerados erros quando os participantes apertavam o botão mais de 500 ms antes ou após o alvo atingir a barra vertical. Além disso, erros podem ter ocorrido por causa de falhas no registro da resposta na caixa de botões (Tabela 4).

Tabela 4 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada *run* e para cada condição experimental.

Bloco	Tentativa	% tentativas excluídas
Repetido	Repetida	6,88
Repetido	Alternada	6,56
Alternado	Repetida	7,07
Alternado	Alternada	7,07

5.2.5 Pré-processamento de dados de RMf

O processamento de dados de RMf foi realizado usando a ferramenta FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) versão 6.00, parte do software FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). O registro das imagens funcionais na imagem padrão MNI 152 2 mm foi feito com a ferramenta FLIRT (Jenkinson e Smith 2001; Jenkinson et al. 2002). A seguinte sequência de pré-processamento das imagens foi realizada: correção de movimento usando a ferramenta MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); correção temporal das fatias colhidas usando transição de fase de séries temporais de Fourier; remoção de tecido não-cerebral usando a ferramenta BET (Smith 2002); suavização espacial usando um filtro de núcleo Gaussiano de 5 mm da largura total na metade do máximo; normalização de intensidade da média geral no conjunto 4D dos dados por um único fator multiplicativo; filtro passa-alta temporal (método de mínimos quadrados com peso gaussiano, com $\sigma = 50,0$ s). Análise estatística da série temporal foi realizada usando a ferramenta FILM com correção para auto-correlação local (Woolrich et al. 2001).

5.2.6 Seleção das regiões de interesse

A análise principal deste experimento foi realizada em regiões do córtex escolhidas *a priori*. Essas regiões foram escolhidas com base nas regiões ativadas no Experimento 1 desta tese e na tarefa localizadora. Optamos por restringir a análise para essas regiões do córtex por estarem associadas à integração visuomotora no Experimento 1, para diminuir a severidade de correções para comparações múltiplas em contraste com uma análise no cérebro inteiro e avaliar com mais foco nossas hipóteses.

Em relação às áreas ativadas no primeiro experimento, selecionamos os picos de ativação da análise de grupo no córtex pré-motor dorsal (PMd), lóbulo parietal superior (SPL) e bordas do sulco intraparietal (IPS), todos bilateralmente, para criar as ROIs (Tabela 5). Para criar ROIs mais específicas para cada participante e diminuir a chance de posicioná-las em áreas sem atividade, primeiramente criamos ROIs com 8 mm de diâmetro em torno do pico de ativação da análise de grupo das áreas escolhidas. Em seguida, fizemos uma busca pelo pico de ativação dentro dessa ROI na condição Contato do Experimento 1 desta tese nas imagens de cada participante registradas no espaço padrão MNI 152 de 2 mm. Após identificar esse pico de ativação na imagem de cada participante, criamos uma ROI esférica de 4 mm para cada uma das ROIs (Tabela 5).

As ROIs em hV5+ foram selecionadas por meio da análise das imagens da tarefa localizadora. A análise estatística da tarefa localizadora foi realizada por meio de GLM em cada *voxel* do cérebro. A atividade nos blocos das condições Movimento e Estática foi modelada como função de caixa com 20 s de duração e convoluída por uma função dupla-gama que representa a função de resposta hemodinâmica. A convolução foi feita de maneira separada para cada condição experimental, criando dois regressores distintos. O contraste de interesse usado para identificar a área hV5+ foi [Movimento > Estática] e a inferência estatística foi realizada com um limiar partindo de $p < 0,01$, sem corrigir para comparações múltiplas. Optamos por não corrigir para comparações múltiplas e usar um limiar flexível pois o objetivo da tarefa localizadora era encontrar uma região restrita do córtex e aumentar a chance de identificar hV5+ em todos os participantes. Este procedimento foi adotado em estudos prévios (Summerfield et al. 2008; Kovács et al. 2013). Para tanto, a imagem do contraste [Movimento > Estática] registrada no espaço padrão era aberta no programa de visualização FSLVIEW, mostrando inicialmente a imagem do mapa estatístico com limiar de $Z > 2,33$ ($p < 0,01$). Esse limiar foi modificado flexivelmente até identificarmos a área hV5+ ou fazer com que ela se tornasse um agrupamento único de *voxels*. Para auxiliar a identificação da área hV5+, utilizamos o atlas histológico Jülich. A área hV5+ foi identificada bilateralmente em todos os participantes (Tabela 5).

Tabela 5 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) do centro das ROIs identificadas e de onde sinal BOLD foi extraído para análise univariada.

ROI	Hemisfério	X	Y	Z
hV5+	E	-49,33 ($\pm$ 5,74)	-69,50 ($\pm$ 6,88)	0,83 ($\pm$ 4,21)
	D	47,50 ($\pm$ 4,20)	-66,16 ($\pm$ 6,35)	0,33 ($\pm$ 5,44)
IPS	E	-32,67 ($\pm$ 4,03)	-52,66 ($\pm$ 5,28)	48,33 ($\pm$ 4,41)
	D	32,50 ($\pm$ 4,01)	-46,16 ($\pm$ 3,66)	46,16 ($\pm$ 4,54)
SPL	E	-22,67 ($\pm$ 4,77)	-65,16 ($\pm$ 4,62)	53,34 ($\pm$ 5,54)
	D	15,50 ($\pm$ 4,18)	-69,50 ($\pm$ 4,52)	56,34 ($\pm$ 4,24)
PMd	E	-25,83 ($\pm$ 3,85)	-6,67 ($\pm$ 3,34)	56,83 ($\pm$ 4,30)
	D	24,66 ($\pm$ 2,14)	-1,34 ($\pm$ 3,44)	53,00 ($\pm$ 3,95)

Nota: D = Direita, E = Esquerda.

5.2.7 Análise estatística dos dados de RMf

A análise estatística foi implementada com uma abordagem univariada massiva usando GLM, modelando a resposta às condições experimentais em cada *voxel* do cérebro. Criamos um modelo com um regressor para cada condição experimental, ou seja, regressores separados para tentativas repetidas no Bloco Repetido, tentativas Alternadas no Bloco Repetido, tentativas Repetidas no Bloco Alternado e tentativas Alternadas no Bloco Alternado. A atividade em cada tentativa foi modelada como um evento único. O início da tentativa foi determinado como o primeiro instante em que o primeiro alvo aparecia, e o final da tentativa foi determinado de acordo com o tempo de deslocamento dos dois alvos apresentados, somado ao intervalo entre estímulos de 0,5 s. Cada evento foi convoluído por uma função dupla-gama que representa a função de resposta hemodinâmica. Esse procedimento foi realizado para cada participante e em cada *run*. O resultado desta análise individual foi em seguida submetido à uma análise usando modelo de efeitos fixos para estimar a média de atividade para cada participante em cada um dos contrastes de interesse ao longo de todos os *runs*, forçando a variância para efeitos aleatórios para ser igual a zero usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects)(Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008).

Em cada participante, extraímos a média estimada de ativação (% de sinal BOLD) para cada um dos 4 regressores em cada uma das ROIs utilizando a ferramenta FEATQUERY do FSL. Estes dados foram analisados por meio de uma ANOVA de 2

fatores [2 Bloco (Alternado x Repetido) x 2 Tipo Tentativa (Alternada x Repetida)] com medidas repetidas em ambos os fatores, acompanhadas por comparações aos pares com correção de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância adotado foi de 5%.

Para avaliar se alguma área além das ROIs selecionadas inicialmente teve atividade modulada pela manipulação experimental, foi realizada uma análise do cérebro todo. A média estimada entre os *runs* de cada participante foi submetida à uma análise com modelo de efeitos mistos usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) estágio 1 (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008). Os mapas estatísticos resultantes foram avaliados usando teste t de uma amostra. Imagens estatísticas Z (Gaussianizada T/F) foram limiarizadas usando aglomerados determinados por $Z > 2,3$ e o limiar significativo corrigido do aglomerado de $p = 0,05$ (Worsley 2001).

5.3 Resultados

Desenhamos o presente experimento com o intuito de verificar como a repetição da velocidade de um alvo móvel afeta a ativação de áreas envolvidas com o processamento de informação visual de movimento e integração visuomotora em uma tarefa de *timing* coincidente. Além disso, testamos se a probabilidade de haver repetição da velocidade em um bloco de tentativas afetaria o sinal dessas mesmas áreas. Para isso, os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente em que pares de alvos eram apresentados a mesma velocidade ou velocidade diferente. Por sua vez, para avaliar o efeito da probabilidade de repetição, as tentativas com velocidade repetida ou alternada foram apresentadas em blocos em que havia maior probabilidade de velocidade repetida e blocos com maior probabilidade de velocidade alternada.

5.3.1 Resultados comportamentais

Dos 12 participantes que realizaram este experimento, 1 foi excluído para análise dos dados comportamentais e análises subsequentes dos dados de RMf pois apresentou erro temporal mais do que três vezes o desvio padrão do erro temporal do conjunto de participantes.

Para avaliar se os participantes tiveram melhor desempenho quando a velocidade do alvo era repetida, e se maior probabilidade de repetição de velocidade também afetaria o comportamento dos participantes, analisamos as variáveis erro temporal e erro variável por meio de uma ANOVA de dois fatores [Bloco (Repetido x Alternado) x Velocidade Prévia (Lenta x Mesma x Rápida)] com medidas repetidas em ambos os fatores. A análise de variância do erro temporal mostrou efeito significativo apenas para o fator principal Velocidade Prévia [$F(2,20) = 16,18$; $p < 0,0001$] (Figura 9A). Comparação aos pares mostrou que esse efeito foi devido ao maior erro temporal nas tentativas em que a velocidade da primeira tentativa era lenta em comparação com as precedidas por velocidade rápida [$t(20) = 5,64$, $p < 0,0001$]. Por sua vez, não houve nenhum efeito principal ou interação significativa para o erro variável (Figura 9B).

Figura 9 – A) Erro temporal (ms) e B) erro variável (ms) das tentativas em que a velocidade do primeiro estímulo é mais lenta (azul), a mesma (cinza), ou mais rápida (laranja) do que o segundo estímulo nos blocos Repetido e Alternado. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados significativos comparação aos pares: * $p < 0,0001$.

5.3.2 Resultados RMf

Os dados de RMf foram analisados por meio da extração da porcentagem de sinal das ROIs envolvidas com processamento de informação visual de movimento e integração visuomotora, neste caso, as áreas hV5+, IPS, SPL e PMd, definidas

bilateralmente a partir de uma tarefa localizadora, no caso de hV5+, e com base nos resultados do Experimento 1 desta tese, no caso das outras três ROIs.

As manipulações experimentais não geraram diferenças significativas em nenhuma das ROIs (Figuras 9 A-H).

Figura 10 – Média da porcentagem de sinal BOLD nas tentativas Repetidas (verde) e Alternadas (laranja) nos blocos Repetidos e Alternados em A) hV5+, B) IPS, C) SPL e D) PMd. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante.

Para checar se alguma área além das analisadas com base nas hipóteses iniciais foi modulada pela manipulação experimental, realizamos uma análise de cérebro inteiro. Esta análise não revelou nenhum aglomerado de *voxels* significativo em nenhum dos contrastes de interesse.

5.4 Discussão

O presente experimento teve como objetivo verificar se áreas associadas com integração de informação visual de movimento e ação motora sincronizatória são afetadas pelo efeito de supressão por repetição, se este efeito é influenciado pela expectativa de haver repetição, e se ambos os efeitos estão associados com a melhora de desempenho com a repetição da velocidade do alvo em uma ação interceptativa. Para isso, desenhamos um experimento similar ao empregado em estudos prévios em percepção visual (Summerfield et al., 2008; Larsson e Smith, 2012; Kovács et al., 2013) em que os participantes tiveram que interceptar pares de alvos móveis apresentados em sequência e que podiam ter suas velocidades repetidas ou alternadas. Além disso, os pares de alvos podiam ser apresentados em blocos em que havia maior probabilidade de repetição ou maior probabilidade de alternância da velocidade. Os resultados comportamentais indicaram que os participantes apresentaram respostas atrasadas nas tentativas em que a velocidade do primeiro estímulo era mais lenta que a do segundo, e que adiantaram as respostas quando a velocidade do primeiro estímulo era mais rápida que a do segundo. Contudo, a manipulação da expectativa dos participantes por meio da diferença de probabilidade de repetição da velocidade do alvo entre os blocos não resultou em diferença nas medidas comportamentais. Por sua vez, a análise dos dados de RMf não mostraram diferença significativa entre tentativas em que os estímulos tinham a mesma velocidade ou velocidade diferente. Além disso, e em paralelo com os resultados comportamentais, a expectativa de repetição da velocidade do alvo não modulou o sinal BOLD.

Corroborando os resultados do Experimento 2 desta tese e de estudos prévios (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013), a velocidade do primeiro estímulo enviesou o erro temporal quando os participantes precisavam responder para o segundo estímulo. Estes resultados reforçam a proposta de que a informação da tentativa prévia seja armazenada por um mecanismo de memória de curto prazo implícita. A ausência de diferença no erro variável também está de acordo com os resultados obtidos no Experimento 2 desta tese, mostrando que a variabilidade na tentativa atual não depende da velocidade da tentativa prévia.

A ausência de efeito da expectativa sobre as características de deslocamento do alvo no desempenho dos participantes na tarefa contradiz os achados de estudos prévios (de Lussanet et al. 2001, 2002; Gray 2002a, 2002b; Zago et al. 2005; de Azevedo Neto

e Teixeira 2009; Tjtgat et al. 2010). No presente experimento, os participantes realizaram uma ação interceptativa similar à realizadas em estudos prévios. Porém, a estrutura dos blocos de tentativa e a forma como a expectativa foi manipulada foi diferente. Enquanto em estudos prévios em tarefas interceptativas a informação esperada estava relacionada com as características do estímulo (e.g. velocidade), no presente experimento a expectativa se referia à probabilidade de a velocidade do estímulo ser repetida ou não. Os resultados comportamentais do presente experimento sugerem que os participantes não tiveram sua expectativa modulada em função da repetição dos estímulos. Uma possibilidade é que informação sobre a probabilidade de a velocidade do estímulo ser repetida nos pares de estímulos demora mais a ser aprendida em um contexto com um número alto de velocidades, como no presente experimento, em comparação com contextos em que o número de velocidades é menor (Gray 2002a; de Azevedo Neto e Teixeira 2009, 2011). Além do mais, é possível que os participantes necessitassem de mais tentativas para que essa expectativa fosse incorporada. Outra possibilidade para a ausência do efeito de probabilidade pode ser a simplicidade da tarefa, que, independente da probabilidade de ocorrência da repetição, permitiu que os participantes atingissem um teto de desempenho.

Estudos prévios que avaliam o efeito da repetição de um estímulo mostram que áreas envolvidas com o processamento de informação do estímulo têm atividade reduzida em comparação com quando o estímulo não é repetido (Grill-Spector et al., 1999). Mais especificamente, Lingnau et al. (2009) mostraram que apresentar gradeados móveis com velocidades iguais em duas tentativas seguidas produz sinal BOLD menor na área hV5+ do que quando as velocidades são diferentes. Com base nesses resultados (ver também Henson 2003; Summerfield et al., 2008; Larsson e Smith, 2012; de Gardelle et al., 2013a, 2013b; Kovács et al., 2013), hipotetizamos que as áreas associadas à integração visual de movimento e ação motora sincronizatória apresentariam redução de atividade após a repetição da velocidade do alvo. Com os resultados do presente experimento não conseguimos replicar os resultados de Lingnau et al. (2009), dada a ausência de efeito de repetição da velocidade na área hV5+. Em adição, a repetição do estímulo não diminuiu o a amplitude do sinal BOLD em nenhuma das outras áreas investigadas ao longo dos relês de processamento de informação visuomotora. Ausência do efeito de supressão por repetição pode ter sido causada pelo tipo de estímulo usado neste experimento. Em estudos prévios, o estímulo usado ocupava boa parte do campo visual central dos participantes (e.g Summerfield et al.

2008), enquanto no presente experimento o estímulo era pequeno e passava a maior parte do tempo na periferia do campo visual. Estudos futuros podem elucidar essa questão apresentando estímulos de diferentes magnitudes e variando a excentricidade do campo visual em que o estímulo é apresentado.

Em paralelo com os resultados comportamentais, não verificamos modulação do sinal BOLD pela expectativa da repetição do estímulo nas áreas de interesse. O desenho experimental do presente experimento foi baseado em estudo seminal de Summerfield et al. (2008). Neste estudo, os participantes viam uma sequência de pares de faces e precisavam apertar um botão quando notavam que a face apresentada estava de cabeça para baixo. A repetição das faces, por sua vez, não era informada aos participantes e estes inclusive reportaram não ter percebido que havia manipulação da probabilidade de repetição nos diferentes blocos. Os resultados deste experimento mostraram que, além da supressão do sinal BOLD com a repetição do estímulo na área do giro fusiforme associada com o processamento de informação de faces, essa supressão era aumentada nos blocos de tentativa em que havia maior probabilidade do estímulo ser repetido. Os autores sugerem que a expectativa criada sobre a repetição do estímulo é responsável por diminuir ainda mais o sinal BOLD após a repetição. Essa diminuição do sinal BOLD seria causada por um mecanismo pelo qual o sistema nervoso não precisaria passar informação proveniente da periferia a diante quando a previsão feita antes do estímulo ser apresentado fosse confirmada (Rao e Ballard 1999; Friston 2005). Porém, em outros estudos, assim como no presente experimento, este resultado não foi replicado (Kovács et al. 2013), sugerindo que este fenômeno talvez seja estímulo dependente. A ausência de modulação do sinal BOLD pelo efeito da expectativa no presente experimento, contudo, tem que ser considerada com cautela para interpretar como evidência de que o fenômeno de supressão pela expectativa é estímulo dependente. Isto se deve ao fato de que não verificamos o efeito de supressão por repetição, algo que foi verificado no estudo de Kovács et al. (2013).

Em resumo, os resultados do presente experimento não estão de acordo com as hipóteses estipuladas antes do estudo. Apesar de verificarmos que a velocidade do primeiro estímulo envia o comportamento para o segundo estímulo, não verificamos efeito de supressão do sinal BOLD pela repetição de velocidade ou pela expectativa de que a velocidade iria repetir nas áreas de integração visuomotora investigadas. Pelas limitações identificadas nos parágrafos anteriores, é difícil concluir que as regiões analisadas não são suscetíveis ao fenômeno de repetição do estímulo ou expectativa de

repetição. É pouco provável que hV5+ não seja suscetível ao efeito de supressão por repetição, dado que este é um fenômeno bastante robusto em áreas visuais (para revisão, ver Grill-Spector et al. 2006). Por sua vez, ainda é uma questão em aberto se este efeito pode ser identificado em áreas associativas e pré-motoras em tarefas de integração visuomotora. Em relação ao efeito de supressão pela expectativa, é importante que estudos futuros consigam primeiramente verificar efeito da expectativa no comportamento dos participantes para facilitar a interpretação dos resultados de RMf, algo que não foi possível no presente experimento.

6 EXPERIMENTO 4

6.1 Introdução

Percepção e ação são fortemente influenciadas por expectativa (e.g. Zago et al. 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Summerfield e Egner 2009; Marinovic et al. 2010; Summerfield e de Lange 2014). Em tarefas interceptativas, por exemplo, fornecer uma dica ou informar a probabilidade das características de deslocamento do alvo sobre a velocidade ou local em que o estímulo deverá ser rebatido enviesaria o erro temporal e espacial (de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Marinovic et al. 2010). O mecanismo pelo qual a expectativa é implementada e enviesaria o comportamento em tarefas de integração visuomotora, porém, ainda é uma questão em debate.

Uma possibilidade é que a expectativa module a atividade de neurônios nas áreas associadas com a tarefa (Bar 2004). Há evidência de que esse mecanismo *top-down* influencia o processamento da informação em áreas sensoriais em tarefas perceptivas (e.g. Todorovic et al. 2011; Kok et al. 2012a) e motoras em tarefas de tomada de decisão (e.g. de Lange et al. 2013; Pape e Siegel 2016). Especificamente em tarefas perceptivas, a principal proposta é que a expectativa prepara o conjunto de neurônios que receberá informação do ambiente. Quando a expectativa é confirmada, por sua vez, há redução no disparo dos neurônios (e.g. Summerfield et al. 2008; Alink et al. 2010; Egner et al. 2010). Contudo, quando a expectativa interage com atenção, há evidência de aumento na atividade cerebral nas regiões que processam o estímulo (Kok et al. 2012b; Jiang et al. 2013). Em tarefas de integração visuomotora em que a dica é fornecida antes de cada tentativa, não se sabe se a expectativa causaria aumento ou diminuição da atividade cerebral.

Além de afetar o viés da ação motora em tarefas de integração visuomotora, é possível que a expectativa influencie a precisão com que a informação é processada. Kok et al. (2012a), por exemplo, mostraram que a precisão com que a informação é codificada é maior para percepção de estímulos visuais quando a expectativa é confirmada do que quando é quebrada. Apesar de evidências de que o efeito da expectativa gera um viés no erro temporal em tarefas interceptativas (Zago et al. 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Marinovic et al. 2010), não há evidência de que a expectativa module a variabilidade da resposta, medida que está associada com a precisão com que a informação é percebida e as ações motoras planejadas.

Outra pergunta em aberto em relação a como a expectativa modula a percepção e ação é se o padrão de atividade da expectativa é similar ao padrão gerado pelo estímulo (King e Dehaene 2014; Myers et al. 2015) ou se a expectativa modula as regiões associadas com a tarefa usando um padrão distinto (Rao et al. 2012; Stokes 2015). Essa é uma pergunta em aberto tanto para estudos sobre percepção quanto estudos sobre integração visuomotora.

No presente experimento, investigamos quais os mecanismos cerebrais que permitem que a expectativa influencie o comportamento em tarefas de integração visuomotora. Pra isso, desenhamos um experimento relacionado ao evento em RMf em que manipulamos a expectativa dos participantes por meio de dicas sobre a velocidade do alvo em uma tarefa de *timing* coincidente. Usando tanto análises univariadas quanto multivariadas, investigamos quais áreas ao longo dos relês de processamento de informação em tarefa de integração visuomotora são afetadas pela expectativa e testamos a hipótese de que a expectativa, além de enviesar o comportamento (Figura 11), modula o sinal em áreas sensoriais, motoras e visuomotoras. Essa modulação, porém, pode ocorrer de duas maneiras: diminuindo (Figura 12A; Garrido et al. 2017; Summerfield et al. 2008; Egner et al. 2010) ou aumentando (Figura 12B; Kok et al. 2012b) o sinal BOLD quando a expectativa é confirmada. Outra hipótese que testamos é se a precisão da informação processada é maior quando a expectativa é confirmada em comparação com quando é quebrada (Figuras 11B e Figura 13B). Além disso, é possível que a expectativa module o sinal nas regiões de interesse antes da apresentação do estímulo (Figura 13A). Por último, investigamos se o padrão que representa a expectativa é similar ao usado para processar informação sensorial e motora.

Figura 11 – Hipóteses erro temporal e variável. A) Se a expectativa sobre a velocidade do alvo afeta o erro temporal dos participantes, é esperado que a dica para velocidade lenta (azul) enviesse os participantes a responderem mais atrasado e que a dica para a velocidade rápida (verde) enviesse os participantes a responderem mais adiantado. Também é esperado que a velocidade rápida leve a erro temporal médio maior que na velocidade lenta. B) De acordo com os resultados do experimento 2, velocidades mais rápidas levam a menor erro variável. Por sua vez, uma hipótese é que o erro seja menor quando a expectativa é válida do que quando é inválida. Por exemplo, espera-se que o erro variável seja menor para velocidade lenta quando há expectativa para a velocidade lenta em comparação com quando há expectativa para a velocidade rápida.

Figura 12 – Hipótese de como a expectativa pode modular a amplitude do sinal BOLD no período da tarefa. A) Expectativas válidas reduzem, enquanto inválidas aumentam o sinal BOLD (e.g. Summerfield et al. 2008). B) Expectativas válidas aumentam, enquanto inválidas reduzem o sinal BOLD (e.g. Kok et al. 2012b). Painéis superiores representam valores do pico da função resposta hemodinâmica e painéis inferiores representam a função resposta hemodinâmica completa.

Figura 13 – Hipóteses classificação multivariada. A) Uma hipótese é que a expectativa modula o padrão do sinal BOLD nas áreas visuais, motoras e visuomotora investigadas antes da apresentação do estímulo de maneira diferente para cada dica, possibilitando a decodificação deste padrão por análise multivariada. B) Se a expectativa válida aumenta a precisão com que o sinal que é representado nas áreas visuais, visuomotoras e motoras, uma hipótese é que o desempenho do classificador multivariado seja melhor quando a expectativa é válida do que neutra ou inválida.

6.2 Métodos

6.2.1 Participantes

Vinte e três adultos jovens e saudáveis da comunidade de estudantes da Universidade de Tübingen participaram deste experimento (15 mulheres; $25,48 \pm 3,92$ anos de idade, média $\pm$ desvio padrão). Desses vinte e três participantes, vinte também participaram do Experimento 2 desta tese. Todos os participantes declaram ser destros e foram avaliados pelo inventário de Edinburgo (Oldfield 1971) e possuíam visão normal ou corrigida para normal. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética do Center for Integrative Neuroscience da Universität Tübingen e do MaxPlanck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Alemanha. Cada participante recebeu €12,00/h para realizar o experimento (ANEXO C).

6.2.2 Estímulo e tarefa

Neste experimento, os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente em um desenho experimental de RMf relacionado à eventos em que manipulamos a

expectativa dos participantes sobre a velocidade do estímulo a cada tentativa. Em cada tentativa, os participantes recebiam uma dica (círculo com $0,5^\circ$ visuais de diâmetro) por 6 s informando sobre a possível velocidade do alvo na tentativa seguinte. Após o desaparecimento da dica, era iniciada a tentativa. O início da tentativa era marcado pelo aparecimento da zona de início (Uma letra “C” quadrada) do lado esquerdo da tela e da zona de interceptação (uma barra preta) do lado direito da tela, separados por 10° visuais. Junto com a zona de início e interceptação, o alvo ($0,5^\circ$ visuais) aparecia por 200 ms para avisar o participante que a tentativa iria começar. Após 400 ms, o alvo era apresentado novamente, agora se movendo da esquerda para a direita (Figura 14A). O participante precisava apertar o botão de uma caixa de resposta (frequência de aquisição de 1000 Hz) ao mesmo tempo que o alvo chegava na zona de interceptação. Após 500 ms da chegada do alvo à zona de interceptação, o alvo e as zonas de início e interceptação desapareciam.

A dica apresentada antes de cada tentativa informava se a velocidade do alvo seria lenta, rápida, ou uma dica neutra não-informativa que indicava que havia 50% de chance de a velocidade ser lenta ou rápida. Quando a dica informava a velocidade da próxima tentativa (i.e. lenta ou rápida), essa dica tinha 75% de chance de ser válida e 25% de chance ser inválida. Os participantes foram instruídos dessa possibilidade e que poderiam confiar na dica dado que na maioria das tentativas ela era válida. Essa manipulação serviu para avaliar a diferença de comportamento e processamento neural dos participantes em situações em que a expectativa é confirmada ou quebrada. Em metade do experimento, a dica era fornecida por meio de cores, sendo azul usada para indicar que a próxima tentativa teria velocidade lenta, amarelo para dica neutra, e verde para indicar que a próxima tentativa teria velocidade rápida. Na outra metade do experimento, a dica era fornecida por meio de letras, sendo “S” usada para indicar que a próxima tentativa teria velocidade lenta, “N” para dica neutra, e “F” para indicar que a próxima tentativa teria velocidade rápida (Figura 14B).

Em cada tentativa, a velocidade do alvo era sorteada aleatoriamente de um conjunto de velocidades lentas ($14,4^\circ/s$, $16^\circ/s$ ou $17^\circ/s$) ou rápidas ($25,2^\circ/s$, $28^\circ/s$ ou $30,8^\circ/s$). Foram escolhidas três velocidades por conjunto para evitar que os participantes automatizassem a resposta à tarefa e manter uma demanda atencional alta.

Durante todo o experimento, os participantes foram instruídos a fixar o olhar em uma cruz desenhada no centro da tela, posicionada um pouco abaixo da trajetória do alvo. Esta cruz foi apresentada ao longo de todo o experimento.

Figura 14 – Tarefa e desenho experimental. A) No início de cada tentativa, os participantes recebiam uma dica sobre a velocidade do alvo a ser interceptado. Após o desaparecimento da dica, a tentativa era iniciada pelo aparecimento da zona de início (letra “C” ao lado esquerdo da tela), da zona de interceptação (barra vertical ao lado direito da tela), e alvo (quadrado vermelho). Após ser apresentado por 200 ms, o alvo desaparecia por 400 ms e reaparecia movendo na direção da zona de interceptação. Os participantes precisavam apertar o botão ao mesmo tempo que o alvo atingia a zona de interceptação. B) As dicas foram apresentadas com dois tipos de dica: cor ou letra. Azul ou letra “S” indicavam velocidade lenta. Amarelo ou letra “N” indicavam que havia 50% de chance para ambas as velocidades. Verde ou letra “F” indicavam velocidade rápida. C) Em cada *run* foram apresentadas 12 tentativas para cada dica. As dicas lenta e rápida podiam ser válidas (75%) ou inválidas (25%).

6.2.3 Procedimentos experimentais

Em uma primeira sessão, os participantes apenas se familiarizaram com a tarefa e a praticaram. Foram apresentadas inicialmente 12 tentativas — 4 para cada dica (lenta, neutra, ou rápida — enquanto era explicada a associação entre os tipos de dica — cor ou letra — e a velocidade do alvo na tentativa seguinte. Na sequência, os participantes realizavam um bloco de tentativas para cada tipo de dica — cor ou letra — similar aos realizados na sessão de RMf (descritas a seguir)(Figura 14C).

Na sessão em que os participantes realizaram a tarefa no escâner, eles foram lembrados sobre a associação das dicas e velocidade do alvo antes do início do experimento da mesma maneira que na familiarização da primeira sessão. Durante esta

sessão, os participantes realizaram 6 *runs*. Cada *run* continha 12 tentativas para cada dica — lenta, neutra, ou rápida — e foram contrabalanceadas de forma que cada dica tinha a mesma probabilidade de ser precedida por todas as dicas apresentadas neste experimento (Brooks 2012). Para iniciar essa sequência de tentativas, uma tentativa extra era apresentada primeiro e esta foi descartada de todas as análises. Para as dicas lenta e rápida, em 9 (75%) tentativas a dica era válida e em 3 (25%) a dica era inválida. Para a dica neutra, em 6 tentativas a velocidade era lenta e nas outras 6 era rápida (Figura 14C). A ordem de apresentação do tipo de dica — cor ou letra — por *run* foi contrabalanceada entre os participantes. Cada *run* levava 6 min e 18 s para ser realizado.

Dentro do escâner, os participantes viam os estímulos por meio de um espelho que refletia a imagem projetada atrás da cabeça do participante em uma tela de acrílico (Projetor HP, Resolução da tela 1280 x 1024, 19° x 25° ângulo visual, 60Hz). As respostas comportamentais foram adquiridas por meio de uma caixa de botões compatível com ressonância magnética, com frequência de aquisição de 1000 Hz. Os estímulos, aquisição de dados comportamentais e sincronização com a ressonância magnética foram feitas por meio do pacote Psychophysics Toolbox (Brainard 1997; Kleiner et al. 2013) desenvolvido em linguagem MATLAB® (versão 7.13.0, MathWorks).

6.2.4 Localização de ROIs

A localização de ROIs para posterior análise foi feita na mesma sessão que a tarefa principal. Os participantes realizaram dois experimentos com técnica de RMf para identificar individualmente as regiões hV5+, bordas do sulco intraparietal (IPS), e córtex pré-motor dorsal (PMd), todas bilateralmente. Escolhemos essas ROIs por terem sido previamente associadas com tarefas de integração visuomotora (Experimento 1 desta tese; Indovina et al. 2005; Miller et al. 2008; Maffei et al. 2010).

6.2.5 Tarefa localizadora para identificar hV5+

A localização funcional da área hV5+ no hemisfério cerebral esquerdo e direito foi realizada apresentando estímulos em movimento no hemicampo visual direito (condição Movimento Direito) ou no hemicampo visual esquerdo (condição Movimento Esquerdo) dos participantes em comparação com imagens estáticas (condição Estática),

uma tarefa bastante utilizada na literatura para este propósito (Zeki et al. 1991; Huk et al. 2002; Zimmermann et al. 2011; Fischer et al. 2012). Nas três condições, os participantes realizaram uma tarefa para garantir que fixariam o olhar e teriam a mesma carga atencional em ambas as condições. Nesta tarefa, uma série de letras foi apresentada sequencialmente e os participantes apertavam um botão quando detectavam duas letras iguais em seguida. Um total de 26 caracteres foram apresentados aleatoriamente (1,6° visuais de altura, pretos) em um disco cinza (2° visuais de diâmetro, 72 cd/m²) no centro da tela. Na condição Estática, os participantes viam 1540 pontos brancos e pretos espalhados aleatoriamente pela tela (100% de contraste, com diâmetro entre 0,1° e 1,1° visuais) em um fundo cinza (densidade de pontos de 0,75 pontos/°², 90 cd/m²). Nas condições Movimento Esquerdo e Direito, os participantes viam em média 924 pontos brancos e pretos espalhados em um retângulo que ocupava a tela da borda superior à inferior, e da borda esquerda (ou direita) até 3/5 em direção ao centro da tela. Cada uma das condições foi apresentada 7 vezes em blocos de 12 s. No mesmo *run*, os participantes realizaram mais 4 condições experimentais, cada uma com duração de 12 s, mas estas não foram utilizadas para análise neste experimento e portanto não são descritas aqui. Todas as condições foram apresentadas de forma pseudo-aleatorizada, com a restrição de que cada condições tinha a mesma probabilidade de ser precedida por todas as outras condições (Brooks 2012). O *run* deste experimento durou 9 min e 48 s.

6.2.6 Tarefa localizadora para identificar PMd e IPS

Para localizar as área IPS e PMd bilateralmente, cada participante realizou a tarefa descrita no Experimento 1 desta tese com algumas mudanças. Antes de entrar no escâner, os participantes praticaram e se familiarizaram com a tarefa por 1 min e 20 s. Os participantes realizaram três condições em um experimento relacionado à eventos: condição Contato, Observação e Reação (Figura 1, Experimento 1). Na condição Contato, assim que a tentativa começava, um alvo quadrado e vermelho (0,5° visuais) aparecia na tela ao lado de uma das barras verticais, e começava a se mover na direção da barra oposta. Os participantes foram instruídos a apertar um botão com o polegar direito ao mesmo tempo em que o alvo atingisse a barra oposta ao final de sua trajetória. O tempo-para-contato de uma barra para a outra variou entre 370 ms e 833,33 ms (370, 416,66, 476,19, 555,55, 666,67, 833,33 ms). Por sua vez, na condição Observação, os

participantes tinham que prestar atenção no deslocamento do alvo, sem produzir resposta motora. Os possíveis valores de tempo-para-contato na condição Observação foram iguais aos da condição Contato. Por fim, na condição Reação, os participantes precisavam apertar um botão com o polegar direito o mais rápido possível após perceberem que o ponto de fixação tinha se transformado de um ponto maciço para um anel preto. O tempo para a transformação do ponto de fixação poderia ocorrer em intervalos de 370 ms a 833,33 ms (370, 416,66, 476,19, 555,55, 666,67, 833,33 ms) após o desaparecimento da palavra que indicava a condição experimental. Antes do início de cada tentativa, os participantes eram instruídos sobre qual tarefa seria realizada na sequência por meio de uma palavra escrita em inglês (*Intercept*, *Observe*, ou *React*) apresentada por 500 ms. Após o desaparecimento da instrução, duas barras verticais (3,5° visuais de altura e 0,33° visuais de largura) e o ponto de fixação (0,33° de diâmetro) eram apresentados. Ao final de cada tentativa, os obstáculos eram removidos da tela. O intervalo entre tentativas foi entre 3 e 5,5 s (incremento de 0,5 s), escolhidos aleatoriamente de uma distribuição uniforme.

A ordem de apresentação das condições foi pseudo-aleatorizada com a restrição de que cada condição tinha a mesma chance de ser precedida por todas as condições (Brooks 2012). Cada condição foi realizada 42 vezes, com 7 tentativas para cada tempo-para-contato ou tempo para mudança do ponto de fixação, que por sua vez foram apresentados aleatoriamente. A direção de movimento do estímulo nas condições Contato e Observação também foram apresentadas de forma aleatória, sendo que as tentativas com tempo-para-contato de 800, 555, e 416 foram apresentadas uma tentativa a mais com direção de movimento da esquerda para a direita, e as tentativas com tempo-para-contato de 666, 476 e 370 foram apresentadas uma tentativa a mais com direção de movimento da direita para a esquerda. Nenhum *feedback* foi fornecido aos participantes durante o experimento. O *run* deste experimento demorou 11 min e 30 s para ser completado.

6.2.7 Análise de dados comportamentais

No presente experimento, avaliamos o desempenho dos participantes por meio do erro temporal algébrico e o erro temporal variável. As análises foram realizadas usando rotinas computacionais customizadas em MATLAB® (Mathworks, versão 7.13.0), e a análise estatística foi feita no software R (versão 2.15.2). Erro temporal

algébrico (deste ponto em diante chamado apenas de erro temporal neste capítulo) é uma medida de viés calculada pela diferença entre o instante em que o participante apertou o botão de resposta e o instante em que o alvo atingiu o obstáculo no final da trajetória. Valores positivos de erro temporal indicam que os participantes atrasaram a resposta em relação ao tempo real de chegada do alvo, enquanto valores negativos indicam que os participantes adiantaram a resposta. Por sua vez, o erro temporal variável (deste ponto em diante chamado apenas de erro variável neste capítulo), é calculado pelo desvio padrão do erro temporal em uma série de tentativas. Esta medida indica a variabilidade de resposta dos participantes em determinada condição (Teixeira 2006).

Em cada *run* e para cada participante, os dados do erro temporal foram pré-processados de acordo com procedimentos prévios (Makin et al. 2008; Kwon e Knill 2013). Tentativas foram descartadas quando o valor absoluto do erro temporal era maior do que três desvios padrão do erro temporal em uma mesmo *run*. Em adição, foram excluídas respostas em que o participante apertou o botão 500 ms antes ou depois da chegada do alvo ao obstáculo (Tabela 6).

Tabela 6 – Porcentagem de tentativas excluídas para todos os participantes em cada *run*.

Tipo de dica	<i>Run</i>	% tentativas excluídas
Cor	1	3,57
Cor	2	2,38
Cor	3	1,11
Letra	1	1,43
Letra	2	2,54
Letra	3	1,51
Total	-	2,09

Para avaliar o efeito da expectativa gerado por cada dica, avaliamos o erro temporal e variável por meio de uma ANOVA de dois fatores [Dica (lenta x neutra x rápida) x Velocidade (lenta x rápida)] com medidas repetidas nos dois fatores. Os resultados significativos foram posteriormente avaliados por comparação aos pares com correção de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância adotado nos testes estatísticos para os dados comportamentais do presente experimento foi de 5%.

6.2.8 Aquisição de dados ressonância magnética

Os dados de ressonância magnética funcional foram adquiridos em um aparelho de 3-Tesla Prisma da Siemens (Siemens, Erlangen, Alemanha), usando uma bobina de 64 canais. As imagens foram adquiridas por meio de uma sequência gradiente eco-planar ponderada em T2* para obtermos o sinal BOLD, com uma sequência de aquisição de fatias acelerada (fator multi-banda 2) de maneira intercalada cobrindo o cérebro todo, com dimensões do *voxel* de 3 x 3 x 3 mm [TR = 1200 ms, TE = 30 ms, *flip angle* = 68°, FOV = 192 x 192 mm, espessura de fatia de 3 mm alinhada com as comissuras anterior e posterior, matriz de 64 x 64 *pixels*, e 36 fatias]. Foram colhidos 515 volumes na tarefa localizadora para identificar a área hV5+, 580 volumes na tarefa localizadora para identificar as áreas IPS e PMd, e 420 volumes em cada *run* do experimento principal. Os primeiros 8 volumes foram coletados na ausência de qualquer tarefa para permitir a estabilização do sinal da ressonância magnética e foram descartados para as análises posteriores. Uma imagem anatômica ponderada em T1 de alta resolução foi adquirida para cada participante (ADNI, 192 fatias, *voxel* de 1 x 1 x 1 mm, TR = 2000 ms, TE = 3,06 ms, FOV = 232 x 256 mm).

6.2.9 Pré-processamento de dados de RMf

O processamento de dados de RMf foi realizado usando a ferramenta FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) versão 6.00, parte do software FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Todo o procedimento de pré-processamento foi igual para o experimento principal e ambas as tarefas localizadoras. O registro das imagens funcionais na imagem anatômica ponderada em T1 e espaço padrão MNI152 (2 mm) foi feito com a ferramenta FLIRT (Jenkinson e Smith 2001; Jenkinson et al. 2002). A seguinte sequência de pré-processamento das imagens foi realizada: correção de movimento usando a ferramenta MCFLIRT (Jenkinson et al. 2002); correção temporal das fatias colhidas usando transição de fase de séries temporais de Fourier; remoção de tecido não-cerebral usando a ferramenta BET (Smith 2002); suavização espacial usando um filtro de núcleo Gaussiano de 5 mm da largura total na metade do máximo; normalização de intensidade da média geral no conjunto 4D dos dados por um único fator multiplicativo; filtro passa-alta temporal (método de mínimos quadrados com peso

gaussiano, com $\sigma = 64,0$ s para a tarefa localizadora da área hV5+ e experimento principal e $\sigma = 50,0$ s para a tarefa localizadora das áreas PMd e IPS). Análise estatística da série temporal foi realizada usando a ferramenta FILM com correção para auto-correlação local (Woolrich et al. 2001). Para as análises de classificação multivariada, os dados não foram filtrados espacialmente e as imagens foram registradas apenas na imagem anatômica ponderada em T1 do próprio participante.

6.2.10 Análise estatística de dados de RMf

6.2.10.1 Análise estatística da tarefa localizadora hV5+ e definição das ROIs.

A análise estatística foi implementada em ambas as tarefas localizadoras com uma abordagem univariada massiva usando GLM, modelando a resposta às condições experimentais em cada *voxel*.

A atividade em cada uma das três condições de interesse para localizar a área hV5+ — Movimento Esquerdo, Movimento Direito, e Estática — foram modeladas como blocos de atividade. O regressor para cada uma das condições foi modelado com uma função de caixa com 12 s de duração. Em seguida, cada regressor foi convoluído com uma função dupla-gama. Além dos regressores de interesse, foram incluídos os parâmetros de movimento da cabeça como regressores de não-interesse. Para identificar as área hV5+ esquerda e direita, o contraste entre os regressores de interesse [Movimento Direito > Estática e Movimento Esquerdo > Estática, respectivamente] foram avaliados por meio de um teste t para uma amostra e a estatística t transformada para Z. Os mapas gerados não foram corrigidos para múltiplas comparações. Optamos por não corrigir para múltiplas comparações e usar um limiar flexível pois o objetivo da tarefa localizadora era encontrar uma região restrita do córtex e aumentar a chance de identificar hV5+ bilateralmente em todos os participantes. Este procedimento foi adotado em estudos prévios (Summerfield et al. 2008; Kovács et al. 2013). Para tanto, a imagem dos contrastes [Movimento Direito > Estática] e [Movimento Esquerdo > Estática] eram abertas no programa de visualização FSLVIEW, mostrando inicialmente a imagem do mapa estatístico com limiar $Z > 2,33$ ($p < 0,01$) sobreposta à imagem anatômica ponderada em T1 do participante. Esse limiar foi modificado flexivelmente

até identificarmos a área hV5+ em torno do braço ascendente do sulco temporal inferior (Dumoulin et al. 2000) de ambos os hemisférios cerebrais (Tabela 7).

6.2.10.2 Análise estatística tarefa localizadora PMd e IPS e definição da ROI

A atividade em cada tentativa foi modelada como um evento único. O início da tentativa foi determinado como o primeiro instante após o desaparecimento da mensagem de aviso da condição experimental. O final da tentativa foi determinado de acordo com o tempo-para-contato ou tempo que demorava para a transformação do ponto de fixação. Cada evento foi convoluído por uma função dupla-gama que representa a função de resposta hemodinâmica. A convolução foi feita de maneira separada para cada condição experimental (Contato, Observação e Reação), criando três regressores distintos para o modelo linear geral. Contrastes individuais de interesse no nível do participante foram avaliados por meio de um teste t para uma amostra ([Contato > Observação] e [Contato > Reação]) e o mapa resultante com estatística t transformado para estatística Z. Em adição, foi realizada uma análise de conjunção (Nichols et al. 2005) entre os dois contrastes para verificar regiões com maior sinal BOLD na condição Contato do que em ambas as outras duas condições ao mesmo tempo. Assim como para identificar a área hV5+, os mapas estatísticos não foram corrigidos para múltiplas comparações. Para identificar as áreas PMd e IPS bilateralmente em cada participante, foi usado um critério anatômico e funcional. Primeiramente, a imagem da análise de conjunção era aberta no programa de visualização FSLVIEW, mostrando inicialmente a imagem do mapa estatístico com limiar $Z > 2,33$ ($p < 0,01$) sobreposta à imagem anatômica ponderada em T1 do participante. Esse limiar foi modificado flexivelmente até ser possível identificar um aglomerado de *voxels* em torno da intersecção entre o sulco frontal superior e o sulco pré-central, critério anatômico utilizado para identificar a área PMd em estudos prévios (Bestmann et al. 2005, 2008; Davare et al. 2006, 2015; Oshio et al. 2010; Moisa et al. 2012; Stadler et al. 2012; Wymbs e Grafton 2013; Parmigiani et al. 2015; Fujiyama et al. 2016), ou em região entre os lóbulos parietal superior e inferior, critério anatômico utilizado para identificar IPS. Caso não fosse encontrado nenhum aglomerado de *voxels* utilizando a imagem de conjunção nas regiões anatômicas especificadas, a imagem do

contraste da condição Contato em relação à atividade basal era usada (PMd: 9 de 18 participantes; IPS: 11 de 18 participantes) (Tabela 7).

Tabela 7 – Coordenadas MNI (média $\pm$ desvio padrão) do centro das ROIs identificadas com as tarefas localizadoras e de onde sinal BOLD foi extraído para análises univariada e multivariada.

ROI	Hemisfério	X	Y	Z
hV5+	E	-43,15 ($\pm$ 2,26)	-71,42 ($\pm$ 5,96)	9,05 ($\pm$ 3,99)
	D	46,94 ($\pm$ 4,20)	-66,42 ($\pm$ 3,42)	7,73 ($\pm$ 5,12)
IPS	E	-31,63 ($\pm$ 4,64)	-52,36 ($\pm$ 6,49)	51,42 ($\pm$ 4,36)
	D	32,36 ($\pm$ 6,29)	-49,47 ($\pm$ 6,23)	50,78 ($\pm$ 5,53)
PMd	E	-27,26 ($\pm$ 6,27)	-4,57 ($\pm$ 5,58)	52,68 ($\pm$ 5,46)
	D	28,68 ($\pm$ 6,24)	-2,105 ($\pm$ 8,34)	55,21 ($\pm$ 6,03)

Nota: D = Direita, E = Esquerda.

6.2.10.3 Análise univariada dos dados de RMf do experimento principal

6.2.10.3.1 Análise de ROIs

Primeiramente, a análise de dados de RMf foi feita nas ROIs definidas pelas tarefas localizadoras. Após definir essas ROIs, a série temporal do sinal BOLD de cada região foi extraída e os parâmetros da função resposta hemodinâmica (do inglês *hemodynamic response function* — HRF) para cada condição foram estimados por meio de um filtro de resposta impulsiva (do inglês *finite impulse response* — FIR). O início dos regressores do filtro FIR foram criados como o início dos períodos de dica e tarefa. Foram criados 9 regressores para modelar a HRF de 0 a 18 s, sendo 3 regressores para estimar a HRF do período da dica — lenta, neutra e rápida — e 6 regressores para estimar a HRF do período da tarefa — 3 dicas (lenta, neutra e rápida) x 2 velocidades (lenta x rápida).

Para avaliar se a dica altera a amplitude do sinal BOLD nas ROIs, avaliamos a média dos parâmetros estimados pelo filtro FIR de 3,6 s a 6 s após a apresentação da dica e testamos se havia diferença entre as dicas por meio de uma ANOVA de um fator com medidas repetidas.

Além do período da dica, avaliamos o efeito da expectativa sobre a velocidade do alvo nas ROIs durante o período da tarefa. Como as dicas lentas e rápidas podiam ser válidas ou inválidas, pudemos avaliar se a confirmação ou quebra da expectativa causa diferentes respostas na amplitude do sinal BOLD nas ROIs do sistema visual, visuomotor e motor. Para esta análise, aplicamos uma ANOVA de 2 fatores [Dica (Válida x Neutra x Inválida) x Velocidade (Lenta x Rápida)] com medidas repetidas nos dois fatores no valor estimado do pico da HRF. O valor do pico foi definido como o maior valor da HRF estimada pelo filtro FIR.

6.2.10.3.2 Análise univariada massiva

Apesar do principal foco de análises de RMf neste experimento ser nas ROIs em hV5+, IPS e PMd, também exploramos quais áreas potencialmente são afetadas pela expectativa sobre a velocidade do alvo em tarefa de integração visuomotora. Para isso, realizamos uma análise estatística univariada massiva usando GLM, modelando a resposta às condições experimentais em cada *voxel*. A atividade para cada uma das dicas e combinação de dica com velocidade foram modeladas como evento único. Para as dicas, o início e fim da resposta impulsiva do regressor foram definidos pelo início e duração da dica. Para as tentativas, o início foi definido como o instante em que o alvo começava a se mover da esquerda para a direita e o fim determinado pela duração do deslocamento do alvo. Cada evento foi convoluído por uma função dupla-gama que representa a função de resposta hemodinâmica. A convolução foi feita de maneira separada para cada condição experimental, gerando 9 regressores. Além dos regressores de interesse, foram incluídos os parâmetros de movimento da cabeça como regressores de não-interesse. Para avaliar se a expectativa criada pelas dicas altera o sinal BOLD em algumas regiões do cérebro além das nossas hipóteses iniciais, comparamos os regressores de cada dica com atividade basal, assim como comparamos o sinal BOLD entre as dicas. Para avaliar se diferentes regiões são afetadas pela confirmação ou quebra de expectativa, comparamos os regressores de tentativas válidas, neutras, e inválidas. Esse procedimento foi realizado para cada participante e em cada *run*. O resultado desta análise individual foi submetido à uma análise usando modelo de efeitos fixos para estimar a média de atividade para cada participante em cada um dos contrastes de interesse ao longo de todos os *runs*, forçando a variância para efeitos aleatórios para ser igual a zero usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed

Effects)(Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008). Essa média foi posteriormente submetida à uma análise com modelo de efeitos mistos usando FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) estágio 1 (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008). Os mapas estatísticos resultantes foram avaliados usando teste t para uma amostra. Imagens estatísticas Z (Gaussianizada T/F) foram limiarizadas usando aglomerados determinados por $Z > 2,3$ e o limiar significativo corrigido do aglomerado de $p = 0,05$ (Worsley 2001).

6.2.10.4 Análise de classificação multivariada

A análise de classificação multivariada foi realizada por meio de rotinas computacionais customizadas em MATLAB e com um classificador de Máquina de Suporte de Vetores (do inglês Support Vector Machine — SVM) do pacote *liblinear* (<https://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/liblinear/>). Após o pré-processamento dos dados de RMf descrito anteriormente, a série temporal dos dados foi extraída de cada uma das ROIs e, após a seleção temporal das janelas de interesse, os dados foram normalizados subtraindo a média e dividindo pelo desvio padrão dentro de cada *voxel*. Em todas as análises descritas a seguir, usamos o classificador SVM L2-perda L2-regularizado com parâmetro C otimizado por meio de validação cruzada nos dados de treino para cada participante, ROI, e em cada uma das análises descritas abaixo (valores entre 2^{-5} e 2^{15}).

Para avaliar se a expectativa modula o sinal BOLD no período da dica, treinamos e testamos o classificador em cada instante no tempo do instante em que a dica foi apresentada até 9,6 s após a apresentação da dica. Também treinamos e testamos o classificador na média da janela temporal de 3,6 s a 8,4 s após o início da apresentação da dica. O classificador foi treinado usando os dados dos *runs* de um tipo de dica — cor ou letra — e testado nos dados deixados de fora do treino. O desempenho do classificador foi estimado com a média da acurácia nos dois conjuntos de dados testados. A inferência estatística da acurácia do classificador foi realizada com testes de Wilcoxon em cada instante no tempo em relação à chance (33%). O valor de p foi corrigido para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni para o número de testes realizados ao longo da série temporal em cada ROI.

Para avaliar se a confirmação ou quebra da expectativa altera o desempenho do classificador durante o período da tarefa, treinamos e testamos o classificador no sinal

BOLD na média de uma janela temporal de 4,8 s a 7,2 s após o início do movimento do alvo. O objetivo deste classificador era classificar qual velocidade tinha sido apresentada — lenta ou rápida. Da mesma forma que no procedimento anterior, o treino e teste dos dados foram realizados em parcelas distintas dos dados, treinando com dados dos *runs* de um tipo de dica e testando nos dados restantes. Em cada *run*, haviam 36 tentativas para serem usadas. Dessas tentativas, 18 eram válidas, 12 neutras, e 6 inválidas. Como o classificador linear é enviesado para a condição com maior número de exemplos, os dados foram separados da seguinte maneira: 3 grupos de 6 tentativas podiam ser formados para as tentativas válidas e 2 para as tentativas neutras para balancear com o número de tentativas inválidas. Desses possíveis conjuntos, sorteamos aleatoriamente 10 conjuntos para as tentativas válidas e 15 para as tentativas neutras para obter uma estimativa estável da acurácia (10 conjuntos com 3 grupos e 15 conjuntos com 2 grupos, ou seja, 30 grupos de 6 tentativas). O conjunto de tentativas sorteados foi igual para todos os participantes. O valor final da acurácia de classificação foi estimado como a média da acurácia de classificação dos 30 grupos de dados selecionados. A inferência estatística da acurácia do classificador em cada condição — válida, neutra e inválida — foi realizada com testes de Wilcoxon em relação à chance (50%) para cada ROI.

Por último, testamos a hipótese de que o padrão do sinal BOLD gerado pela expectativa é similar ao padrão gerado pelo estímulo durante a tentativa. Para isso, treinamos o classificador no período da tarefa para diferenciar tentativas com velocidade lenta e rápida na média do sinal BOLD da janela de 4,8 s a 7,2 s após o início do movimento do alvo. O teste do classificador foi feito em cada instante no tempo do início até 9,6 s após a apresentação da dica. O treino foi realizado com os dados de todos os *runs*. Como a dica neutra é inespecífica, o valor da acurácia não faz sentido para esta condição. Para testar o classificador nesta condição, atribuímos aleatoriamente etiquetas para velocidade lenta em metade dos exemplos, e na outra metade etiquetas para velocidade rápida. O resultado do classificador nesta condição foi avaliado como a proporção de tentativas classificadas como velocidade lenta. A inferência estatística da acurácia do classificador foi realizada com testes de Wilcoxon em cada instante no tempo em relação à chance (50%). O valor de *p* foi corrigido para múltiplas comparações pelo método de Bonferroni para o número de testes realizados ao longo da série temporal em cada ROI.

6.3 Resultados

Como a expectativa influencia o comportamento em tarefas de integração visuomotora? No presente experimento, desmembramos essa pergunta geral em uma série de perguntas mais específicas, tentando elucidar quais regiões são afetadas pela expectativa sobre a velocidade do alvo em uma tarefa de *timing* coincidente, em que instante é possível evidenciar o efeito dessa expectativa, se a expectativa modula a precisão com que a informação é processada e se a expectativa forma um padrão de atividade BOLD similar ao gerado pelo processamento da informação sensorial e ação motora nas áreas específicas do córtex. Para respondermos essas perguntas, os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente em que a velocidade do alvo poderia lenta ou rápida. Antes de cada tentativa, os participantes recebiam uma dica sobre qual velocidade seria apresentada. Em dois terços das tentativas, a dica informava os participantes se a tentativa seria com velocidade lenta ou rápida. Dessas tentativas, havia 75% de chance da dica ser válida. No outro terço das tentativas, era apresentada uma dica neutra. Os participantes realizaram a tarefa em 6 *runs*, sendo que em metade dos *runs* a dica era apresentada usando diferentes cores e na outra metade foram usadas letras.

6.3.1 Resultados comportamentais

Dos 23 participantes que iniciaram o experimento, 3 foram excluídos para análise dos dados comportamentais e análises subsequentes dos dados de RMf. Os dados comportamentais de um dos participantes foram perdidos ou por problemas técnicos da caixa de resposta ou pelo participante ter dormido durante trechos do experimento. Outro participante apresentou erro temporal mais do que três vezes o desvio padrão do erro temporal do conjunto de participantes. Por fim, mais um participante foi excluído pois apresentou erro variável maior do que três vezes o erro variável do conjunto de participantes.

Para avaliar se a dica apresentada antes de cada tentativa influencia o comportamento dos participantes, analisamos os erros temporal (Figura 15A) e variável (Figura 16A) usando uma ANOVA de dois fatores [Dica (Lenta x Neutra x Rápida) x Velocidade (Lenta x Rápida)] com medidas repetidas nos dois fatores usando os dados de todos os *runs*. Esta análise mostrou evidência pequena do efeito da dica, mostrado

pelo resultado próximo de atingir valor significativo para o efeito principal Dica no erro temporal [$F(2,38) = 3,11$, $p = 0,0557$], mas longe de atingir resultado significativo para o erro variável [$F(2,38) = 1,28$, $p = 0,2896$]. Por sua vez, a ANOVA identificou efeito principal de Velocidade tanto para erro temporal [$F(1,19) = 22,40$, $p < 0,0001$] quanto variável [$F(1,19) = 93,82$, $p < 0,0001$]. Esse efeito foi causado por maior erro temporal e menor erro variável para velocidade do alvo rápida em comparação com lenta.

Para explorar o resultado perto de atingir nível significativo para o fator principal Dica, avaliamos os erros temporal e variável separando na análise as diferentes modalidades de dica usadas em cada *run* do experimento — Cor (Figuras 15B e 16B) ou Letra (Figuras 15C e 16C). Para isso, usamos a mesma ANOVA de medidas repetidas com dois fatores. Não houve resultado significativo para o fator principal Dica nos *runs* com dica Cor tanto para o erro temporal [$F(2,38) = 0,26$, $p = 0,7661$] quanto variável [$F(2,38) = 0,22$, $p = 0,7956$]. Por sua vez, a mesma análise do erro temporal para os *runs* com dica Letra mostraram efeito significativo para o fator principal Dica [$F(2,38) = 3,40$, $p = 0,0438$] devido a maior erro temporal nas tentativas que eram precedidas por dica Lenta em comparação com a dica Rápida. Não houve diferença significativa entre as dicas para o erro variável nos *runs* com dica Letra [$F(2,38) = 1,18$, $p = 0,3155$]. Assim como na análise realizada com todos os *runs*, houve maior erro temporal e menor erro variável quando a velocidade do alvo era rápida em comparação com lenta nos *runs* com dica Cor [erro temporal: $F(1,19) = 21,95$, $p = 0,0002$; erro variável: $F(1,19) = 47,47$, $p < 0,0001$] e Letra [erro temporal: $F(1,19) = 17,88$, $p = 0,0005$; erro variável: $F(1,19) = 37,23$, $p < 0,0001$].

Figura 15 – Erro temporal (ms) nas tentativas com dica lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde) nas tentativas com velocidade lenta ou rápida. Os valores foram analisados para A) todos os runs, B) para os runs com dica cor e C) para os runs com dica letra. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,05$; + $p = 0,0557$.

Figura 16 – Erro variável (ms) nas tentativas com dica lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde) nas tentativas com velocidade lenta ou rápida. Os valores foram analisados para A) todos os runs, B) para os runs com dica cor e C) para os runs com dica letra. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam valores médios para cada participante. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal velocidade: * $p < 0,0001$.

6.3.2 Resultados RMf Univariada

Além dos três participantes excluídos das análises comportamentais, excluímos mais dois participantes das análises subsequentes de RMf por apresentarem movimentação excessiva da cabeça durante o experimento (mais do que 5 picos maiores que 2 mm). Portanto, as análises que seguem foram feitas em dezoito participantes.

Quais regiões e em que instante do processamento de informação a expectativa influencia a integração visuomotora? Para respondermos essa pergunta, avaliamos

inicialmente três ROIs associadas previamente com a integração entre informação visual de movimento e ação motora sincronizatória (ver Experimento 1 desta tese). Estas áreas são hV5+, IPS e PMd. Estas regiões foram definidas usando tarefas independentes da tarefa principal (ver Métodos).

Primeiramente, avaliamos se a dica causa diferença na amplitude do sinal BOLD, estimada pela análise FIR, durante o período em que a dica é apresentada aos participantes (3,6 a 6 s após a dica ser apresentada). Uma ANOVA de um fator [Dica (Lenta, Neutra, Rápida)] com medidas repetidas não identificou diferença significativa na amplitude do sinal BOLD entre as dicas apresentadas em todas as ROIs [hV5+: $F(2,34) = 1,52$, $p = 0,2321$; IPS: $F(2,34) = 0,07$, $p = 0,9275$; PMd: $F(2,34) = 0,40$, $p = 0,6704$]. Ao avaliar o efeito da dica na amplitude do sinal BOLD apenas nos *runs* com a dica Cor, resultou em efeito significativo em hV5+ [$F(2, 34) = 3,86$, $p = 0,0307$] devido a maior amplitude do sinal BOLD quando a dica era Rápida em comparação com Neutra (diferença = 2,55), mas nenhum efeito significativo para IPS [$F(2,34) = 0,55$, $p = 0,557$] e PMd [$F(2,34) = 0,40$, $p = 0,2159$]. A mesma análise para os *runs* com dica Letra não mostrou efeito significativo em nenhuma das ROIs [hV5+: $F(2,34) = 0,94$, $p = 0,4005$; IPS: $F(2,34) = 0,83$, $p = 0,4428$; PMd: $F(2,34) = 0,65$, $p = 0,5238$].

Em uma análise univariada massiva avaliando o cérebro todo, verificamos que as dicas Lenta, Neutra e Rápida tiveram sinal BOLD maior que o nível basal em áreas semelhantes durante o período da dica (Figura 17). Entre as principais áreas, verificamos atividade em áreas associadas com integração visuomotora em ação interceptativa como PMd bilateral, área suplementar motora bilateral, hV5+ bilateral, IPS bilateral e lóbulo parietal superior bilateral. Além dessas regiões, também verificamos maior sinal BOLD na insula anterior bilateral, córtex motor primário esquerdo, área hV4 bilateral e tálamo bilateral.

Figura 17 – Regiões associadas com a apresentação das dicas A) lenta (azul), B) neutra (amarelo) e C) rápida (verde). Esquerda representa o lado esquerdo nos mapas (convenção neurológica). Mapas estatísticos criados com base nos regressores de cada dica corrigidos para múltiplas comparações no nível do aglomerado com $Z > 2,3$ e $p < 0,05$. Para as três dicas, os mapas estatísticos mostraram atividade nas áreas (imagens da esquerda para a direita e identificando as regiões de cima para baixo em cada imagem: 1) $z = -6$, giro temporal inferior (hV4 ou Complexo Lateral Occipital), tálamo (bilateral), insula anterior (bilateral); 2) $z = 5$, hV5+ (bilateral), tálamo (bilateral), insula anterior (bilateral); 3) $z = 54$, IPS/SPL (bilateral), PMd (bilateral), giro frontal superior/área motora suplementar (bilateral); 4) $y = -10$ e 5) $y = 10$, tálamo (bilateral) e giro frontal superior/giro do cíngulo (bilateral). Imagens médias de 18 participantes sobrepostas na imagem estrutural MNI 152 2 mm.

Para avaliar se e como a expectativa altera o sinal BOLD após o início da tarefa, selecionamos o pico da amplitude do sinal BOLD estimada pela análise FIR, buscando o maior valor em uma janela temporal entre 4,8 s a 7,2 s. Esses dados foram submetidos à uma ANOVA de 2 fatores [Dica (Válida x Neutra x Inválida) x Velocidade (Lenta x Rápida)] com medidas repetidas nos dois fatores. Os resultados dessa análise mostraram que em tentativas com dica Válida a amplitude do sinal BOLD foi maior que nas tentativas com dica Inválida em hV5+ e PMd, como evidenciado por efeito significativo

para o fator principal Dica [hV5+: $F(2,34) = 6,33$, $p = 0,0046$; $t(17) = 3,527$, $p = 0,0034$, diferença = 2,06; PMd: $F(2,34) = 4,88$, $p = 0,0136$; $t(17) = 3,06$, $p = 0,0114$, diferença = 1,56], mas não em IPS [$F(2,34) = 0,25$, $p = 0,7788$] (Figura 18). Em PMd, também houve efeito significativo para o fator principal Velocidade, com maior amplitude do sinal BOLD para as tentativas com velocidade lenta do que rápida ($F(1,17) = 4,49$, $p = 0,049$, diferença = 0,97). A interação Dica x Velocidade não foi significativa em nenhuma ROI, portanto mostramos a estimativa da HRF e amplitude do sinal BOLD agregada entre as duas velocidades do alvo.

Figura 18 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) em todos os *runs* nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,0001$.

Além de avaliar a amplitude do sinal BOLD com os dados de todos os *runs*, avaliamos se o efeito da dica verificado nos resultados comportamentais refletiu em

diferenças nos resultados da amplitude do sinal BOLD nos *runs* com dica Cor e Letra. Não houve diferença significativa para os *runs* com dica Cor em nenhuma das ROIs [hV5+: $F(2,34) = 1,34$, $p = 0,2733$; IPS: $F(2,34) = 0,23$, $p = 0,7954$; PMd: $F(2,34) = 1,17$, $p = 0,3214$] (Figura 19). Para os *runs* com dica Letra, esta análise mostrou efeito significativo para o fator principal Dica em hV5+ [$F(2,34) = 5,42$, $p = 0,0091$] e PMd [$F(2,34) = 4,29$, $p = 0,0218$], mas não em IPS [$F(2,34) = 0,70$, $p = 0,5013$]. Assim como para análise usando todos os *runs*, esse efeito significativo foi devido à uma maior amplitude do sinal BOLD nas tentativas com dica Válida em comparação com Inválida [hV5+: $t(17) = 3,27$, $p = 0,0067$, diferença = 2,55; PMd: $t(17) = 2,92$, $p = 0,0163$, diferença = 1,80] (Figura 20).

Figura 19 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) nos *runs* com dica cor nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média.

Figura 20 – Amplitude do sinal BOLD no período da tarefa para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho) nos *runs* com dica letra nas regiões A) hV5+, B) IPS e C) PMd. Painéis superiores representam a estimativa do pico da amplitude do sinal BOLD em cada uma das condições e painéis inferiores representam a estimativa média de todos os participantes pelo filtro FIR da HRF em cada uma das condições. Barras verticais nos painéis superiores representam desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante em cada condição. Barras verticais nos painéis inferiores representam o erro-padrão da média. Resultados da ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para o fator principal dica: * $p < 0,0001$.

Além da análise restrita nas ROIs, realizamos uma análise univariada massiva no período da tarefa para avaliar se outras regiões corticais e sub-corticais também são afetadas pelo efeito da expectativa em tarefa de integração visuomotora. Nesta análise, verificamos diferença apenas para o contraste das condições com expectativa inválida maior que válida (Figura 21). Esta análise identificou aglomerados de *voxels* com sinal BOLD maior na condição com expectativa inválida do que válida no lobo parietal inferior direito (giros supramarginal e angular), córtex pré-frontal dorsolateral direito, e área motora pré-suplementar e cíngulo anterior bilateral. Os mesmos resultados foram verificados avaliando os *runs* com dica Cor e Letra.

Figura 21 – Regiões associadas com a quebra de expectativa. Mapa estatístico criado com base no contraste dos regressores Inválida > Válida e corrigido para múltiplas comparações no nível do aglomerado com $Z > 2,3$ e $p < 0,05$. A) $y = -52$, lóbulo parietal inferior direito; B) $x = 49$, lóbulo parietal inferior direito e giro frontal médio/inferior direito; C) $z = 40$, lóbulo parietal inferior direito, giro frontal médio direito, giro frontal superior direito; e D) imagem tridimensional com os mesmos agrupamentos das partes A, B e C. Imagens médias de 18 participantes sobrepostas na imagem estrutural MNI 152 2 mm.

6.3.3 Resultados RMf Multivariada

Além de avaliarmos o efeito da expectativa na magnitude do sinal BOLD, avaliamos por meio de análise de classificação multivariada se a expectativa altera o conteúdo da informação processada nas regiões de interesse em diferentes instantes. As análises a seguir foram realizadas usando um algoritmo SVM L2-loss L2-regularizado.

Será que é possível decodificar o sinal da expectativa no período da dica nas ROIs? Para responder esse pergunta, treinamos e testamos o classificador no sinal médio da janela temporal entre 3,6 e 6 s (Figura 22, painel superior) e em cada instante de tempo no período da dica (Figura 22, painel inferior). A acurácia da classificação no período da dica não foi significativamente a cima da chance quando avaliada no sinal médio da janela temporal no final do período da dica [teste de Wilcoxon — hV5+: $W = 115$, $p = 0,1032$; IPS: $W = 114$, $p = 0,1113$; PMd: $W = 76$, $p = 0,6684$], nem quando avaliado ao longo da série temporal (todos os $p > 0,05$ após corrigir pelo método de Bonferroni para o número de testes realizados na série temporal).

Figura 22 – Classificação multivariada no período da dica nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde). Painel superior mostra o desempenho do classificador treinado e testado na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 s após a apresentação da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante. Painel inferior mostra o desempenho do classificador treinado e testado em cada instante de 0 s a 9,6 s após a apresentação da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média. Linha horizontal tracejada em ambos os painéis superior e inferior representam o desempenho do classificador no nível da chance (33%).

Para avaliar se a expectativa aumenta a precisão com que a informação é processada durante a realização da tarefa de integração visuomotora, treinamos e testamos o classificador no período da tarefa, verificando se as tentativas com expectativa válida possuem maior acurácia do que tentativas com expectativa neutras ou inválida para classificar tentativas com velocidade lenta ou rápida (Figura 23). Os resultados dessa análise não mostraram diferença significativa entre as diferentes condições de expectativa em nenhuma das regiões de interesse ($p > 0,05$).

Figura 23 – Classificação multivariada para avaliar o efeito da expectativa sobre a precisão da informação decodificada nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas válida (verde), neutra (cinza) e inválida (vermelho). Classificador treinado e testado para classificar a velocidade da tentativa atual (lenta ou rápida) na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 s após a apresentação do estímulo. Barras verticais representam o desvio padrão da média, círculos pretos representam a média de todos os participantes e círculos coloridos representam a média de cada participante. Linha horizontal tracejada representa o desempenho do classificador no nível da chance (50%).

Por fim, exploramos a possibilidade de que a expectativa sobre a velocidade do alvo que seria apresentado na tentativa subsequente geraria um padrão de atividade similar ao gerado pela apresentação do estímulo nas áreas visuais, motoras e visuomotoras. Para testar essa hipótese, treinamos o classificador em uma janela temporal no período da tarefa (3,6 s a 7,2 s) e verificamos se esse classificador generalizava a classificação testando em cada instante no período da dica (Figura 24). Esta análise não mostrou acurácia a cima da chance em nenhuma das regiões de interesse em nenhum dos instantes em que o classificador foi testado (todos os $p > 0,05$ após corrigir pelo método de Bonferroni para o número de testes realizados na série temporal).

Figura 24 – Generalização do padrão de atividade BOLD da informação sobre o estímulo para a expectativa sobre a velocidade do alvo nas áreas A) hV5+, B) IPS e C) PMd para as dicas lenta (azul), neutra (amarelo) e rápida (verde). O classificador foi treinado na média do sinal BOLD de 3,6 s a 7,2 após a apresentação do estímulo e testado em cada instante no período da dica. Barras verticais representam o desvio padrão da média. Linha horizontal tracejada representa o desempenho do classificador no nível da chance (50%).

6.4 Discussão

No presente experimento, procuramos entender como a expectativa sobre a velocidade do alvo em uma tarefa de integração visuomotora afeta o processamento de informação ao longo dos relês visual, visuomotor e motor do sistema nervoso antes e durante a realização da tarefa. Para isso, os participantes realizaram uma tarefa de *timing* coincidente em que recebiam uma dica informando a velocidade do alvo a cada tentativa. Dessa forma, manipulamos a expectativa dos participantes tentativa a tentativa. Os resultados comportamentais mostraram que os participantes criaram uma expectativa sobre a velocidade do alvo que enviesou o erro temporal quando a dica era fornecida por uma letra. Em paralelo com os resultados comportamentais, apenas nos *runs* com o tipo de dica letra houve maior sinal BOLD quando a expectativa era confirmada pela velocidade da tentativa. Por sua vez, não verificamos se a expectativa altera o padrão de informação antes do início da tentativa e se a expectativa aumenta a precisão com que a informação é processada por meio da análise de classificação multivariada. A seguir, estes resultados são discutidos em função das atuais propostas de como a expectativa afeta o comportamento e as limitações deste experimento que podem ter impedido verificarmos resultados na análise de classificação multivariada e que podem ser abordados em estudos futuros.

A expectativa sobre a velocidade do alvo modulou o sinal BOLD após a apresentação do estímulo em áreas visuais e motoras no presente experimento. Mais especificamente, quando a expectativa era válida, verificamos aumento no sinal BOLD nas áreas hV5+ e PMd. Este resultado dá suporte à proposta de que expectativa aumenta o sinal BOLD em áreas visuais quando é congruente com o estímulo apresentado. Por sua vez, este é o primeiro estudo que mostra que a expectativa modula áreas associadas com a preparação do movimento da mesma maneira que áreas visuais. Um conjunto de estudos prévios mostram que o sinal BOLD (e.g Summerfield et al. 2008; Alink et al. 2010; Egner et al. 2010) e eletromagnético (e.g Garrido et al. 2017; Todorovic et al. 2011; Todorovic e de Lange 2012) diminui quando o estímulo apresentado em tarefas perceptivas é congruente com a expectativa dos participantes. Contudo, tem sido proposto que quando a atenção e expectativa interagem, o efeito de supressão do sinal neural ou BOLD é revertido e expectativa válida aumenta a atividade neural (Kok et al. 2012b; Jiang et al. 2013). Apesar de no presente experimento não termos manipulado expectativa e atenção ortogonalmente, não podemos dissociar o efeito da dica fornecida como sendo exclusivamente associada com expectativa, dado que os participantes podem ter direcionado atenção para o estímulo a ser apresentado. Dessa forma, o aumento do sinal BOLD nas tentativas válidas indica que a expectativa modula o processamento de informação em áreas visuais e motoras associadas com a tarefa de integração visuomotora sendo realizada.

Ausência de efeito da manipulação da expectativa em IPS indica que esta área de integração visuomotora não é modulada pela expectativa de velocidade do alvo, assim como outras áreas de integração que não apareceram na análise de cérebro inteiro. Esta região do córtex parietal é uma forte candidata a ser a área homóloga VIP encontrada em macacos (ver Experimento 1 desta tese) e importante centro para integração entre informação visual de movimento e ação motora por possuir conexões com áreas associadas com o processamento de velocidade do movimento visual e áreas de planejamento motor (Maunsell e van Essen 1983; Colby et al. 1993; Luppino et al. 1999). De acordo com propostas recentes de como a expectativa afeta os diferentes relés de processamento de informação para percepção, a quebra de expectativa deveria fazer com que informação proveniente dos sistemas sensoriais fosse transmitida em diante para áreas de processamento superior (Rao e Ballard 1999; Friston 2005). Se esta área faz parte dessa hierarquia de processamento, e esta teoria estiver correta, deveríamos ter observado atividade nessa região modulada pela expectativa. Ausência de modulação

pela expectativa pode indicar que 1) a informação sobre a quebra de expectativa não é transmitida para todas as áreas que fazem parte da rede associada com a tarefa ou 2) áreas de integração visuomotora não são afetadas por modulação da expectativa. Essas possibilidades precisam ser testadas em estudos futuros.

Se a expectativa influencia o comportamento e modula o sinal BOLD em áreas visuais e motoras após a apresentação do estímulo, uma hipótese é que essa modulação ocorra antes do estímulo ser apresentado, ou seja, a influência é iniciada no período da dica. Neste experimento, não verificamos modulação da amplitude do sinal BOLD no período da dica nem diferenças no padrão multivariado de atividade. Estudos prévios em eletrofisiologia (Schlack e Albright 2007) e MEG/EEG (de Lange et al. 2013; Pape e Siegel 2016) mostram que a atividade em áreas visuais e motoras são moduladas pela expectativa antes do início da tentativa. A ausência de efeito da expectativa no sinal BOLD no presente experimento pode ter ocorrido por dois motivos. Em primeiro lugar, é possível que modificações causadas pela influência *top-down* da expectativa nas regiões investigadas aqui não gerem diferença significativa na flutuação do sinal BOLD, e que essa influência possa ser apenas verificada no período da tarefa (Cui et al. 2009). Outra possibilidade é que a modulação causada pela expectativa seja detectada somente por técnicas com resolução temporal maior. Em estudo recente, Kok et al. (2017) mostraram que o sinal em MEG no período que precede o estímulo está associado com a informação esperada, e que em alguns casos afeta a atividade neural apenas no instante em que o estímulo é esperado (Myers et al. 2015). Para sanar essa contradição, estudos futuros combinando registros de EEG e RMf podem identificar quais modulações causadas pela expectativa podem ser verificadas por sinais elétricos ou por meio do sinal BOLD.

Estudos prévios em integração visuomotora avaliaram somente o viés temporal ou espacial causado pela expectativa (e.g. Zago et al. 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Marinovic et al. 2010). Outro componente importante a ser avaliado neste tipo de tarefa é a variabilidade da resposta, que representa a incerteza sobre o estímulo sendo processado. No presente experimento, verificamos que a expectativa não modula a incerteza sobre a informação de velocidade, dado que não houve diferença no erro variável entre as dicas. Em estudo prévio em tarefa de percepção, Kok et al. (2012a) mostraram que, quando a expectativa é confirmada, há aumento na capacidade de decodificar a informação no padrão de atividade BOLD em áreas primárias do córtex visual. Esse resultado é interpretado como um aumento na precisão com que a

informação é codificada no sistema nervoso. Assim como para o erro variável, não identificamos diferença na decodificação de informação de velocidade no período da tarefa quando a expectativa é manipulada. Isto indica, em conjunto com o erro variável, que a expectativa sobre a velocidade do alvo em tarefa de integração visuomotora não altera a precisão da informação em áreas associadas com o processamento de informação de movimento e planejamento da ação motora. É importante ressaltar, porém, uma limitação para os resultados da análise de classificação sobre a precisão da informação. Além de não haver diferença entre as condições de expectativa, não verificamos classificação da velocidade do alvo a cima da chance em nenhuma dessas condições experimentais.

Um tópico de particular interesse nos últimos anos concerne a investigação dos padrões de atividade cerebral que representam cada etapa no processamento de informação de um estímulo (King e Dehaene 2014; Stokes 2015). Mais especificamente, estudos recentes mostram que a decodificação de informação em sinais com alta resolução temporal são altamente específicos ao instante no tempo. Por exemplo, Myers et al. (2015) mostraram em tarefa de tomada de decisão que a informação a ser comparada assume o mesmo padrão de atividade que o estímulo visual no instante em que a comparação deve ser realizada em um estudo de MEG combinado com EEG. Para verificar em que instante a modulação do sinal pela expectativa assume o mesmo padrão que o estímulo visual, treinamos o classificador multivariado no período da tarefa e testamos no período em que a dica é apresentada. Nesta análise, não verificamos acurácia de classificação a cima da chance em nenhum instante ao longo do período da dica. Estes resultados dão suporte à interpretação de que, pelo menos ao medir o sinal BOLD, informação da expectativa e do estímulo sensorial e planejamento motor são representados por padrões de atividade distintos. Em estudo recente, porém, Kok et al. (2017) mostraram que o sinal gerado pela expectativa de um estímulo de orientação evoca sinal eletromagnético com características similares à do estímulo percebido. Neste estudo, contudo, o padrão de atividade da expectativa só é verificado em um procedimento de subtração do desempenho do classificador entre as condições com expectativa válida e inválida, o que é uma evidência fraca de que o padrão de atividade gerado pela expectativa seja próximo do gerado pelo estímulo percebido. Portanto, nossos resultados não estão muito distantes dos obtidos na literatura. É possível que haja limitação do sinal BOLD para decodificar uma informação que pode

ser obtida apenas com resolução temporal alta ou que haja baixa sensibilidade do sinal para decodificar informação de velocidade.

É importante ressaltar limitações gerais deste experimento em relação aos resultados da classificação multivariada. Um dos principais motivos que pode ter levado à ausência de classificação a cima da chance em todas as análises multivariadas é o fato dos classificadores serem treinados — ou testados — nos dados de apenas um dos tipos de dica — cor ou letra. Esse desenho foi escolhido para evitar que qualquer resultado da classificação no período da dica fosse atribuído ao sinal relacionado à dica em si, e não à expectativa relacionada à velocidade. Como os resultados comportamentais mostraram que a dica cor não gerou o efeito da expectativa desejado, é possível que o padrão de atividade nas ROIs não contenha informação associada com expectativa nesses *runs*. A ausência de diferença na amplitude do sinal BOLD entre as condições de expectativa no período da tarefa para os *runs* com dica cor corroboram essa possibilidade. Portanto, os resultados de classificação do presente experimento devem ser interpretados com cautela.

Expectativa influencia o comportamento em tarefas de integração visuomotora (e.g. Zago et al. 2004; de Azevedo Neto e Teixeira 2009; Marinovic et al. 2010). Como essa influência ocorre, porém, continua uma questão em aberto. O presente experimento contribui para essa discussão mostrando que a expectativa sobre a velocidade de deslocamento de um alvo em tarefa de integração visuomotora modula o sinal BOLD em áreas visuais (hV5+) e motoras (PMd). Esses resultados indicam que a informação fornecida por uma dica influencia o processamento ao longo dos relês associados com a integração visuomotora e afeta apenas o viés e não a precisão com que a informação é processada.

7 CONCLUSÃO GERAL

Nesta tese, foram investigados em uma série de quatro experimentos os mecanismos cerebrais associados com integração visuomotora em ações interceptativas e como esses mecanismos são influenciados pelo passado recente e expectativa sobre a velocidade formada de maneira implícita ou explícita. Os resultados mostram que áreas de processamento de informação visual de movimento, de planejamento motor e associativas fazem parte da rede que integra informação visual de movimento e ação motora sincronizatória. Foi verificado também que ao aplicar TMS sobre as áreas de planejamento motor e processamento de informação visual de movimento diminui a influência que a velocidade da tentativa prévia tem sobre o comportamento na tentativa atual. Estes resultados sugerem que um mecanismo de memória de curto prazo implícito seja responsável por armazenar informação de uma tentativa para outra e que essa informação armazenada é fundida com informação da tentativa atual, enviesando o comportamento. Por fim, a expectativa sobre a velocidade do alvo aumentou o sinal BOLD tanto em áreas iniciais do processamento de informação visual como áreas do planejamento da ação motora. Em geral, estes resultados mostram a natureza distribuída do processamento de informação em tarefas de integração visuomotora dinâmica e como aspectos do contexto tem um peso forte e modulam essa integração.

8 REFERÊNCIAS

- Alink A, Schwiedrzik CM, Kohler A, Singer W, Muckli L. Stimulus predictability reduces responses in primary visual cortex. *J Neurosci*. 2010; 30(8):2960–6.
- Andersen RA. Neural mechanisms of visual motion perception in primates. *Neuron*. 1997; 18(6):865–72.
- Assmus A, Marshall JC, Noth J, Zilles K, Fink GR. Difficulty of perceptual spatiotemporal integration modulates the neural activity of left inferior parietal cortex. *Neuroscience*. 2005; 132(4):923–7.
- Assmus A, Marshall JC, Ritzl A, Noth J, Zilles K, Fink GR. Left inferior parietal cortex integrates time and space during collision judgments. *Neuroimage*. 2003; 20:S82–8.
- De Azevedo Neto RM, Teixeira LA. Control of interceptive actions is based on expectancy of time to target arrival. *Exp Brain Res*. 2009; 199(2):135–43.
- De Azevedo Neto RM, Teixeira LA. Intercepting moving targets: does memory from practice in a specific condition of target displacement affect movement timing? *Exp Brain Res*. 2011; 211(1):109–17.
- Barak O, Tsodyks M, Romo R. Neuronal population coding of parametric working memory. *J Neurosci*. 2010; 30(28):9424–30.
- Bar M. Visual objects in context. *Nat Rev*. 2004; 5(8):617–29.
- Battaglini L, Campana G, Casco C. Illusory speed is retained in memory during invisible motion. *i-Perception*. 2013; 4(3):180–91.
- Bays PM, Husain M. Dynamic shifts of limited working memory resources in human vision. *Science*. 2008;321(5890):851–4.
- Beauchamp MS, Cox RW, DeYoe EA. Graded effects of spatial and featural attention on human area MT and associated motion processing areas. *J Neurophysiol*. 1997;78(1):516–20.
- Beckers G, Homberg V. Cerebral visual motion blindness: transitory akinetopsia induced by transcranial magnetic stimulation of human area V5. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1992;249(1325):173–8.

- Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *NeuroImage*. 2003;20(2):1052–63.
- Bell AH, Summerfield C, Morin EL, Malecek NJ, Ungerleider LG. Encoding of stimulus probability in macaque inferior temporal cortex. *Curr Biol*. 2016;26(17):2280–90.
- Berniker M, Körding K. Bayesian approaches to sensory integration for motor control. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2011;2(4):419–28.
- Berniker M, Voss M, Körding K. Learning priors for Bayesian computations in the nervous system. *PloS One*. 2010;5(9):e12686.
- Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage*. 2005;28(1):22–9.
- Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Haggard P, Weiskopf N, et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb Cortex*. 2008;18(6):1281–91.
- Bichot NP, Schall JD. Effects of similarity and history on neural mechanisms of visual selection. *Nat Neurosci*. 1999;2(6):549–54.
- Bisley JW, Pasternak T. The multiple roles of visual cortical areas MT/MST in remembering the direction of visual motion. *Cereb Cortex*. 2000;10(11):1053–65.
- Bisley JW, Zaksas D, Droll JA, Pasternak T. Activity of neurons in cortical area MT during a memory for motion task. *J Neurophysiol*. 2004;91(1):286–300.
- Bisley JW, Zaksas D, Pasternak T. Microstimulation of cortical area MT affects performance on a visual working memory task. *J Neurophysiol*. 2001;85(1):187–96.
- Blake R, Cepeda NJ, Hiris E. Memory for visual motion. *J Exp Psychol*. 1997;23(2):353–69.
- Born RT, Bradley DC. Structure and function of visual area MT. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:157–89.
- Bosco G, Carrozzo M, Lacquaniti F. Contributions of the human temporoparietal junction and MT/V5+ to the timing of interception revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2008;28(46):12071–84.
- Brainard DH. The Psychophysics Toolbox. *Spat Vis*. 1997;10(4):433–6.

- Bridge H, Thomas O, Jbabdi S, Cowey A. Changes in connectivity after visual cortical brain damage underlie altered visual function. *Brain*. 2008;131(6):1433–44.
- Brooks JL. Counterbalancing for serial order carryover effects in experimental condition orders. *Psychol Methods*. 2012;17(4):600–14.
- Brouwer AM, Brenner E, Smeets JB. Perception of acceleration with short presentation times: can acceleration be used in interception? *Percept Psychophys*. 2002;64(7):1160–8.
- Brydges R, Dubrowski A. Collision error avoidance: influence of proportion congruency and sensorimotor memory on open-loop grasp control. *Exp Brain Res*. 2009;198(4):445–53.
- Bubic A, von Cramon DY, Schubotz RI. Prediction, cognition and the brain. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:25.
- Campana G, Cowey A, Casco C, Oudsen I, Walsh V. Left frontal eye field remembers “where” but not “what.” *Neuropsychologia*. 2007;45(10):2340–5.
- Campana G, Cowey A, Walsh V. Priming of Motion Direction and area V5/MT: a test of perceptual memory. *Cereb Cortex*. 2002;12(6):663–9.
- Cattaneo Z, Vecchi T, Pascual-Leone A, Silvanto J. Contrasting early visual cortical activation states causally involved in visual imagery and short-term memory. *Eur J Neurosci*. 2009;30(7):1393–400.
- Chalk M, Seitz AR, Seriès P. Rapidly learned stimulus expectations alter perception of motion. *J Vis*. 2010;10(8):1–18.
- Chawla D, Rees G, Friston KJ. The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nat Neurosci*. 1999;2(7):671–6.
- Chiau H-Y, Tseng P, Su J-H, Tzeng OJL, Hung DL, Muggleton NG, et al. Trial type probability modulates the cost of antisaccades. *J Neurophysiol*. 2011;106(2):515–26.
- Chouinard PA, Leonard G, Paus T. Role of the primary motor and dorsal premotor cortices in the anticipation of forces during object lifting. *J Neurosci*. 2005;25(9):2277–84.
- Christophel TB, Haynes J-D. Decoding complex flow-field patterns in visual working memory. *Neuroimage*. 2014;91:43–51.

- Christophel TB, Hebart MN, Haynes J-D. Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *J Neurosci*. 2012;32(38):12983–9.
- Christophel TB, Klink PC, Spitzer B, Roelfsema PR, Haynes J-D. The distributed nature of working memory. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(2):111–24.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME. Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J Neurophysiol*. 1993;69(3):902–14.
- Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*. 1998;21(4):761–73.
- Cotti J, Rohenkohl G, Stokes M, Nobre AC, Coull JT. Functionally dissociating temporal and motor components of response preparation in left intraparietal sulcus. *Neuroimage*. 2011;54(2):1221–30.
- Coull J, Nobre A. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18(2):137–44.
- Coull JT, Nobre AC. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci*. 1998;18(18):7426–35.
- Coull JT, Vidal F, Goulon, C, Nazarian B, Craig C. Using time-to-contact information to assess potential collision modulates both visual and temporal prediction networks. *Front Hum Neurosci*. 2008; 2:10.
- Coull JT, Vidal F, Nazarian B, Macar F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*. 2004;303(5663):1506–8.
- Cui X, Stetson C, Montague PR, Eagleman DM. Ready...Go: Amplitude of the fMRI signal encodes expectation of cue arrival time. *PLoS Biol*. 2009 Aug 4;7(8):e1000167.
- Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM, Tootell RB. Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J Neurophysiol*. 1998;80(5):2657–70.
- Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A. The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia*. 2006;44(13):2668–84.

- Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*. 2003;7(9):415–23.
- Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J-L, Olivier E. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J Neurosci*. 2006;22;26(8):2260–8.
- Davare M, Zénon A, Desmurget M, Olivier E. Dissociable contribution of the parietal and frontal cortex to coding movement direction and amplitude. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:241.
- Davranche K, Nazarian B, Vidal F, Coull J. Orienting attention in time activates left intraparietal sulcus for both perceptual and motor task goals. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(11):3318–30.
- Day BL, Lyon IN. Voluntary modification of automatic arm movements evoked by motion of a visual target. *Exp Brain Res*. 2000;130(2):159–68.
- Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST. Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat Neurosci*. 1999;2(6):563–7.
- D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol*. 2015;66(1):115–42.
- Dessing JC, Bullock D, Peper CL, Beek PJ. Prospective control of manual interceptive actions: comparative simulations of extant and new model constructs. *Neural Netw*. 2002;15(2):163–79.
- Dessing JC, Peper CL, Bullock D, Beek PJ. How position, velocity, and temporal information combine in the prospective control of catching: data and model. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(4):668–86.
- Dessing JC, Vesia M, Crawford JD. The role of areas MT+/V5 and SPOC in spatial and temporal control of manual interception: an rTMS study. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:15.
- Donner TH, Siegel M, Fries P, Engel AK. Buildup of choice-predictive activity in human motor cortex during perceptual decision making. *Curr Biol*. 2009 29;19(18):1581–5.

- Dorris MC, Pare M, Munoz DP. Immediate neural plasticity shapes motor performance. *J Neurosci*. 2000;20(1):1–5.
- Dumoulin SO, Bittar RG, Kabani NJ, Baker CL, Goualher GL, Pike GB, et al. A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning. *Cereb Cortex*. 2000;10(5):454–63.
- Egner T, Monti JM, Summerfield C. Expectation and surprise determine neural population responses in the ventral visual stream. *J Neurosci*. 2010;30(49):16601–8.
- Emrich SM, Riggall AC, LaRocque JJ, Postle BR. Distributed patterns of activity in sensory cortex reflect the precision of multiple items maintained in visual short-term memory. *J Neurosci*. 2013;33(15):6516–23.
- Ester EF, Anderson DE, Serences JT, Awh E. A neural measure of precision in visual working memory. *J Cogn Neurosci*. 2013;25(5):754–61.
- Ester EF, Sprague TC, Serences JT. Parietal and frontal cortex encode stimulus-specific mnemonic representations during visual working memory. *Neuron*. 2015;87(4):893–905.
- Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM. Noise in the nervous system. *Nat Rev*. 2008;9(4):292–303.
- Fecteau JH, Munoz DP. Exploring the consequences of the previous trial. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Jun;4(6):435–43.
- Fernandes HL, Stevenson IH, Vilares I, Körding KP. The generalization of prior uncertainty during reaching. *J Neurosci*. 2014;34(34):11470–84.
- Fiebig F, Lansner A. A spiking working memory model based on hebbian short-term potentiation. *J Neurosci*. 2017;37(1):83–96.
- Field DT, Wann JP. Perceiving time to collision activates the sensorimotor cortex. *Curr Biol*. 2005;15(5):453–8.
- Filimon F, Nelson JD, Huang R-S, Sereno MI. Multiple parietal reach regions in humans: cortical representations for visual and proprioceptive feedback during on-line reaching. *J Neurosci*. 2009;29(9):2961–71.
- Fischer E, Bühlhoff HH, Logothetis NK, Bartels A. Human areas V3A and V6 compensate for self-induced planar visual motion. *Neuron*. 2012;73(6):1228–40.

- Franklin DW, Wolpert DM. Computational mechanisms of sensorimotor control. *Neuron*. 2011;72(3):425–42.
- Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2005;360(1456):815–36.
- Fujiyama H, Van Soom J, Rens G, Cuypers K, Heise K-F, Levin O, et al. Performing two different actions simultaneously: The critical role of interhemispheric interactions during the preparation of bimanual movement. *Cortex*. 2016;77:141–54.
- Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. *Science*. 1971;173(3997):652–4.
- Gallivan JP, McLean DA, Valyear KF, Pettypiece CE, Culham JC. Decoding action intentions from preparatory brain activity in human parieto-frontal networks. *J Neurosci*. 2011;31(26):9599–610.
- De Gardelle V, Stokes M, Johnen VM, Wyart V, Summerfield C. Overlapping multivoxel patterns for two levels of visual expectation. *Front Hum Neurosci*. 2013a;7:158.
- De Gardelle V, Waszczuk M, Egner T, Summerfield C. Concurrent repetition enhancement and suppression responses in extrastriate visual cortex. *Cereb Cortex*. 2013b;23(9):2235–44.
- Garrido MI, Rowe EG, Halász V, Mattingley JB. Bayesian mapping reveals that attention boosts neural responses to predicted and unpredicted stimuli. *Cereb Cortex*. 2017;1–12.
- Genç E, Bergmann J, Singer W, Kohler A. Interhemispheric connections shape subjective experience of bistable motion. *Curr Biol*. 2011;21(17):1494–9.
- Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim Y-H, Meyer JR, et al. A large-scale distributed network for covert spatial attention. *Brain*. 1999;122(6):1093–106.
- Golomb JD, Kanwisher N. Retinotopic memory is more precise than spatiotopic memory. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(5):1796–801.
- Gotts SJ, Chow CC, Martin A. Repetition priming and repetition suppression: Multiple mechanisms in need of testing. *Cogn Neurosci*. 2012;3(3-4):250–9.

- De Graaf TA, Sack AT. Null results in TMS: From absence of evidence to evidence of absence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):871–7.
- Gray R. Behavior of college baseball players in a virtual batting task. *J Exp Psychol*. 2002a;28(5):1131–48.
- Gray R. “Markov at the bat”: a model of cognitive processing in baseball batters. *Psychol Sci*. 2002b;13(6):542–7.
- Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage*. 2004;23(4):1494–506.
- Grill-Spector K, Henson R, Martin A. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(1):14–23.
- Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, Avidan G, Itzhak Y, Malach R. Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex. *Neuron*. 1999;24(1):187–203.
- Guttenberg TP, Petridou N, Dumoulin SO, Harvey BM, Aarnoutse EJ, Kenemans JL, et al. Action preparation shapes processing in early visual cortex. *J Neurosci*. 2015;35(16):6472–80.
- Harrison SA, Tong F. Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*. 2009;458(7238):632–5.
- Haynes J-D. A Primer on pattern-based approaches to fMRI: principles, pitfalls, and perspectives. *Neuron*. 2015;87(2):257–70.
- Heinen SJ, Badler JB, Ting W. Timing and velocity randomization similarly affect anticipatory pursuit. *J Vis*. 2005;5(6):1–1.
- De Hemptinne C, Barnes GR, Missal M. Influence of previous target motion on anticipatory pursuit deceleration. *Exp Brain Res*. 2010;207(3-4):173–84.
- Henson RNA. Neuroimaging studies of priming. *Prog Neurobiol*. 2003;70(1):53–81.
- Hesselmann G, Kell CA, Kleinschmidt A. Ongoing activity fluctuations in hMT+ bias the perception of coherent visual motion. *J Neurosci*. 2008;28(53):14481–5.
- Huk AC, Dougherty RF, Heeger DJ. Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *J Neurosci*. 2002;22(16):7195–205.

- Huk AC, Heeger DJ. Task-related modulation of visual cortex. *J Neurophysiol.* 2000;83(6):3525–36.
- Ilg UJ, Schumann S. Primate area MST-l is involved in the generation of goal-directed eye and hand movements. *J Neurophysiol.* 2007;97(1):761–71.
- Indovina I, Maffei V, Bosco G, Zago M, Macaluso E, Lacquaniti F. Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science.* 2005;308(5720):416–9.
- Jarrett CB, Barnes G. Volitional scaling of anticipatory ocular pursuit velocity using precues. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2002;14(3):383–8.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage.* 2002;17(2):825–41.
- Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal.* 2001;5(2):143–56.
- Jerde TA, Merriam EP, Riggall AC, Hedges JH, Curtis CE. Prioritized maps of space in human frontoparietal cortex. *J Neurosci.* 2012;32(48):17382–90.
- Jiang J, Summerfield C, Egner T. Attention sharpens the distinction between expected and unexpected percepts in the visual brain. *J Neurosci.* 2013;33(47):18438–47.
- Jiang J, Summerfield C, Egner T. Visual prediction error spreads across object features in human visual cortex. *J Neurosci.* 2016;36(50):12746–63.
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex.* 1996;6(2):102–19.
- Kamitani Y, Tong F. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):679–85.
- Katsumata H, Russell DM. Prospective versus predictive control in timing of hitting a falling ball. *Exp Brain Res.* 2011;216(4):499–514.
- King J-R, Dehaene S. Characterizing the dynamics of mental representations: the temporal generalization method. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(4):203–10.

- Kleiner M, Brainard DH, Pelli D. What's new in Psychtoolbox-3? *Percept 36 ECVF Abstr Suppl.* 2013;
- Knill DC, Pouget A. The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends Neurosci.* 2004;27(12):712–9.
- Knösche TR, Anwender A, Liptrot M, Dyrby TB. Validation of tractography: Comparison with manganese tracing. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(10):4116–34.
- Kok P, Jehee JFM, de Lange FP. Less is more: expectation sharpens representations in the primary visual cortex. *Neuron.* 2012a;75(2):265–70.
- Kok P, Mostert P, Lange FPD. Prior expectations induce pre-stimulus sensory templates. *bioRxiv.* 2017;119073.
- Kok P, Rahnev D, Jehee JFM, Lau HC, Lange D, P F. Attention reverses the effect of prediction in silencing sensory signals. *Cereb Cortex.* 2012b;22(9):2197–206.
- Körding KP. Bayesian statistics: relevant for the brain? *Curr Opin Neurobiol.* 2014;25:130–3.
- Körding KP, Wolpert DM. Bayesian integration in sensorimotor learning. *Nature.* 2004;427(6971):244–7.
- Körding KP, Wolpert DM. Bayesian decision theory in sensorimotor control. *Trends Cogn Sci.* 2006;10(7):319–26.
- Kovács G, Kaiser D, Kaliukhovich DA, Vidnyánszky Z, Vogels R. Repetition probability does not affect fMRI repetition suppression for objects. *J Neurosci.* 2013;33(23):9805–12.
- Kowler E, Martins AJ, Pavel M. The effect of expectations on slow oculomotor control-IV. Anticipatory smooth eye movements depend on prior target motions. *Vision Res.* 1984;24(3):197–210.
- Kristjánsson Á, Campana G. Where perception meets memory: A review of repetition priming in visual search tasks. *Atten Percept Psychophys.* 2010;72(1):5–18.
- Kwon O-S, Knill DC. The brain uses adaptive internal models of scene statistics for sensorimotor estimation and planning. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(11):E1064–73.
- Land MF, McLeod P. From eye movements to actions: how batsmen hit the ball. *Nat Neurosci.* 2000;3(12):1340–5.

De Lange FP, Rahnev DA, Donner TH, Lau H. Prestimulus oscillatory activity over motor cortex reflects perceptual expectations. *J Neurosci*. 2013;33(4):1400–10.

Lappe M. Building blocks for time-to-contact estimation by the brain. In: Savelsburgh HH and GJP, editor. *Advances in Psychology*. North-Holland; 2004. p. 39–52. (Time-to-Contact; vol. 135).

LaRocque JJ, Lewis-Peacock JA, Drysdale AT, Oberauer K, Postle BR. Decoding attended information in short-term memory: an EEG study. *J Cogn Neurosci*. 2013;25(1):127–42.

LaRocque JJ, Lewis-Peacock JA, Postle BR. Multiple neural states of representation in short-term memory? It's a matter of attention. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:5.

LaRocque JJ, Riggall AC, Emrich SM, Postle BR. Within-category decoding of information in different attentional states in short-term memory. *Cereb Cortex*. 2016;1–10.

Larsson J, Smith AT. fMRI repetition suppression: neuronal adaptation or stimulus expectation? *Cereb Cortex*. 2012;22(3):567–76.

Lee DN, Georgopoulos AP, Clark MJ, Craig CM, Port NL. Guiding contact by coupling the taus of gaps. *Exp Brain Res*. 2001;139(2):151–9.

Lee S-H, Baker CI. Multi-voxel decoding and the topography of maintained information during visual working memory. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:2.

Lewis-Peacock JA, Drysdale AT, Oberauer K, Postle BR. Neural evidence for a distinction between short-term memory and the focus of attention. *J Cogn Neurosci*. 2012;24(1):61–79.

Lingnau A, Ashida H, Wall MB, Smith AT. Speed encoding in human visual cortex revealed by fMRI adaptation. *J Vis*. 2009;9(13):3.1–14.

Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008;453(7197):869–78.

Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*. 2004;66(1):735–69.

Luca MD, Rhodes D. Optimal perceived timing: integrating sensory information with dynamically updated expectations. *Sci Rep*. 2016;6:28563.

- Lukos JR, Choi JY, Santello M. Grasping uncertainty: effects of sensorimotor memories on high-level planning of dexterous manipulation. *J Neurophysiol.* 2013;109(12):2937–46.
- Lundqvist M, Rose J, Herman P, Brincat SL, Buschman TJ, Miller EK. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron.* 2016;90(1):152–64.
- Luppino G, Murata A, Govoni P, Matelli M. Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp Brain Res.* 1999;128(1-2):181–7.
- De Lussanet MH, Smeets JB, Brenner E. The effect of expectations on hitting moving targets: influence of the preceding target's speed. *Exp Brain Res.* 2001;137(2):246–8.
- De Lussanet MH, Smeets JB, Brenner E. The relation between task history and movement strategy. *Behav Brain Res.* 2002;129(1-2):51–9.
- Mackey WE, Devinsky O, Doyle WK, Golfinos JG, Curtis CE. Human parietal cortex lesions impact the precision of spatial working memory. *J Neurophysiol.* 2016;116(3):1049–54.
- Maffei V, Macaluso E, Indovina I, Orban G, Lacquaniti F. Processing of targets in smooth or apparent motion along the vertical in the human brain: an fMRI study. *J Neurophysiol.* 2010;103(1):360–70.
- Magnussen S. Low-level memory processes in vision. *Trends Neurosci.* 2000;23(6):247–51.
- Magnussen S, Greenlee MW. Retention and disruption of motion information in visual short-term memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1992;18(1):151.
- Magnussen S, Greenlee MW, Asplund R, Dyrnes S. Stimulus-specific mechanisms of visual short-term memory. *Vision Res.* 1991;31(7-8):1213–9.
- Makin ADJ, Poliakoff E, Chen J, Stewart AJ. The effect of previously viewed velocities on motion extrapolation. *Vision Res.* 2008;48(18):1884–93.
- Makin ADJ, Stewart AJ, Poliakoff E. Typical object velocity influences motion extrapolation. *Exp Brain Res.* 2009;193(1):137–42.
- Marinovic W, Arnold DH. Separable temporal metrics for time perception and anticipatory actions. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2012;279(1730):854–9.

Marinovic W, Plooy AM, Tresilian JR. The effect of priming on interceptive actions. *Acta Psychol (Amst)*. 2010;135(1):30–7.

Marinovic W, Reid CS, Plooy AM, Riek S, Tresilian JR. Corticospinal excitability during preparation for an anticipatory action is modulated by the availability of visual information. *J Neurophysiol*. 2011;105(3):1122–9.

Martinez-Trujillo JC, Treue S. Feature-based attention increases the selectivity of population responses in primate visual cortex. *Curr Biol*. 2004;14(9):744–51.

Maunsell JH, Van Essen DC. Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol*. 1983;49(5):1127–47.

Maunsell JH, van Essen DC. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci*. 1983;3(12):2563–86.

Maunsell JH, Newsome WT. Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:363–401.

McIntyre J, Zago M, Berthoz A, Lacquaniti F. Does the brain model Newton's laws? *Nat Neurosci*. 2001;4(7):693–4.

McKeefry DJ, Burton MP, Vakrou C. Speed selectivity in visual short term memory for motion. *Vision Res*. 2007;47(18):2418–25.

Mendoza-Halliday D, Torres S, Martinez-Trujillo JC. Sharp emergence of feature-selective sustained activity along the dorsal visual pathway. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1255–62.

Merchant H, Battaglia-Mayer A, Georgopoulos AP. Neural responses during interception of real and apparent circularly moving stimuli in motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex*. 2004;14(3):314–31.

Merchant H, Georgopoulos AP. Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol*. 2006;95(1):1–13.

Meyer DE, Abrams RA, Kornblum S, Wright CE, Smith JE. Optimality in human motor performance: ideal control of rapid aimed movements. *Psychol Rev*. 1988;95(3):340–70.

- Miller EK, Erickson CA, Desimone R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci*. 1996;16(16):5154–67.
- Miller EK, Li L, Desimone R. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. *Science*. 1991;254(5036):1377–9.
- Miller EK, Li L, Desimone R. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neurosci*. 1993;13(4):1460–78.
- Miller WL, Maffei V, Bosco G, Iosa M, Zago M, Macaluso E, et al. Vestibular nuclei and cerebellum put visual gravitational motion in context. *J Neurophysiol*. 2008;99(4):1969–82.
- Milner AD, Goodale MA. *The visual brain in action*. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Miyazaki M, Nozaki D, Nakajima Y. Testing Bayesian models of human coincidence timing. *J Neurophysiol*. 2005;94(1):395–9.
- Moisa M, Siebner HR, Pohmann R, Thielscher A. Uncovering a context-specific connectional fingerprint of human dorsal premotor cortex. *J Neurosci*. 2012;32(21):7244–52.
- Mongillo G, Barak O, Tsodyks M. Synaptic theory of working memory. *Science*. 2008;319(5869):1543–6.
- Myers NE, Rohenkohl G, Wyart V, Woolrich MW, Nobre AC, Stokes MG. Testing sensory evidence against mnemonic templates. *eLife*. 2015;4:e09000.
- Nagel M, Sprenger A, Hohagen F, Binkofski F, Lencer R. Cortical mechanisms of retinal and extraretinal smooth pursuit eye movements to different target velocities. *NeuroImage*. 2008;41(2):483–92.
- Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline J-B. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage*. 2005;25(3):653–60.
- Nijhawan R, Kirschfeld K. Analogous mechanisms compensate for neural delays in the sensory and the motor pathways: evidence from motor flash-lag. *Curr Biol*. 2003;13(9):749–53.
- Nobre AC. Orienting attention to instants in time. *Neuropsychologia*. 2001;39(12):1317–28.

- O'Craven KM, Rosen BR, Kwong KK, Treisman A, Savoy RL. Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT–MST. *Neuron*. 1997;18(4):591–8.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97–113.
- Olivers CNL, Peters J, Houtkamp R, Roelfsema PR. Different states in visual working memory: when it guides attention and when it does not. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(7):327–34.
- Olson IR, Gatenby JC, Leung H-C, Skudlarski P, Gore JC. Neuronal representation of occluded objects in the human brain. *Neuropsychologia*. 2004;42(1):95–104.
- Ong WS, Hooshvar N, Zhang M, Bisley JW. Psychophysical evidence for spatiotopic processing in area MT in a short-term memory for motion task. *J Neurophysiol*. 2009;102(4):2435–40.
- Orban GA, Claeys K, Nelissen K, Smans R, Sunaert S, Todd JT, et al. Mapping the parietal cortex of human and non-human primates. *Neuropsychologia*. 2006;44(13):2647–67.
- Orban GA, Van Essen D, Vanduffel W. Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(7):315–24.
- Orban GA, Fize D, Peuskens H, Denys K, Nelissen K, Sunaert S, et al. Similarities and differences in motion processing between the human and macaque brain: evidence from fMRI. *Neuropsychologia*. 2003;41(13):1757–68.
- O'Reilly JX, Mesulam MM, Nobre AC. The cerebellum predicts the timing of perceptual events. *J Neurosci*. 2008;28(9):2252–60.
- O'Shea J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Human frontal eye fields and spatial priming of pop-out. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(7):1140–51.
- Oshio R, Tanaka S, Sadato N, Sokabe M, Hanakawa T, Honda M. Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during internal operation of visuospatial information. *Neuroimage*. 2010;49(1):1108–15.
- Pape A-A, Siegel M. Motor cortex activity predicts response alternation during sensorimotor decisions. *Nat Commun*. 2016;7:13098.

- Parmigiani S, Barchiesi G, Cattaneo L. The dorsal premotor cortex exerts a powerful and specific inhibitory effect on the ipsilateral corticofacial system: a dual-coil transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res*. 2015;233(11):3253–60.
- Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(2):232–7.
- Pasternak T, Zaksas D. Stimulus specificity and temporal dynamics of working memory for visual motion. *J Neurophysiol*. 2003;90(4):2757–62.
- Pereira F, Mitchell T, Botvinick M. Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. *Neuroimage*. 2009;45(1 Suppl):S199–209.
- Perrone JA, Thiele A. Speed skills: measuring the visual speed analyzing properties of primate MT neurons. *Nat Neurosci*. 2001;4(5):526–32.
- Phillips EAK, Schreiner CE, Hasenstaub AR. Distinct regulation of history-dependent responses by two cortical interneuron populations. *bioRxiv*. 2017;129593.
- Pisella L, Grea H, Tilikete C, Vighetto A, Desmurget M, Rode G, et al. An “automatic pilot” for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat Neurosci*. 2000;3(7):729–36.
- Van Polanen V, Davare M. Sensorimotor memory biases weight perception during object lifting. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:700.
- Port NL, Kruse W, Lee D, Georgopoulos AP. Motor cortical activity during interception of moving targets. *J Cogn Neurosci*. 2001;13(3):306–18.
- Posner MI. Orienting of attention: then and now. *Q J Exp Psychol*. 2016;69(10):1864–75.
- Postle BR. The cognitive neuroscience of visual short-term memory. *Curr Opin Behav Sci*. 2015;1:40–6.
- Prado J, Clavagnier S, Otzenberger H, Scheiber C, Kennedy H, Perenin MT. Two cortical systems for reaching in central and peripheral vision. *Neuron*. 2005;48(5):849–58.
- Rao RP, Ballard DH. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci*. 1999;2(1):79–87.

- Rao V, DeAngelis GC, Snyder LH. Neural correlates of prior expectations of motion in the lateral intraparietal and middle temporal areas. *J Neurosci*. 2012;32(29):10063–74.
- Rastgardani T, Lau V, Barton JJS, Abegg M. Trial history biases the spatial programming of antisaccades. *Exp Brain Res*. 2012;222(3):175–83.
- Regan D. Visual judgements and misjudgements in cricket, and the art of flight. *Perception*. 1992;21(1):91–115.
- Regan D. Visual factors in hitting and catching. *J Sports Sci*. 1997;15(6):533–58.
- Riggall AC, Postle BR. The relationship between working memory storage and elevated activity as measured with functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2012;32(38):12990–8.
- Rohenkohl G, Nobre AC. Alpha oscillations related to anticipatory attention follow temporal expectations. *J Neurosci*. 2011;31(40):14076–84.
- Rose NS, LaRocque JJ, Riggall AC, Gosseries O, Starrett MJ, Meyering EE, et al. Reactivation of latent working memories with transcranial magnetic stimulation. *Science*. 2016;354(6316):1136–9.
- Rossetti Y, Pisella L, Vighetto A. Optic ataxia revisited: visually guided action versus immediate visuomotor control. *Exp Brain Res*. 2003;153(2):171–9.
- Rossetti Y, Revol P, McIntosh R, Pisella L, Rode G, Danckert J, et al. Visually guided reaching: bilateral posterior parietal lesions cause a switch from fast visuomotor to slow cognitive control. *Neuropsychologia*. 2005;43(2):162–77.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008–39.
- Rushworth MF, Johansen-Berg H, Gobel SM, Devlin JT. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage*. 2003;20 Suppl 1:S89–100.
- Rutman AM, Clapp WC, Chadick JZ, Gazzaley A. Early top-down control of visual processing predicts working memory performance. *J Cogn Neurosci*. 2010;22(6):1224–34.
- Samaha J, Gosseries O, Postle BR. Distinct oscillatory frequencies underlie excitability of human occipital and parietal cortex. *J Neurosci*. 2017;3413–6.

- Schenk T, Ellison A, Rice N, Milner AD. The role of V5/MT+ in the control of catching movements: an rTMS study. *Neuropsychologia*. 2005;43(2):189–98.
- Schlack A, Albright TD. Remembering visual motion: neural correlates of associative plasticity and motion recall in cortical area MT. *Neuron*. 2007;53(6):881–90.
- Schubotz RI. Prediction of external events with our motor system: towards a new framework. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(5):211–8.
- Schubotz RI, von Cramon DY. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Brain Res*. 2001;11(1):97–112.
- Schubotz RI, von Cramon DY. A blueprint for target motion: fMRI reveals perceived sequential complexity to modulate premotor cortex. *Neuroimage*. 2002a;16(4):920–35.
- Schubotz RI, von Cramon DY. Predicting perceptual events activates corresponding motor schemes in lateral premotor cortex: an fMRI study. *Neuroimage*. 2002b;15(4):787–96.
- Schubotz RI, Von Cramon DY, others. Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *Neuroimage*. 2003;20(1):120.
- Senot P, Baillet S, Renault B, Berthoz A. Cortical dynamics of anticipatory mechanisms in interception: a neuromagnetic study. *J Cogn Neurosci*. 2008;20(10):1827–38.
- Senot P, Prevost P, McIntyre J. Estimating time to contact and impact velocity when catching an accelerating object with the hand. *J Exp Psychol*. 2003;29(1):219–37.
- Senot P, Zago M, Lacquaniti F, McIntyre J. Anticipating the effects of gravity when intercepting moving objects: differentiating up and down based on nonvisual cues. *J Neurophysiol*. 2005;94(6):4471–80.
- Serences JT. Neural mechanisms of information storage in visual short-term memory. *Vision Res*. 2016;128:53–67.
- Serences JT, Ester EF, Vogel EK, Awh E. Stimulus-specific delay activity in human primary visual cortex. *Psychol Sci*. 2009;20(2):207–14.
- Serences JT, Saproo S. Computational advances towards linking BOLD and behavior. *Neuropsychologia*. 2012;50(4):435–46.

Seriès P, Seitz AR. Learning what to expect (in visual perception). *Front Hum Neurosci*. 2013;7:668.

Silvanto J, Cattaneo Z. Transcranial magnetic stimulation reveals the content of visual short-term memory in the visual cortex. *Neuroimage*. 2010;50(4):1683–9.

Silvanto J, Lavie N, Walsh V. Stimulation of the human frontal eye fields modulates sensitivity of extrastriate visual cortex. *J Neurophysiol*. 2006;96(2):941–5.

Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci*. 2008;12(12):447–54.

Silvanto J, Soto D. Causal evidence for subliminal percept-to-memory interference in early visual cortex. *Neuroimage*. 2012;59(1):840–5.

Slotnick SD, Thakral PP. Memory for motion and spatial location is mediated by contralateral and ipsilateral motion processing cortex. *Neuroimage*. 2011;55(2):794–800.

Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17(3):143–55.

Sotiropoulos G, Seitz AR, Seriès P. Changing expectations about speed alters perceived motion direction. *Curr Biol*. 2011;21(21):R883–4.

Sprague TC, Ester EF, Serences JT. Reconstructions of information in visual spatial working memory degrade with memory load. *Curr Biol*. 2014;24(18):2174–80.

Sprague TC, Ester EF, Serences JT. Restoring latent visual working memory representations in human cortex. *Neuron*. 2016;91(3):694–707.

Sreenivasan KK, Curtis CE, D’Esposito M. Revisiting the role of persistent neural activity during working memory. *Trends Cogn Sci*. 2014;18(2):82–9.

Sreenivasan KK, Jha AP. Selective attention supports working memory maintenance by modulating perceptual processing of distractors. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(1):32–41.

Stadler W, Ott DVM, Springer A, Schubotz RI, Schütz-Bosbach S, Prinz W. Repetitive TMS suggests a role of the human dorsal premotor cortex in action prediction. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:20.

- St. John-Saaltink E, Kok P, Lau HC, de Lange FP. Serial dependence in perceptual decisions is reflected in activity patterns in primary visual cortex. *J Neurosci*. 2016;36(23):6186–92.
- St. John-Saaltink E, Utzerath C, Kok P, Lau HC, de Lange FP. Expectation suppression in early visual cortex depends on task set. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0131172.
- Stocker AA, Simoncelli EP. Noise characteristics and prior expectations in human visual speed perception. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):578–85.
- Stokes MG. “Activity-silent” working memory in prefrontal cortex: a dynamic coding framework. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(7):394–405.
- Sugase-Miyamoto Y, Liu Z, Wiener MC, Optican LM, Richmond BJ. Short-term memory trace in rapidly adapting synapses of inferior temporal cortex. *PLOS Comput Biol*. 2008;4(5):e1000073.
- Summerfield C, Egner T. Expectation (and attention) in visual cognition. *Trends Cogn Sci*. 2009;13(9):403–9.
- Summerfield C, de Lange FP. Expectation in perceptual decision making: neural and computational mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):745–56.
- Summerfield C, Trittschuh EH, Monti JM, Mesulam MM, Egner T. Neural repetition suppression reflects fulfilled perceptual expectations. *Nat Neurosci*. 2008;11(9):1004–6.
- Sunaert S, Van Hecke P, Marchal G, Orban GA. Motion-responsive regions of the human brain. *Exp Brain Res*. 1999;127(4):355–70.
- Swisher JD, Halko MA, Merabet LB, McMains SA, Somers DC. Visual topography of human intraparietal sulcus. *J Neurosci*. 2007;27(20):5326–37.
- Tabata H, Miura K, Kawano K. Trial-by-trial updating of the gain in preparation for smooth pursuit eye movement based on past experience in humans. *J Neurophysiol*. 2008;99(2):747–58.
- Tan H-RM, Leuthold AC, Lee DN, Lynch JK, Georgopoulos AP. Neural mechanisms of movement speed and tau as revealed by magnetoencephalography. *Exp Brain Res*. 2009;195(4):541–52.
- Teixeira LA. Controle motor. Barueri: Manole; 2006.

- Tijtgat P, Bennett SJ, Savelsbergh GJ, De Clercq D, Lenoir M. Advance knowledge effects on kinematics of one-handed catching. *Exp Brain Res*. 2010;201(4):875–84.
- Todd JJ, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*. 2004;428(6984):751–4.
- Todorovic A, Ede F van, Maris E, Lange FP de. Prior expectation mediates neural adaptation to repeated sounds in the auditory cortex: an MEG study. *J Neurosci*. 2011;31(25):9118–23.
- Todorovic A, de Lange FP. Repetition suppression and expectation suppression are dissociable in time in early auditory evoked fields. *J Neurosci*. 2012;32(39):13389–95.
- Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, Behrens TEJ, Pozzilli C, Matthews PM, et al. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci*. 2007;27(38):10259–69.
- Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ, et al. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1995;15(4):3215–30.
- Tresilian JR. Perceptual and cognitive processes in time-to-contact estimation: analysis of prediction-motion and relative judgment tasks. *Percept Psychophys*. 1995;57(2):231–45.
- Tresilian JR. Hitting a moving target: perception and action in the timing of rapid interceptions. *Percept Psychophys*. 2005;67(1):129–49.
- Tresilian JR, Lonergan A. Intercepting a moving target: effects of temporal precision constraints and movement amplitude. *Exp Brain Res*. 2002;142(2):193–207.
- Treue S, Martinez Trujillo JC. Feature-based attention influences motion processing gain in macaque visual cortex. *Nature*. 1999;399(6736):575–9.
- Tzagarakis C, Ince NF, Leuthold AC, Pellizzer G. Beta-band activity during motor planning reflects response uncertainty. *J Neurosci*. 2010;30(34):11270–7.
- Ugurbil K. Magnetic resonance imaging at ultrahigh fields. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(5):1364–79.

- Ungerleider LG, Desimone R. Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J Comp Neurol.* 1986;248(2):190–222.
- Vanduffel W, Fize D, Mandeville JB, Nelissen K, Van Hecke P, Rosen BR, et al. Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron.* 2001;32(4):565–77.
- Van de Ven V, Jacobs C, Sack AT. Topographic contribution of early visual cortex to short-term memory consolidation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci.* 2012;32(1):4–11.
- Van de Ven V, Sack AT. Transcranial magnetic stimulation of visual cortex in memory: cortical state, interference and reactivation of visual content in memory. *Behav Brain Res.* 2013;236:67–77.
- Vesia M, Crawford JD. Specialization of reach function in human posterior parietal cortex. *Exp Brain Res.* 2012;221(1):1–18.
- Vilares I, Körding K. Bayesian models: the structure of the world, uncertainty, behavior, and the brain: Bayesian models and the world. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1224(1):22–39.
- Wager TD, Nichols TE. Optimization of experimental design in fMRI: a general framework using a genetic algorithm. *Neuroimage.* 2003;18(2):293–309.
- Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(1):73–9.
- Walsh V, Pascual-Leone. Transcranial magnetic stimulation: neurochromometrics of mind. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 2003.
- Watanabe K, Funahashi S. Neural mechanisms of dual-task interference and cognitive capacity limitation in the prefrontal cortex. *Nat Neurosci.* 2014;17(4):601–11.
- Weiss Y, Simoncelli EP, Adelson EH. Motion illusions as optimal percepts. *Nat Neurosci.* 2002;5(6):598–604.
- Wells SG, Barnes GR. Fast, anticipatory smooth-pursuit eye movements appear to depend on a short-term store. *Exp Brain Res.* 1998;120(1):129–33.
- Werkhoven P, Snippe HP, Toet A. Visual processing of optic acceleration. *Vision Res.* 1992;32(12):2313–29.

- Wiener M, Michaelis K, Thompson JC. Functional correlates of likelihood and prior representations in a virtual distance task. *Hum Brain Mapp.* 2016;36(9):3172-87.
- Wiener M, Thompson JC, Coslett HB. Continuous carryover of temporal context dissociates response bias from perceptual influence for duration. *PLOS ONE.* 2014;9(6):e100803.
- Wiener M, Turkeltaub PE, Coslett HB. Implicit timing activates the left inferior parietal cortex. *Neuropsychologia.* 2010;48(13):3967–71.
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20(1):25–42.
- Wolff MJ, Ding J, Myers NE, Stokes MG. Revealing hidden states in visual working memory using electroencephalography. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:123.
- Wolff MJ, Jochim J, Akyürek EG, Stokes MG. Dynamic hidden states underlying working-memory-guided behavior. *Nat Neurosci.* 2017.
- Wolpert DM. Probabilistic models in human sensorimotor control. *Hum Mov Sci.* 2007;26(4):511–24.
- Woolrich M. Robust group analysis using outlier inference. *NeuroImage.* 2008;41(2):286–301.
- Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage.* 2004;21(4):1732–47.
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *Neuroimage.* 2001;14(6):1370–86.
- Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. *Functional MRI: an introduction to methods.* 2001. p. 251–70.
- Wyart V, Nobre AC, Summerfield C. Dissociable prior influences of signal probability and relevance on visual contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(9):3593–8.
- Wymbs NF, Grafton ST. Contributions from the left PMd and the SMA during sequence retrieval as determined by depth of training. *Exp Brain Res.* 2013;224(1):49–58.

- Xivry J-JO de, Coppe S, Blohm G, Lefèvre P. Kalman Filtering naturally accounts for visually guided and predictive smooth pursuit dynamics. *J Neurosci*. 2013;33(44):17301–13.
- Zago M, Bosco G, Maffei V, Iosa M, Ivanenko YP, Lacquaniti F. Internal models of target motion: expected dynamics overrides measured kinematics in timing manual interceptions. *J Neurophysiol*. 2004;91(4):1620–34.
- Zago M, Bosco G, Maffei V, Iosa M, Ivanenko YP, Lacquaniti F. Fast adaptation of the internal model of gravity for manual interceptions: evidence for event-dependent learning. *J Neurophysiol*. 2005;93(2):1055–68.
- Zago M, Lacquaniti F. Internal model of gravity for hand interception: parametric adaptation to zero-gravity visual targets on Earth. *J Neurophysiol*. 2005;94(2):1346–57.
- Zago M, McIntyre J, Senot P, Lacquaniti F. Visuo-motor coordination and internal models for object interception. *Exp Brain Res*. 2009;192(4):571–604.
- Zaksas D, Bisley JW, Pasternak T. Motion information is spatially localized in a visual working-memory task. *J Neurophysiol*. 2001;86(2):912–21.
- Zaksas D, Pasternak T. Directional signals in the prefrontal cortex and in area MT during a working memory for visual motion task. *J Neurosci*. 2006;26(45):11726–42.
- Zeki S. The response properties of cells in the middle temporal area (area MT) of owl monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;207(1167):239–48.
- Zeki S. Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). *Brain*. 1991;114(2):811–24.
- Zeki S, Chén OY. The Bayesian-Laplacian brain. *bioRxiv*. 2016;094516.
- Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci*. 1991;11(3):641–9.
- Zimmermann J, Goebel R, De Martino F, van de Moortele P-F, Feinberg D, Adriany G, et al. Mapping the organization of axis of motion selective features in human area MT using high-field fMRI. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28716.
- Zokaei N, Manohar S, Husain M, Feredoes E. Causal evidence for a privileged working memory state in early visual cortex. *J Neurosci*. 2014;34(1):158–62.

ANEXO A – Aprovação do projeto pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **13/03/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **068/13** intitulado: **“EFEITO DO ENVELHECIMENTO NO CONTROLE VISUOMOTOR ANTECIPATÓRIO: UM ESTUDO EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL”** apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Edson Amaro Júnior

Pesquisador (a) Executante: Raymundo Machado de Azevedo Neto

CEP-FMUSP, 21 de Março de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido usado nos experimentos 1 e 3 desta tese

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
EFEITO DO ENVELHECIMENTO NO CONTROLE VISUOMOTOR ANTECIPATÓRIO: UM ESTUDO EM
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 78604
UNIDADE DO HCFMUSP: Radiologia e Radioterapia

PESQUISADOR EXECUTANTE: Ms. Raymundo Machado de Azevedo Neto
CARGO/FUNÇÃO: Aluno de Doutorado

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

Proposta do Projeto

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária em uma pesquisa para investigar o funcionamento do cérebro quando realizamos uma ação interceptativa. Esse tipo de ação se caracteriza por sincronizar a ação motora (apertar um botão) com a chegada de um alvo em um obstáculo. Estudaremos quais áreas do nosso cérebro são mais relacionadas com a utilização de informação visual para realizar um ação interceptativa em adultos jovens e idosos através de atividades simples de apertar um botão em coincidência com a chegada de um alvo em um obstáculo e monitoramento por Ressonância Magnética Funcional. O estudo das áreas cerebrais que participam no controle de tarefas interceptativas pode auxiliar na investigação desta importante habilidade. Ainda não se sabe exatamente como o sistema nervoso realiza esse tipo de ação. Esse conhecimento é extremamente importante para saber como o envelhecimento afeta a

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

integração entre informação visual e ação em uma tarefa interceptativa, e que tipos de lesões cerebrais ou doenças neurodegenerativas comprometeriam essa função tão importante no dia-a-dia de uma pessoa. Para isto, a atividade do seu cérebro será comparada com a atividade do cérebro de outras pessoas que farão o mesmo procedimento que descrevemos abaixo. Esse tipo de ação se caracteriza por sincronizar a ação motora (apertar um botão) com a chegada de um alvo em um obstáculo.

Procedimentos

Se o Sr.(a) concordar em participar será instruído a realizar duas tarefas simples de interceptação dentro do aparelho de ressonância magnética. O estudo de Ressonância Magnética Funcional é um tipo particular de ressonância magnética que identifica as áreas cerebrais que estão trabalhando quando o senhor(a) realiza a tarefa interceptativa. O procedimento será realizado em um encontro com tempo total de aproximadamente uma hora. O procedimento será realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas, com horário previamente agendado. No dia do encontro o Sr.(a) será colocado dentro do aparelho de ressonância magnética que pode ser descrito de forma simples como um grande imã. O aparelho faz um som na hora que produz imagens do seu cérebro. O Sr.(a) ficará deitado e terá um microfone para se comunicar caso precise. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando.

O aparelho de ressonância magnética tem o formato de um túnel no qual o Sr.(a) entra deitado, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. O Sr.(a) precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com sons usados no estudo. O exame terá entre 40 minutos e 1 hora de duração.

Riscos e Inconveniências

O exame de ressonância magnética não causa nenhum mal conhecido à saúde, sendo contra-indicado na presença de alguns metais, e para isto, é necessário o preenchimento de um questionário de verificação antes do exame. Há um ruído desconfortável, apesar do protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento você poderá apertar um botão para conclusão deste estudo. Se este for o caso, basta pedir e você será retirado(a) prontamente. O aparelho possui diversos microfones e você irá se comunicar com o pesquisador em alguns intervalos durante o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos. Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência caso venha a ser atendida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante voluntário em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante voluntário tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Eu compreendo que poderei solicitar meu desligamento do presente projeto a qualquer momento.

Alternativas para participação

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante voluntário. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Sigilo e Privacidade

O pesquisador irá utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa. As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto. Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo. Vídeos, fotos e outros materiais audiovisuais serão utilizados para fins didáticos ou científicos, e só serão utilizados após minha permissão por escrito, sendo que você poderá ver este material antes de assinar o consentimento. Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza e acarretará os custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

Benefícios

O objetivo deste estudo não é o de detecção de lesões, mas caso seja identificada alguma alteração nas imagens obtidas, você será informado(a) e, subsequentemente, será realizado um exame completo de ressonância magnética para avaliação específica desta alteração. Caso opte, poderá ser encaminhado para atendimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Demais informações

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O Sr. Raymundo Machado de Azevedo Neto e seu orientador Prof. Dr. Edson Amaro Junior, poderão ser encontrados no endereço Rua Dr Ovídio Pires de Campos s/n Portaria 5 Ressonância Magnética- Cerqueira César – São Paulo – SP, telefone(s) 2661-7918 ou 2661-7916. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004 – E-mail: cep.fm@usp.br Este documento será impresso em duas vias, sendo uma para o pesquisador e outra para o voluntário.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeito do envelhecimento no controle visuomotor antecipatório: um estudo em ressonância magnética funcional".

Eu discuti com o Sr. Raymundo Machado de Azevedo Neto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante
voluntário/representante legal

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante voluntário ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____
Rubrica do pesquisador_____

ANEXO C – Termos de consentimento livre e esclarecido usados nos experimentos 2 e 4 desta tese

WERNER REICHARDT CENTRE
FOR INTEGRATIVE NEUROSCIENCE

PhD Andreas Bartels
Max-Planck-Institut for biological Cybernetics &
Werner Reichardt-Centre for Integrative Neuroscience
Spemannstr. 38
72076 Tübingen
Tel.: 07071-601 656
E-Mail: andreas.bartels@tuebingen.mpg.de

Information Form for „Studies of Visual / Tactile / Auditory Perception using transcranial magnetic stimulation“

To whom it may concern,

The goal of this scientific study is to interfere with brain activity prior to a visuomotor control task using transcranial magnetic stimulation (TMS).

During the measurement you are asked to pay attention to the presented stimulus and to press a button at the same time the visual stimulus hit a wall. The visual stimuli are projected onto your eye using a monitor. Each study consists of several individual measurements. The maximal duration for an experimental session is up to 2 hours per day including breaks.

TMS is very safe and has been used in hundreds of studies all over the world during the past 30 years. It will involve a trained researcher placing the TMS coil against the appropriate position on your head and feeding a current to it (that stays within the coil). Via the principle of electromagnetic induction this current generates a magnetic field that in turn creates a small electric field across part of your brain to influence slightly the activity there. This influence is very localised and enhances or reduces activity. It does not change what is activated when.

TMS has no known long term adverse effects. However, as a precaution you should not participate in this experiment if you have any personal or family history of epilepsy. As the magnetic field produced by the coil is quite strong, it is also important that you do not have any surgical implants that might be affected by the magnetic field, such as pacemakers or aneurysm clips. You will be asked to complete a screening questionnaire to ensure that none of the exclusion criteria associated with the use of TMS apply. The only serious potential risk associated with TMS is the possibility that it may cause a seizure. This is extremely rare and in the unlikely event that this does occur, emergency procedures are in place to ensure that you are taken care of by people with the appropriate training. It also is possible that you might feel some anxiety during the experiment. If this happens and you find it unpleasant please inform the experiment and the stimulation will be stopped immediately.

In order to accurately target a specific part of your brain for stimulation, we will use a navigation system that involves putting a reflective headband on you that we use to locate your head in space. Some participants may find that TMS causes a mild headache, or brief muscular discomfort on the scalp or face. This is due to the contraction of scalp and neck muscles caused by the magnetic pulses. If at any point you experience any significant discomfort during the procedure (such as neck pain, headache or nausea), inform the experimenter, and the stimulation will be immediately terminated.

Unfortunately, TMS cannot safely be used with people who have metal implants, especially if they contain electrical circuits as they can conduct induced currents from the magnetic field. It also cannot be performed on people with loss of hearing as it is loud. The TMS equipment also generates a loud noise with a rapid onset. If you feel any concern, we will interrupt the experiment immediately.

Some people find that they experience a headache during or immediately after TMS or mild discomfort from sitting still to report on visual stimuli for prolonged periods of time. Soreness in the scalp muscle can be caused by slight induced twitching from the electric field. These effects, when experienced, are transient and disappear completely within a few hours (usually much less) after TMS.

If you find TMS gives you an unbearable headache, pain or discomfort you must withdraw from the experiment by notifying the researcher to stop administering the TMS immediately. We can provide you with Ibuprofen headache relief pills. As a precaution researchers are also trained in emergency first aid. There will always be at least 2 present in the laboratory during TMS and they are trained to contact emergency services via the laboratory telephones.

Your acquired data are stored indefinitely and could be used in scientific publications. Your data is stored in strict confidential way and only the investigator can relate the data to the identity of the subject. You may decide to stop being a part of the research study at any time without explanation. You have the right to ask that any data you have supplied up to that point to be discarded and not used in the study prior to aggregation of the data. You have the right to have any questions about the procedure answered unless answering these questions would interfere with the study's outcome.

For safety reasons, it is important that you answer to all the below questions truthfully. Answers will be kept in the strictest confidence and are used only to ensure your personal safety. It's ok if you would prefer not to answer any of the questions, but in the interests of your health and wellbeing you will not be able to take part in the study.

TMS safety screening questionnaire

Part#: _____

Have you ever:

1) Had an adverse reaction to transcranial current stimulation or TMS?	Y / N
2) Had a seizure?	Y / N
3) Had a stroke?	Y / N
4) Had a serious head injury (e.g. concussion, neurosurgery)?	Y / N
5) Do you have any metal in your head (outside of the mouth)
such as shrapnel, surgical clips, or fragments from welding
or metalwork?	Y
/ N	
6) Do you have any implanted devices such as
cardiac pacemakers, medical pumps, or intracardiac lines?	Y / N
7) Do you suffer from frequent or severe headaches?	Y / N
8) Have you ever had any other brain-related condition?	Y / N
9) Have you ever had any illness that caused brain injury?	Y / N
10) Are you taking any medications (apart from contraceptives)?	Y / N
11) Do you take recreational drugs (e.g. cannabis or cocaine)?	Y / N

Concerning the previous two questions: some medications and mind-altering drugs (such as cocaine) can alter a person's threshold for seizure so this is an important question to answer truthfully. All answers will be kept in the strictest confidence and are used only to ensure your personal safety. It's ok if you would prefer not to answer this question, but in the interests of your health and wellbeing you will not be able to take part in the study.

12) Do you have any in family history of epilepsy or seizure?	Y / N
13) Is there any chance of you being pregnant?	Y / N
14) Do you suffer from tinnitus?	Y / N

14) Are you left or right handed? _____

16) How old are you? _____

17) What is your sex? _____

TMS Consent Form

Part#: _____

Participation in this study is entirely voluntary and you may refuse to continue at any point or ask the researchers any questions. Your name will never be connected to the research results or released to anyone outside the project; a participant number will be used for identification purposes. Information that would make it possible to identify any participant will never be included in any sort of report, or disclosed outside the project.

Please tick Boxes

1. I agree to take part in the research projects entitled:
“Effect of TMS on visual short-term memory in a visumotor control task“ ☐
2. I have had the project explained to me and I have read and understood the Information Sheet, which I may keep for records. ☐
3. The nature and purpose of the experiments and the associated risks have been explained to me and I understand that consenting to take part means I am willing to undergo transcranial magnetic stimulation. The experimenter has gone through the exclusion criteria for this study with me and I have had the opportunity to ask questions regarding the safety of these techniques. ☐
4. I also understand that I am free to withdraw my data at any time by emailing the researcher at guingo9@icloud.com ☐
5. I understand that any information I provide is confidential, and that all data pertaining to my identity will be securely stored at the University of Tübingen for a maximum period of five years. ☐
6. I understand that anonymised data will be retained indefinitely for future research purposes and so that the results of this research project are open to investigation if needed. ☐
7. I understand that my participation is voluntary and that I can withdraw at any stage of the project without being penalised or disadvantaged in any way. ☐
☐
8. I confirm that none of the exclusion criteria apply to me.

Print Name: _____ Signature: _____ Date: _____

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

Dr. Andreas Bartels
MPI für biologische Kybernetik und
Centrum für Integrative Neuroscience
Universität Tübingen
Otto-Friedrich-Str. 25
72076 Tübingen
Tel: 07071 29 89 168
72076 Tübingen
E-Mail: andreas.bartels@tuebingen.mpg.de

Information Form for „Studies of Visual / Tactile / Auditory Perception using functional Magnetic Resonance Imaging“

To whom it may concern,

The goal of this scientific study is to examine the brain activity during perception of visual / tactile / auditory stimuli using functional magnetic resonance imaging.

During the measurement you are asked to pay attention to the presented stimulus and to answer, if needed, whether you have observed the appropriate stimulus. The visual stimuli are projected onto your eye using a mirror configuration or via specialized goggles; auditory stimuli are presented using headphones and for tactile stimulation we are using surfaces with different textures or vibrators. Each study consists of several individual measurements (duration approx. 4-16 minutes). The maximal duration for an experimental session inside the scanner is up to 2 hours per day including breaks.

The applied method is called functional Magnetic Resonance Imaging and is used for visualizing structures and processes in your brain. Neither do we measure the performance of your brain nor do we use the method for medical diagnosis. Only a specialized physician is capable of conducting a diagnosis. Also, images suited for diagnostics may require alternative

Spemannstr. 38
D-72076 Tübingen

Tel.: +49-(0) 7071 / 601 - 581
Fax: +49-(0) 7071 / 601 - 577

info@kyb.tuebingen.mpg.de
www.kyb.tuebingen.mpg.de

MAX-PLANCK-GESellschaft

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

scanning parameters. In case we observe any irregularities we will inform you directly or via a medical doctor. However take note that you should not worry about an irregularity until it was checked by a physician.

The measurements are performed in a magnetic resonance tomography scanner (MR-scanner). In this process, radio waves are applied in a static magnetic field. You will not be exposed to X-rays or radioactive substances. There are no known harmful effects using a field strength of 3 Tesla. For reasons of precaution, it is not allowed that the experiment duration exceeds 2 hours per day. Due to fast movement within the magnetic field you could encounter mild perceptual disturbances (e.g. phosphenes, taste of iron, feeling of dizziness) as well as a headache. The used electromagnetic fields could lead to heating or peripheral nerve stimulation. Those effects depend on the subject and are usually hardly noticeable. However inform the operator if you perceive anything unusual. There is no permanent side effect.

The scanning session takes place in a special room (scanner room). You are positioned in the middle of the MR-scanner using a movable table. The MR-scanner looks like a short horizontal tube which is open on both ends. Nevertheless some people might experience claustrophobia. For your safety, you will get an alarm ball that triggers an alarm in the control room in case of emergency. Squeezing this alarm ball will also open a voice communication with the control room. During the experiment you will experience loud knocking sounds. These sounds are announced in advance by the investigator via a build-in loudspeaker. As the noises can reach up to 130 dB (pain threshold), it is mandatory to wear appropriate ear protection during the experiment.

There is a strong static magnetic field in the scanner room. Metal parts can cause serious accidents if they get close to the magnet. Therefore, we have to check if you carry any metal parts or other devices that make a magnetic resonance scan impossible. We also have to make sure you do not show any other contra-indication.

Spemannstr. 38
D-72076 Tübingen

Tel.: +49-(0) 7071 / 601 - 581
Fax: +49-(0) 7071 / 601 - 577

info@kyb.tuebingen.mpg.de
www.kyb.tuebingen.mpg.de

MAX-PLANCK-GESellschaft

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

Therefore, we ask you to read the following questions carefully and answer them correctly.

Required questions prior to the magnetic resonance examination:

a) Did any metal parts enter your body due to an accident or injury?

- Due to an occupational disease (metallic spalls or dust)
- Due to a bullet wound or shell splinters
- Injuries in the face especially in the eye

☐ Yes ☐ No

b) Are there any metal parts, implants or prostheses in your body after a surgery? Like

...

- Pace makers or other devices
- Implants related to the heart or blood vessels, e.g. artificial heart valve, shunt, port, clips, coils, filter, catheter etc.
- Orthopedic or surgical metal parts (clips, plates, nails, wires, staples, suture etc.
- For women: contraceptive coil
- Any prostheses (simple dental fillings are irrelevant)?
- Other implants, e.g. joint replacement implant, intrauterine device, etc.
- Other objects of any kind containing metal (broken needles after an examination)?

☐ Yes ☐ No

c) Some diseases and other special conditions should be considered. Is one of the following points true for you?

- Diabetes, high blood pressure, lung or heart disease, anemia, neurological disease like seizure disorder or stroke, etc.
- Other diseases that require regular medical treatment or regular medication
- Addiction (also former) to alcohol, drugs or pharmaceuticals
- For women: possible pregnancy
- Claustrophobia

☐ Yes ☐ No

d) Metallic constituents in tattoos can cause heating and even burns during the experiments. Do you have any tattoos?

☐ Yes ☐ No

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

Please get rid of all the following objects before you enter the scanner room. Otherwise, these objects could be damaged or cause serious accidents.

Not allowed objects in the MR-scanner:

- Hearing aid
- Watch
- Hair pins, safety pins
- Jewelry (Piercing, ear rings, necklaces etc.)
- Wallets and change in your pockets!
- Pens
- Keys
- Knives
- Credit cards and other card with magnetic strips
- Belts
- Make-up (especially eye shadow)
- Prostheses and dentures if possible
- All other metallic objects that you carry
- Glasses and shoes

Please search your pockets carefully and make sure you are not carrying any objects containing metal before entering the scanner room!

It is very important that you do not move during the experiment. Most importantly you should not move your head. Failure to do so turns your data invalid.

Your acquired data are stored indefinitely and could be used in scientific publications. Your data is stored in strict confidential way and only the investigator can relate the data to the identity of the subject.

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

During some experiments, your line of sight can be monitored with an eye tracking system. In the process, your eye is illuminated with infrared light. This enables an infrared camera to take pictures of your eye. This light is invisible for the human eye and doesn't harm your eye. To adjust the eye tracker, a visible spot light might be needed. Therefore, the investigator will ask you to close your eyes to avoid momentary glares.

Please take note that you are insured in terms of private law. This means that there is insurance coverage (over third party liability) regarding damages resulting from a fault of the Max Planck Society or one of their employees.

The participation in this study is completely voluntary. You can cancel the study anytime without stating a reason, even if you had signed the following consent form.

Spemannstr. 38
D-72076 Tübingen

Tel.: +49-(0) 7071 / 601 - 581
Fax: +49-(0) 7071 / 601 - 577

info@kyb.tuebingen.mpg.de
www.kyb.tuebingen.mpg.de

MAX-PLANCK-GESellschaft

Max Planck Institute for Biological Cybernetics

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

MPI für biologische Kybernetik • Spemannstr. 38 • D-72076 Tübingen

Declaration of Consent

I confirm, that I have read the information form carefully. I was informed about character, significance, importance and the scientific background of the following study. Furthermore, possible risks and drawbacks resulting from a participation in this study were clarified. I answered all questions correctly and to the best of my knowledge. I had sufficient time to inform myself about course and methods of the study and could also ask any question regarding the information form.

I know that the participation in this study is voluntary and I may withdraw from the study at any time without to state a reason and resulting drawbacks. I was also informed about the handling of my data. At the moment I do not have any questions and agree with the magnetic resonance examination.

I agree to be informed about incidental findings.

However, I know this study cannot replace a magnetic resonance examination conducted by a physician.

Date

Printed Name

Signature

Spemannstr. 38
D-72076 Tübingen

Tel.: +49-(0) 7071 / 601 - 581
Fax: +49-(0) 7071 / 601 - 577

info@kyb.tuebingen.mpg.de
www.kyb.tuebingen.mpg.de

MAX-PLANCK-GESellschaft

ANEXO D – Artigo referente ao experimento 1 desta tese submetido para publicação

Elsevier Editorial System(tm) for
Neuropsychologia
Manuscript Draft

Manuscript Number: NSY-D-17-00090

Title: Bilateral dorsal fronto-parietal areas are associated with integration of visual motion information and timed motor action

Article Type: Research Paper

Section/Category: Action and Motor Control

Keywords: interceptive actions; visuomotor integration; prediction; visual motion processing; fMRI.

Corresponding Author: Mr. Raymundo Machado de Azevedo Neto,

Corresponding Author's Institution: University of São Paulo

First Author: Raymundo Machado de Azevedo Neto

Order of Authors: Raymundo Machado de Azevedo Neto; Edson Amaro Júnior

Abstract: The brain must estimate when an object will arrive at a predicted position to deal with moving objects in typical life events. Although previous studies have analyzed brain regions associated with processing visual information of motion, motor control and visuomotor integration with static objects, less is known about visuomotor integration with moving objects. In the present study we used an event-related fMRI experiment to investigate brain areas integrating visual information of motion with motor action in response to moving objects. Healthy volunteers performed an interceptive task where they had to press a button in synchrony with the arrival of a horizontally moving target at a predefined location. They also performed two control tasks – simple reaction and attention to visual motion – in order to identify and exclude brain areas that would be involved in motor or visual motion processing components that are inherent to interceptive tasks. Through a conjunction analysis, we show greater BOLD signal in a bilateral dorsal fronto-parietal network, as well as the intraparietal sulcus, angular gyrus, and hV5+. We discuss these results with respect to their previously identified functions, and suggest they play a role in visuomotor integration with moving objects.

*Cover Letter

Raymundo Machado de Azevedo Neto
Univeristy of São Paulo

02.03.2017

Dear Editor-in-Chief M.D Rugg,

We wish to submit an original research article entitled “Bilateral dorsal fronto-parietal areas are associated with integration of visual motion information and timed motor action” for consideration by Neuropsychologia.

We confirm that this work is original and has not been published elsewhere, nor is it currently under consideration for publication elsewhere.

In this paper, we show that the integration of visual motion integration with a timed motor action is associated with bilateral dorsal fronto-parietal areas, as well as visual motion processing area hV5+ and angular gyrus. This is significant because it furthers knowledge with respect to the integration of visual information in dynamic scenarios.

We have no conflicts of interest to disclose.

Thank you for your consideration of this manuscript.

Sincerely,

Raymundo Machado de Azevedo Neto

University of São Paulo

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos – Instituto de Radiologia – Portaria 7

CEP 05403-010

+5511-2661-7916

raymundo.neto@usp.br

Title: Bilateral dorsal fronto-parietal areas are associated with integration of visual motion information and timed motor action

Authors:

Raymundo Machado de Azevedo Neto¹

Edson Amaro Júnior¹

Author Affiliations:

1 LIM-44 (NIF - Neuroimagem Funcional), Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/n 3o andar. Cerqueira César. São Paulo – SP, Brazil.

Email addresses:

Raymundo Machado de Azevedo Neto – raymundo.neto@usp.br

Edson Amaro Júnior – eamaro@usp.br

Corresponding Author: Raymundo Machado de Azevedo Neto

Adresses: LIM-44 (NIF - Neuroimagem Funcional), Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/n 3o andar. Cerqueira César. São Paulo – SP, Brazil. CEP- 05403-900. Phone: +55-11-2661-7916. Fax: + 55-11-2661-7095. E-mail: raymundo.neto@usp.br

Abstract

The brain must estimate when an object will arrive at a predicted position to deal with moving objects in typical life events. Although previous studies have analyzed brain regions associated with processing visual information of motion, motor control and visuomotor integration with static objects, less is known about visuomotor integration with moving objects. In the present study we used an event-related fMRI experiment to investigate brain areas integrating visual information of motion with motor action in response to moving objects. Healthy volunteers performed an interceptive task where they had to press a button in synchrony with the arrival of a horizontally moving target at a predefined location. They also performed two control tasks — simple reaction and attention to visual motion — in order to identify and exclude brain areas that would be involved in motor or visual motion processing components that are inherent to interceptive tasks. Through a conjunction analysis, we show greater BOLD signal in a bilateral dorsal fronto-parietal network, as well as the intraparietal sulcus, angular gyrus, and hV5+. We discuss these results with respect to their previously identified functions, and suggest they play a role in visuomotor integration with moving objects.

Keywords: interceptive actions; visuomotor integration; prediction; visual motion processing; fMRI

1 Introduction

Interaction with the environment often involves situations requiring visuomotor integration. For instance, to reach for and grasp a cup of coffee, the brain transforms the visual information of the position of the cup into appropriate motor commands (Grefkes et al., 2004; Vesia and Crawford, 2012). Visuomotor integration is even more complicated when we interact with the environment in dynamic situations. We also have to estimate an objects changing position over time, such as catching a flying ball coming towards us, or avoiding to be hit by a car while crossing the street. Many studies have investigated possible optical variables involved in visuomotor integration (see Regan, 1997; Zago et al., 2009, for reviews) and the neural basis for the integration of static visual information with reaching and grasping movements (see Culham and Valyear, 2006; Vesia and Crawford, 2012, for reviews). However, less attention has been given to the neural underpinnings of the integration of visual information and motor actions in dynamic scenarios.

In such dynamic situations, we must estimate *when* the object will arrive at a predicted position (Dessing et al., 2005; Katsumata and Russell, 2011; Tresilian, 2005; Zago et al., 2009). The building blocks for estimating when an object will be intercepted, such as distance between two objects, velocity and direction of motion, have been thoroughly investigated in primates and humans (Lappe, 2004; Orban et al., 2006, 2003). Only few neuroimaging studies have tried to understand how and in which areas of the brain these elements are integrated to perform temporal prediction of moving objects. For instance, Coull et al. (2008) have shown that a left lateralized network comprising the supramarginal gyrus and the ventral premotor cortex are associated with temporal prediction in collision judgment tasks (see also Assmus et al., 2005, 2003; O'Reilly et al., 2008). However, because of the perceptual nature of the tasks used, it remains to be shown if the areas involved in perceptual temporal estimation are similar to when this information is needed to control a movement towards a moving object.

In the present study we sought to identify which brain regions are associated with integrating visual information of a moving target and a timed motor action in a coincident anticipation task using fMRI. Coincident anticipation tasks are a class of interceptive actions in which the participant presses a button in synchrony with the arrival of the target at a predetermined position (Tresilian, 1995). We hypothesized that the supramarginal gyrus and ventral premotor cortex on the left hemisphere would be associated with this type of visuomotor integration task because it was previously associated with temporal prediction in perceptual tasks (Assmus et al., 2003; Coull et al., 2008). We also hypothesized that the borders of the intraparietal sulcus would be involved in the visuomotor integration given that it has been previously associated with visuomotor integration with static visual information (Grefkes et al., 2004; Vesia and Crawford, 2012) and given that it has connections with premotor cortex (Colby et al., 1993; Luppino et al., 1999; Wise et al., 1997). In order to rule out that some areas are activated because of general motor or visual motion processes, we compared the activation in the coincident anticipation task to reaction time and attention to visual motion control conditions. The comparison of these conditions showed a bilateral fronto-parietal network, as well activity in the

ascending limb of the inferior temporal sulcus (hV5+ complex; Dumoulin et al., 2000; Zeki et al., 1991) and the angular gyrus.

2 Materials and Methods

2.1 Participants

Twenty young healthy adults participated in our study (7 female; 26.1 ± 5.07 years old, mean $\pm$ standard deviation). All participants were right handed as assessed by the Edinburgh inventory (Oldfield, 1971), had normal or corrected to normal vision, and no history of neurological disease prior to this study. All participants provided consent by signing a form approved by the Ethical Committee of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo according to the Declaration of Helsinki.

2.2 Experimental Design and Procedures

Participants practiced the experimental task before entering in the scanner for 6 minutes. They sat in a room with one of the researchers (R.M.A.N.) and practiced the task in a 13-inches MacBook Pro laptop (Mac OS X 10.10) and custom made response box connected to the USB port. Irrespective of the experimental condition, participants saw two black vertical bars (0.33° width; 3.5° height) separated by 10° of visual angle, and one black dot (0.33° diameter) positioned at the middle of the screen throughout the entire experiment. During the training period, participants were instructed to fixate their gaze at a dot in the center of the screen for the entire run. One researcher (R.M.A.N.) visually inspected whether participants were not moving their eyes during practice, and if they did move, the researcher repeated the instructions. Participants were able to follow these instructions before entering the scanner.

In order to investigate which areas of the brain are associated with the integration of visual motion and timed motor action, we conducted an event-related fMRI experiment with three conditions: Intercept, Observe and React (Figure 1). Before each trial began, participants saw a word with the name of the condition that would be performed next. This instruction was shown just above the fixation dot for 500 ms. In the Intercept condition, as soon as the trial began, a red square target (0.33° width) appeared on the screen right beside one of the vertical bars, and started to move towards the opposite bar. Participants were instructed to press a button with their right thumb at the exact moment the target would hit the opposite bar at the end of its trajectory (Figure 1). The time-to-contact from one bar to the other varied between 0.5 s and 1.7 s, with increments of 0.3 s. In the Observe condition, participants were required to pay attention to the displacement of the target, without producing any motor response. Time-to-contact in the Observe and Intercept condition were the same. In the React condition, participants were required to press a button with their right thumb as fast as possible after they perceived that the fixation dot had transformed into a hollow black ring. The transformation of the fixation dot could occur after intervals between 0.5 and 1.7 s, with increments of 0.3 s, after the warning cue disappeared.

Both time-to-contact and time to fixation dot transformation were

randomized according to a uniform distribution with the hard constraint that two trials in a row could not be the same. The direction of motion in the Intercept and Observe conditions were randomized across trials. Participants performed 40 trials in each condition. The three conditions were randomized across the run using a script based on the Genetic Algorithm (Wager and Nichols, 2003). Trials were separated by inter-trial intervals between 2.3 s and 5 s (increments of 0.3 s). Participants did not receive any feedback about their performance throughout the experiment. The run took 12 minutes and 12 seconds to be completed. Participants saw the stimuli projected in a screen positioned in front of the scanner by means of a mirror system (Projector DELL, 60 Hz, 1024x768 resolution). Behavioral data were collected by means of an MR compatible custom-made button box (1000 Hz frequency of acquisition). Experimental stimuli, behavioral acquisition and synchronization with the MRI scanner were made using Psychophysics toolbox 3 (Brainard, 1997; Kleiner et al., n.d.) in MATLAB® (version 7.13.0, MathWorks).

Figure 1 – Experimental conditions. A) In the Intercept condition, participants had to press the button at the same time the target hit the opposite obstacle; B) in the Observe condition, they had to pay attention to target movement without any button press; and C) in the React conditions, they had to press the button as soon as they noticed the fixation dot had transformed into a hollow ring.

2.3 fMRI acquisition

Data were acquired using a 3-Tesla Philips (Achieva, Philips Medical Systems, The Netherlands) using a 32-channel coil. Images were acquired using echo-planar T2*-weighted imaging, with an ascending sequence covering the whole brain, with a voxel size of 3 x 3 x 3 mm (TR=2000 ms, TE=30 ms, flip angle=90°, FOV=240 mm, slice thickness of 3 mm aligned with the anterior and posterior commissures, between slice gap of 0.3 mm, matrix, 80 x 80). One run consisted of 366 volumes and each volume acquired with 40 slices. The first five volumes were collected in the absence of any task to allow for signal stabilization and were excluded from additional processing and analysis.

2.3 Behavioral data analysis

We recorded subjects' responses to the tasks using an MRI compatible button-press system (Zurc & Zurc, Brazil). Variables measured included temporal error (Intercept condition), reaction time (React condition) and error percentage in all

three conditions. These measures were processed using custom made scripts in MATLAB® (Mathworks, version 7.13.0), and further statistical analysis were performed using R (version 2.15.2). Temporal error is the difference between the moment the target hits the vertical bar and the moment participants press the button. This measure indicates the temporal bias of the participants. Negative values indicate anticipation and positive values indicate they were late. Reaction time is the difference of time between the moment participants press the button and the moment the fixation dot transforms into a ring. We considered as errors in the Intercept condition when participants pressed the button more than 500 ms before or after the target hit the vertical bar. In the React condition, we considered as an error when participants pressed the button before the fixation dot transformed into a ring or if they did not press the button 500 ms after the ring was presented. In the Observe condition, we considered as an error when participants pressed the button. In addition, we also considered as errors when the button box system failed to register a response in the Intercept and React conditions. In order to evaluate if participants were using different strategies in the Intercept and React conditions, we performed a paired t test comparing temporal error and reaction time. Significance level for statistical analysis of the behavioral measures was established at 5%.

2.4 Preprocessing of fMRI data

fMRI data processing was performed using FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) Version 6.00, part of FSL (FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Registration to the MNI152 standard space images was carried out using FLIRT (Jenkinson et al., 2002; Jenkinson and Smith, 2001). The following pre-statistics processing was applied; motion correction using MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002); slice-timing correction using Fourier-space time-series phase-shifting; non-brain removal using BET (Smith, 2002); spatial smoothing using a Gaussian kernel of FWHM 5mm; grand-mean intensity normalization of the entire 4D dataset by a single multiplicative factor; high-pass temporal filtering (Gaussian-weighted least-squares straight line fitting, with $\sigma=64.0s$). Time series statistical analysis was carried out using FILM with local autocorrelation correction (Woolrich et al., 2001).

2.5 fMRI statistical analysis

Statistical analysis was implemented using a massive univariate General Linear Model approach, modeling response at each voxel of the brain. Activity in each trial was modeled as a single event. The beginning of each trial was determined as the first moment after the warning message disappeared, and the end of the trial was determined according with target time-to-contact or the time it took for the fixation dot to transform. Each event was convolved with a double gamma function creating one regressor for each experimental condition (Intercept, Observe, and React). We also included three regressors with the first temporal derivative of each regressor from the three conditions. Individual contrasts of interest were evaluated using a one sample t test ([Intercept > Observe], [Intercept > React]). The group analysis was carried out using FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) stage 1 (Beckmann et al., 2003; Woolrich, 2008;

Woolrich et al., 2004). In order to verify which areas were associated with visuomotor integration in the interceptive task, and ruling out areas involved only in pure motor or visual motion processing, we performed a one sample t test for both contrasts obtained in the individual level, which were subsequently used in a conjunction analysis (Nichols et al., 2005). This conjunction analysis was used to identify which areas have greater activation in the Intercept condition in comparison with both Observe and React conditions. Z (Gaussianised T/F) statistic images were thresholded using clusters determined by $Z > 2.3$ and a corrected cluster significance threshold of $p = 0.05$ (Worsley, 2001).

3 Results

We designed an experiment to verify which areas of the brain are associated with integrating visual information of motion and a timed motor action in a simple interceptive task while acquiring fMRI data. In this interceptive task, participants pressed a button in synchrony with the arrival of a moving target at a predefined location. They also performed two control tasks — simple reaction and attention to visual motion — in order to identify and exclude brain areas that would be involved in general motor or visual motion processing components of interceptive task.

3.1 Behavioral Results

In order to evaluate participants' performance in each of the three experimental conditions, we recorded behavioral measures of temporal error in the Intercept condition, reaction time in the React condition, and percentage of errors in all conditions. If participants were just waiting for the target to hit the wall in the Intercept condition, we would observe similar behavior in the Intercept and React conditions. Temporal error (mean = 21.68 ms; sd = 45.00 ms) and reaction time (mean = 328.67 ms; sd = 28.76 ms) were significantly different [$t(19) = -23.5$, $p < 0.0001$; Figure 2]. This indicates that participants followed the instructions in the Intercept and React conditions, used different strategies in each one of them, and, therefore, might have used different brain mechanisms. Also, in the Observe condition, the number of errors was low (mean = 2.12 %, range = 0-10%; Intercept: mean = 0.75%, range = 0-7.5%; React: mean = 5.38%, range = 0-20%), showing that participants were able to pay attention to the moving target preventing any motor response. Overall, these results show that participants were able to perform each experimental condition as intended.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 2 – Histogram with mean temporal error and reaction time across participants in the Intercept (dark gray) and React (light gray) conditions.

3.2 fMRI results

Integrating visual information of motion with a timed motor action (conjunction analysis of the contrasts [Intercept > Observe] & [Intercept > React]) generated greater BOLD response bilaterally in a dorsal network, including the posterior portion of the bilateral superior parietal lobe, borders of the intraparietal sulcus, and junction of the superior frontal sulcus with the prefrontal sulcus (dorsal Premotor Cortex). This analysis also revealed higher activity in the Intercept condition in bilateral angular gyri and ascending branch of the inferior temporal sulcus (Table 1; Figure 3).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 3 – Brain areas associated with the integration of visual motion and timed motor action. Statistical maps were created through a conjunction analysis of the [Intercept > Observe] & [Intercept > React] contrasts. Z (Gaussianised T/F) statistic images were thresholded using clusters determined by $Z > 2.3$ and a (corrected) cluster significance threshold of $P = 0.05$. Left hemisphere is on the left side of the image (neurologic convention). Axial slices show bilateral clusters (A; $z = 52$) in premotor cortex, borders of the intraparietal sulci, and superior parietal lobule; (B; $z = 0$) area hV5+; and (C; $z = 12$) angular gyri. Coronal slices show bilateral clusters (D; $y = -74$) in the superior parietal lobule, angular gyri, and area hV5+; (E; $y = 2$) in the premotor cortex; and (F; $y = -54$) in the borders of the intraparietal sulci. Sagittal slices show clusters (G; $x = -50$) in area hV5+ in the left hemisphere; and (H; $x = 40$) angular gyrus and area hV5+ on the right hemisphere (see maxima coordinates in Table 1). Average images of 20 participants are rendered in the MNI152 2mm structural brain image.

Table 1 – MNI coordinates of maxima for each cluster from the conjunction analysis.

Anatomical labels	MNI Coordinates					Size
		X	Y	Z	Z Value	
Premotor cortex BA6	L	-24	-4	56	3.46	386
Premotor cortex BA6	R	22	2	50	3.78	315
Superior parietal lobule 7P	L	-12	-80	50	3.48	1052
Superior parietal lobule 7A	L	-22	-64	56	3.11	
Intraparietal sulcus hIP3	L	-31	-55	49	3.38	
Superior parietal lobule 7A	R	8	-62	64	3.80	611
Superior parietal lobule 7P	R	14	-71	57	3.80	
Intraparietal sulcus hIP3	R	28	-52	54	3.23	25
hV5+	R	48	-78	12	3.03	96
hV5+	L	-46	-72	2	3.23	104
Inferior parietal lobule PGp	L	-38	-76	28	2.69	23
Inferior parietal lobule PGp	L	-46	-80	18	2.88	77
Inferior parietal lobule PGp	R	38	-78	28	3.40	173

Note: L = Left, R = Right; Anatomical labels were classified according to the Jülich Histological Atlas.

4 Discussion

Here we examined which areas of the brain are associated with integrating visual information of motion and a timed motor action. We conducted an event-related fMRI experiment comparing a main task in which participants performed a coincident anticipation task, with two control tasks that would show effects of motor production and attention to visual motion. Our initial hypothesis was that a left lateralized ventral fronto-parietal network — network that has been previously associated with temporal prediction in perceptual tasks — would also be involved in generating temporal predictions in a visuomotor task. In addition, we also hypothesized that bilateral intraparietal sulcus would be involved in visuomotor control in a dynamic task. Our results showed a bilateral dorsal parietal-premotor network comprising the intraparietal sulcus, posterior superior parietal lobule and dorsal premotor cortex, in addition to bilateral activation in hV5+ and angular gyri.

The results from the present study contradict the hypothesis that there is a left lateralized ventral fronto-parietal network dedicated to estimate implicit temporal information independently of the nature of the task (Assmus et al., 2005, 2003; Coull and Nobre, 2008; Coull et al., 2008; Wiener et al., 2010). Previous studies on perceptual estimation of temporal information have identified a left lateralized parietal-premotor network, including the ventral premotor cortex (Coull et al., 2008) and the supramarginal gyrus (Assmus et al., 2005, 2003; Coull et al., 2008). These authors argue that these areas might form a core network for temporal prediction, given that these same areas are activated in tasks that involve temporal expectation and implicit timing (Coull and Nobre, 2008; Wiener et al., 2010). If there were a core network dedicated to estimating temporal prediction irrespective of the nature of the task, we would expect similar brain regions activated in our main task when compared to perceptual estimation of time-to-contact tasks. However, in the present study we

1 observed a bilateral fronto-parietal network. Moreover, our main task elicited
2 higher activation in the dorsal instead of the ventral premotor cortex, and the
3 angular gyri and superior parietal lobule instead of the supramarginal gyrus. Our
4 interpretation is that these differences reflect a difference in the kind of
5 prediction been performed. In this particular scenario, it seems that dorsal
6 premotor cortex and superior parietal lobule are associated with prediction of
7 moving targets in visuomotor integration tasks, whereas ventral premotor
8 cortex and supramarginal gyrus are associated with the perceptual prediction.

9
10 Bilateral activation at the borders of the intraparietal sulcus corroborates
11 our hypothesis that this region would be related to the integration of visual
12 motion with a motor action. The peak activation found in the present study is in
13 the middle of the sulcus, and apparently in the fundus. In primates, the middle
14 and fundus of the intraparietal sulcus is called area VIP (Ventral Intraparietal)
15 (Colby et al., 1993; Luppino et al., 1999; Maunsell and Essen, 1983). Based on
16 these previous evidence (both anatomical and functional) and our results
17 presented here, we believe this area is a strong candidate for playing a key role
18 in the integration of visual motion information and motor actions. For instance,
19 neurons from area MT and the Superior Parietal Cortex (Maunsell and Essen,
20 1983) project directly to VIP. Moreover, neurons from this area have been
21 reported to selectively respond to direction and speed of motion (Colby et al.,
22 1993), similar to neurons in area MT (Maunsell and Van Essen, 1983; Zeki,
23 1980). Additionally, its neurons also projects to prefrontal areas in the primate,
24 more specifically to area F4 in the ventral premotor cortex (Luppino et al., 1999),
25 and area F2 of the dorsal premotor cortex (Wise et al., 1997). In humans, it has
26 been shown that the borders of the intraparietal sulcus have also projections to
27 the dorsal premotor cortex (Tomassini et al., 2007), although tractography data
28 is still controversial (Knösche et al., 2015). Greater activity in the borders of the
29 intraparietal sulcus, in addition to evidence from primate studies, indicate this
30 could be a homologue area to VIP, and that this area is key to integrate visual
31 information of motion and motor action. Nevertheless, we should take caution
32 when making a direct comparison of functional areas between non-human
33 primates and humans, and the best way of doing this is by applying the same
34 experimental procedures to both species. In addition, spatial resolution of the
35 present experiment does not allow us to precisely define if the activation is
36 located exactly in the fundus of the intraparietal sulcus. Acquiring fMRI data in
37 ultra-high magnetic fields would allow to verify the location of the BOLD signal
38 with higher accuracy in adjacent cortical areas (Ugurbil, 2014).

39
40 The borders of the intraparietal sulcus have also been attributed with
41 other visual, visuomotor, multimodal integration, and attentional roles (Colby et
42 al., 1993; Cotti et al., 2011; Coull et al., 2008; Davranche et al., 2011; Grefkes et
43 al., 2004; Orban et al., 2006, 2003; O'Reilly et al., 2008; Swisher et al., 2007; Vesia
44 and Crawford, 2012). In the present study, activity in the intraparietal sulcus
45 could be associated with processing of visual motion information, as has been
46 evidenced in both non-human primates (Colby et al., 1993) and humans (Orban
47 et al., 2006, 2003; Sunaert et al., 1999). However, greater activity in the Intercept
48 than in the Observe condition makes this possibility less likely since the same
49 visual stimulus is used in both conditions.

50
51 One could argue that greater activation in the borders of the intraparietal
52 sulcus occurred because of attentional factors. Directing attention to temporal
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

aspects (Cotti et al., 2011; Coull et al., 2004; Coull and Nobre, 1998; Davranche et al., 2011) and spatial aspects (Corbetta et al., 1998; Gitelman et al., 1999) of the task activates preferentially the borders of the left and right intraparietal sulcus, respectively. In our experiment, participants had to direct their attention to both temporal aspects of the task, for instance to predict when the target would hit the obstacle, as well as keep track of target's current position and its distance to the obstacle. Furthermore, expecting and planning to perform a movement (Cotti et al., 2011; Davranche et al., 2011; Rushworth et al., 2007), as in our React condition, and attending to visual motion (Culham et al., 1998), as in our Observe condition, also activate the borders of the intraparietal sulcus. However, we can only speculate on the role of attention in our results.

We expected to find activity in hV5+ in both Intercept and Observe conditions, since both involve processing visual information of motion (Huk et al., 2002; Maunsell and Van Essen, 1983; Orban et al., 2003; Sunaert et al., 1999; Zeki, 1980; Zeki et al., 1991; Zimmermann et al., 2011). However, we did not expect to find greater activity in hV5+ in the Intercept than in the Observe condition, as evidenced in the conjunction analysis, since both require attention to visual motion (Beauchamp et al., 1997; Chawla et al., 1999; Culham et al., 1998; Huk et al., 2002; O'Craven et al., 1997; Treue and Maunsell, 1996). There might be an increase in the top-down interactions between hV5+ and higher order areas in order to perform this behavior in visuomotor control tasks as opposed to only paying attention to target motion. For example, frontal eye fields exert top-down modulation in hV5+ as shown by TMS stimulation (Silvanto et al., 2006). It has also been shown that hV5+ has an important role in providing visual information of motion in interceptive actions as evidenced by virtual lesion studies with TMS in humans (Bosco et al., 2008; Dessing et al., 2013; Schenk et al., 2005) and muscimol lesions in monkeys (Ilg and Schumann, 2007). However, our results cannot resolve whether visuomotor control in dynamic scenarios elicit greater modulation of hV5+ than for only attending visual motion because of greater interaction with higher order areas.

Another area that had greater activation in the Intercept condition with respect to the other two was the caudal end of the superior parietal cortex. This region, also known as the posterior parietal cortex, has been implicated in different visuomotor functions in reaching (Desmurget et al., 1999; Filimon et al., 2009; Pisella et al., 2000; Prado et al., 2005; Rossetti et al., 2005, 2003; Vesia and Crawford, 2012). One of such functions is the processing and integration of peripheral visual information (Orban et al., 2006, 2003). In the present study, activity in the posterior parietal cortex might be related to the processing of peripheral visual information. Since participants had to fixate at the dot at the center of the screen, they had to use peripheral visual information of the moving target to estimate time-to-contact. However, there was also the need to process visual information of motion in the periphery in the Observe condition. Therefore, it seems that the posterior parietal cortex might also have a specific role in visuomotor transformation other than just processing peripheral visual information. Supporting this notion, Merchant et al. (2004) have shown that about 20% of the neurons recorded by them in a posterior parietal area in the monkey (area 7a) respond only in an interceptive condition when compared to a passive viewing condition.

1 The posterior parietal cortex has also been associated with the updating
2 of visual information. Permanent (Pisella et al., 2000; Rossetti et al., 2005, 2003)
3 or transitory (Desmurget et al., 1999 - TMS study) lesions on the posterior
4 parietal cortex prevent participants from correcting fast pointing movements
5 when there is a target jump and participants have to correct their movements
6 mid-flight. In the present study, participants did not have to reach for a target
7 nor change movement toward a moving target, but target position changed with
8 the passage of time. It might be the case that the posterior parietal cortex keeps
9 track of target position change, and also keeps track of the distance between the
10 target and the wall, another function that has been attributed to the posterior
11 parietal cortex alongside visual feedback of the effector and visual target
12 (Filimon et al., 2009).
13

14
15 The only evidence so far regarding the role of posterior parietal cortex in
16 interceptive actions in humans is the study from Dessing et al. (2013). In their
17 study, they disrupted activity in a caudal region of posterior parietal cortex with
18 TMS while participants performed an interceptive action. Their results showed
19 that TMS over the superior parieto-occipital cortex increased spatial variability
20 of the interceptive movement, while no timing effects were observed. Future
21 studies should be done to elucidate the role of this region in interceptive actions,
22 as well as in processing visual information of motion in the periphery.
23

24 In summary, the present study shows that integration of visual
25 information of motion with timed motor action in interceptive actions involves a
26 bilateral fronto-parietal network comprising the dorsal premotor cortex,
27 intraparietal sulcus and posterior portion of the superior parietal lobule, as well
28 as visual motion area hV5+ and angular gyrus. Our findings add to previous
29 neuroimaging studies regarding interceptive actions (Indovina et al., 2005; Senot
30 et al., 2008; Tan et al., 2009). The control conditions allowed us to control for
31 general visual and motor effects, as well as provide better spatial localization of
32 activation with respect to magnetoencephalography studies (Tan 2010; Senot
33 2008). The wide network shown in our study reflects the complexity of an
34 interceptive task. In order to intercept a moving target, it is required to estimate
35 the time-to-contact of the target at an interception zone, keep track of the spatial
36 position of both the target and the interception zone, and control the appropriate
37 motor action to be successful in the task.
38
39
40
41
42

43 Acknowledgements 44

45
46 We thank Matthias Nau for valuable comments on an initial version of the
47 manuscript. This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de
48 Pessoal de Ensino Superior (CAPES) as a scholarship to RMAN and CNPq grant n.
49 308836/2011-1 (EAJ).
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- Assmus, A., Marshall, J.C., Noth, J., Zilles, K., Fink, G.R., 2005. Difficulty of perceptual spatiotemporal integration modulates the neural activity of left inferior parietal cortex. *Neuroscience* 132, 923–927.
- Assmus, A., Marshall, J.C., Ritzl, A., Noth, J., Zilles, K., Fink, G.R., 2003. Left inferior parietal cortex integrates time and space during collision judgments. *Neuroimage* 20, S82–S88.
- Beauchamp, M.S., Cox, R.W., DeYoe, E.A., 1997. Graded effects of spatial and featural attention on human area MT and associated motion processing areas. *J. Neurophysiol.* 78, 516–520.
- Beckmann, C.F., Jenkinson, M., Smith, S.M., 2003. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *NeuroImage* 20, 1052–1063. doi:10.1016/S1053-8119(03)00435-X
- Bosco, G., Carrozzo, M., Lacquaniti, F., 2008. Contributions of the human temporoparietal junction and MT/V5+ to the timing of interception revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 28, 12071–84.
- Brainard, D.H., 1997. The Psychophysics Toolbox. *Spat. Vis.* 10, 433–436.
- Chawla, D., Rees, G., Friston, K.J., 1999. The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nat. Neurosci.* 2, 671–676. doi:10.1038/10230
- Colby, C.L., Duhamel, J.R., Goldberg, M.E., 1993. Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J. Neurophysiol.* 69, 902–914.
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Drury, H.A., Linenweber, M.R., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Van Essen, D.C., Shulman, G.L., 1998. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21, 761–773.
- Cotti, J., Rohenkohl, G., Stokes, M., Nobre, A.C., Coull, J.T., 2011. Functionally dissociating temporal and motor components of response preparation in left intraparietal sulcus. *NeuroImage* 54, 1221–1230. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.038
- Coull, J., Nobre, A., 2008. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr. Opin. Neurobiol.* 18, 137–44.
- Coull, J.T., Nobre, A.C., 1998. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci* 18, 7426–35.
- Coull, J.T., Vidal, F., Goulon, C., Nazarian, B., Craig, C., Coull, J.T., Vidal, F., Goulon, C., Nazarian, B., Craig, C., 2008. Using time-to-contact information to assess potential collision modulates both visual and temporal prediction networks. *Front. Hum. Neurosci.* 2, 10. doi:10.3389/neuro.09.010.2008
- Coull, J.T., Vidal, F., Nazarian, B., Macar, F., 2004. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science* 303, 1506–1508.
- Culham, J.C., Brandt, S.A., Cavanagh, P., Kanwisher, N.G., Dale, A.M., Tootell, R.B., 1998. Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J. Neurophysiol.* 80, 2657–2670.
- Culham, J.C., Valyear, K.F., 2006. Human parietal cortex in action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 205–12.

- 1 Davranche, K., Nazarian, B., Vidal, F., Coull, J., 2011. Orienting attention in time
2 activates left intraparietal sulcus for both perceptual and motor task
3 goals. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 3318–3330.
- 4 Desmurget, M., Epstein, C.M., Turner, R.S., Prablanc, C., Alexander, G.E., Grafton,
5 S.T., 1999. Role of the posterior parietal cortex in updating reaching
6 movements to a visual target. *Nat. Neurosci.* 2, 563–7.
- 7 Dessing, J.C., Peper, C.L., Bullock, D., Beek, P.J., 2005. How position, velocity, and
8 temporal information combine in the prospective control of catching: data
9 and model. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 668–86.
- 10 Dessing, J.C., Vesia, M., Crawford, J.D., 2013. The role of areas MT+/V5 and SPOC
11 in spatial and temporal control of manual interception: an rTMS study.
12 *Front. Behav. Neurosci.* 7, 15. doi:10.3389/fnbeh.2013.00015
- 13 Dumoulin, S.O., Bittar, R.G., Kabani, N.J., Baker, C.L., Goualher, G.L., Pike, G.B.,
14 Evans, A.C., 2000. A New Anatomical Landmark for Reliable Identification
15 of Human Area V5/MT: a Quantitative Analysis of Sulcal Patterning.
16 *Cereb. Cortex* 10, 454–463. doi:10.1093/cercor/10.5.454
- 17 Filimon, F., Nelson, J.D., Huang, R.-S., Sereno, M.I., 2009. Multiple Parietal Reach
18 Regions in Humans: Cortical Representations for Visual and
19 Proprioceptive Feedback during On-Line Reaching. *J. Neurosci.* 29, 2961–
20 2971. doi:10.1523/JNEUROSCI.3211-08.2009
- 21 Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., LaBar, K.S., Kim, Y.-H., Meyer, J.R.,
22 Mesulam, M.-M., 1999. A large-scale distributed network for covert spatial
23 attention. *Brain* 122, 1093–1106. doi:10.1093/brain/122.6.1093
- 24 Grefkes, C., Ritzl, A., Zilles, K., Fink, G.R., 2004. Human medial intraparietal cortex
25 subserves visuomotor coordinate transformation. *NeuroImage* 23, 1494–
26 1506. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.031
- 27 Huk, A.C., Dougherty, R.F., Heeger, D.J., 2002. Retinotopy and Functional
28 Subdivision of Human Areas MT and MST. *J. Neurosci.* 22, 7195–7205.
- 29 Ilg, U.J., Schumann, S., 2007. Primate Area MST-l Is Involved in the Generation of
30 Goal-Directed Eye and Hand Movements. *J. Neurophysiol.* 97, 761–771.
31 doi:10.1152/jn.00278.2006
- 32 Indovina, I., Maffei, V., Bosco, G., Zago, M., Macaluso, E., Lacquaniti, F., 2005.
33 Representation of visual gravitational motion in the human vestibular
34 cortex. *Science* 308, 416–9.
- 35 Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S., 2002. Improved optimization for
36 the robust and accurate linear registration and motion correction of brain
37 images. *NeuroImage* 17, 825–841.
- 38 Jenkinson, M., Smith, S., 2001. A global optimisation method for robust affine
39 registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156.
- 40 Katsumata, H., Russell, D.M., 2011. Prospective versus predictive control in
41 timing of hitting a falling ball. *Exp. Brain Res.* 216, 499–514.
42 doi:10.1007/s00221-011-2954-y
- 43 Kleiner, M., Brainard, D.H., Pelli, D., n.d. What's new in Psychtoolbox-3? Percept.
44 36 ECVF Abstr. Suppl.
- 45 Knösche, T.R., Anwender, A., Liptrot, M., Dyrby, T.B., 2015. Validation of
46 tractography: Comparison with manganese tracing. *Hum. Brain Mapp.*
47 n/a–n/a. doi:10.1002/hbm.22902

- 1 Lappe, M., 2004. Building blocks for time-to-contact estimation by the brain, in:
2 Savelsburgh, H.H. and G.J.P. (Ed.), *Advances in Psychology, Time-to-*
3 *Contact*. North-Holland, pp. 39–52.
- 4 Luppino, G., Murata, A., Govoni, P., Matelli, M., 1999. Largely segregated
5 parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP
6 and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp. Brain*
7 *Res.* 128, 181–187.
- 8 Maunsell, J.H., Essen, D. van, 1983. The connections of the middle temporal visual
9 area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque
10 monkey. *J. Neurosci.* 3, 2563–2586.
- 11 Maunsell, J.H., Van Essen, D.C., 1983. Functional properties of neurons in middle
12 temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus
13 direction, speed, and orientation. *J. Neurophysiol.* 49, 1127–1147.
- 14 Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., Georgopoulos, A.P., 2004. Neural responses
15 during interception of real and apparent circularly moving stimuli in
16 motor cortex and area 7a. *Cereb Cortex* 14, 314–31.
- 17 Nichols, T., Brett, M., Andersson, J., Wager, T., Poline, J.-B., 2005. Valid
18 conjunction inference with the minimum statistic. *NeuroImage* 25, 653–
19 660. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.005
- 20 O'Craven, K.M., Rosen, B.R., Kwong, K.K., Treisman, A., Savoy, R.L., 1997.
21 Voluntary Attention Modulates fMRI Activity in Human MT–MST. *Neuron*
22 18, 591–598. doi:10.1016/S0896-6273(00)80300-1
- 23 Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh
24 inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- 25 Orban, G.A., Claeys, K., Nelissen, K., Smans, R., Sunaert, S., Todd, J.T., Wardak, C.,
26 Durand, J.-B., Vanduffel, W., 2006. Mapping the parietal cortex of human
27 and non-human primates. *Neuropsychologia, Visuomotor Functions of the*
28 *Posterior Parietal Cortex* 44, 2647–2667.
29 doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.001
- 30 Orban, G.A., Fize, D., Peuskens, H., Denys, K., Nelissen, K., Sunaert, S., Todd, J.,
31 Vanduffel, W., 2003. Similarities and differences in motion processing
32 between the human and macaque brain: evidence from fMRI.
33 *Neuropsychologia* 41, 1757–1768. doi:10.1016/S0028-3932(03)00177-5
- 34 O'Reilly, J.X., Mesulam, M.M., Nobre, A.C., 2008. The Cerebellum Predicts the
35 Timing of Perceptual Events. *J. Neurosci.* 28, 2252–2260.
36 doi:10.1523/JNEUROSCI.2742-07.2008
- 37 Pisella, L., Grea, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., Boisson, D.,
38 Rossetti, Y., 2000. An “automatic pilot” for the hand in human posterior
39 parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat. Neurosci.* 3, 729–
40 36.
- 41 Prado, J., Clavagnier, S., Otzenberger, H., Scheiber, C., Kennedy, H., Perenin, M.T.,
42 2005. Two cortical systems for reaching in central and peripheral vision.
43 *Neuron* 48, 849–58.
- 44 Regan, D., 1997. Visual factors in hitting and catching. *J. Sports Sci.* 15, 533–58.
- 45 Rossetti, Y., Pisella, L., Vighetto, A., 2003. Optic ataxia revisited: visually guided
46 action versus immediate visuomotor control. *Exp. Brain Res. Exp.*
47 *Hirnforsch.* 153, 171–9.
- 48 Rossetti, Y., Revol, P., McIntosh, R., Pisella, L., Rode, G., Danckert, J., Tilikete, C.,
49 Dijkerman, H.C., Boisson, D., Vighetto, A., Michel, F., Milner, A.D., 2005.

- Visually guided reaching: bilateral posterior parietal lesions cause a switch from fast visuomotor to slow cognitive control. *Neuropsychologia* 43, 162–77.
- Rushworth, M.F., Behrens, T.E., Rudebeck, P.H., Walton, M.E., 2007. Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn. Sci.* 11, 168–76.
- Schenk, T., Ellison, A., Rice, N., Milner, A.D., 2005. The role of V5/MT+ in the control of catching movements: an rTMS study. *Neuropsychologia* 43, 189–98.
- Senot, P., Baillet, S., Renault, B., Berthoz, A., 2008. Cortical Dynamics of Anticipatory Mechanisms in Interception: A Neuromagnetic Study. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 1827–1838. doi:10.1162/jocn.2008.20129
- Silvanto, J., Lavie, N., Walsh, V., 2006. Stimulation of the Human Frontal Eye Fields Modulates Sensitivity of Extrastriate Visual Cortex. *J. Neurophysiol.* 96, 941–945. doi:10.1152/jn.00015.2006
- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–155. doi:10.1002/hbm.10062
- Sunaert, S., Van Hecke, P., Marchal, G., Orban, G.A., 1999. Motion-responsive regions of the human brain. *Exp. Brain Res.* 127, 355–370.
- Swisher, J.D., Halko, M.A., Merabet, L.B., McMains, S.A., Somers, D.C., 2007. Visual Topography of Human Intraparietal Sulcus. *J. Neurosci.* 27, 5326–5337. doi:10.1523/JNEUROSCI.0991-07.2007
- Tan, H.-R.M., Leuthold, A.C., Lee, D.N., Lynch, J.K., Georgopoulos, A.P., 2009. Neural mechanisms of movement speed and tau as revealed by magnetoencephalography. *Exp. Brain Res.* 195, 541–552. doi:10.1007/s00221-009-1822-5
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Klein, J.C., Behrens, T.E.J., Pozzilli, C., Matthews, P.M., Rushworth, M.F.S., Johansen-Berg, H., 2007. Diffusion-Weighted Imaging Tractography-Based Parcellation of the Human Lateral Premotor Cortex Identifies Dorsal and Ventral Subregions with Anatomical and Functional Specializations. *J. Neurosci.* 27, 10259–10269. doi:10.1523/JNEUROSCI.2144-07.2007
- Tresilian, J.R., 2005. Hitting a moving target: perception and action in the timing of rapid interceptions. *Percept Psychophys* 67, 129–49.
- Tresilian, J.R., 1995. Perceptual and cognitive processes in time-to-contact estimation: analysis of prediction-motion and relative judgment tasks. *Percept. Psychophys.* 57, 231–45.
- Treue, S., Maunsell, J.H.R., 1996. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* 382, 539–541. doi:10.1038/382539a0
- Ugurbil, K., 2014. Magnetic resonance imaging at ultrahigh fields. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 61, 1364–1379. doi:10.1109/TBME.2014.2313619
- Vesia, M., Crawford, J.D., 2012. Specialization of reach function in human posterior parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 221, 1–18. doi:10.1007/s00221-012-3158-9
- Wager, T.D., Nichols, T.E., 2003. Optimization of experimental design in fMRI: a general framework using a genetic algorithm. *Neuroimage* 18, 293–309.

- 1 Wiener, M., Turkeltaub, P.E., Coslett, H.B., 2010. Implicit timing activates the left
2 inferior parietal cortex. *Neuropsychologia* 48, 3967–3971.
3 doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.014
- 4 Wise, S.P., Boussaoud, D., Johnson, P.B., Caminiti, R., 1997. Premotor and parietal
5 cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations.
6 *Annu. Rev. Neurosci.* 20, 25–42.
- 7 Woolrich, M., 2008. Robust group analysis using outlier inference. *NeuroImage*
8 41, 286–301. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.042
- 9 Woolrich, M.W., Behrens, T.E.J., Beckmann, C.F., Jenkinson, M., Smith, S.M., 2004.
10 Multilevel linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian
11 inference. *NeuroImage* 21, 1732–1747.
12 doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.023
- 13 Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., Smith, S.M., 2001. Temporal
14 autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage*
15 14, 1370–1386. doi:10.1006/nimg.2001.0931
- 16 Worsley, K.J., 2001. Statistical analysis of activation images, in: Jezzard, P.,
17 Matthews, P.M., Smith, S.M. (Eds.), *Functional MRI: An Introduction to*
18 *Methods*. pp. 251–70.
- 19 Zago, M., McIntyre, J., Senot, P., Lacquaniti, F., 2009. Visuo-motor coordination
20 and internal models for object interception. *Exp. Brain Res. Exp.*
21 *Hirnforsch.* 192, 571–604.
- 22 Zeki, S., 1980. The response properties of cells in the middle temporal area (area
23 MT) of owl monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 207, 239–
24 248.
- 25 Zeki, S., Watson, J.D., Lueck, C.J., Friston, K.J., Kennard, C., Frackowiak, R.S., 1991.
26 A direct demonstration of functional specialization in human visual
27 cortex. *J. Neurosci.* 11, 641–649.
- 28 Zimmermann, J., Goebel, R., De Martino, F., van de Moortele, P.-F., Feinberg, D.,
29 Adriany, G., Chaimow, D., Shmuel, A., Uğurbil, K., Yacoub, E., 2011.
30 Mapping the Organization of Axis of Motion Selective Features in Human
31 Area MT Using High-Field fMRI. *PLoS ONE* 6, e28716.
32 doi:10.1371/journal.pone.0028716
- 33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65