



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Brígida Melo

**MAPEAMENTO NEURAL DE EXPERIÊNCIAS DE
QUASE-MORTE: UMA ABORDAGEM DE FMRI E
EEG**

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Engenharia Biomédica no ramo de
Neurociências orientada pelo Professor Doutor Óscar F. Gonçalves e
apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências e
Tecnologia da Universidade de Coimbra.**

setembro de 2022

1 2



9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Brígida Melo

**Mapeamento neural de Experiências de
Quase Morte: uma abordagem de fMRI
e EEG**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Física

Dissertação no âmbito do Mestrado em Engenharia Biomédica no ramo de Neurociências orientada pelo Professor Doutor Óscar F. Gonçalves e apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

setembro 2022

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:



CINEICC

Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Agradecimentos

Ao findar a maior fase da minha vida até ao momento, tenho em mim um sentimento de tamanha gratidão e emoção por tudo o que vivi e pelo tanto que cresci. Mas não fiz este caminho sozinha e urge em mim uma necessidade de agradecer a todos os que fizeram parte dele.

Ao meu orientador, o Professor Dr. Óscar Gonçalves, por ter sido uma constante inspiração, por todas as palavras encorajadoras que me dirigiu ao longo deste ano e por ter sempre acreditado em mim. Ao Professor Dr. André Peres, por todo o tempo disponibilizado, por toda a paciência, por tudo o que me ensinou e pela boa disposição que marcou todas as nossas reuniões. To Gabriel Besson, for accepting the enormous challenge of helping me with the short time we had at hand and for teaching me so much in that short time. E se o trabalho deste último ano se tornou em algo descontraído e divertido, muito o devo ao espírito de equipa e de entreaajuda do Proaction onde todos me receberam com um sorriso e uma porta aberta. Ao Pedro, ao Igor, à Fernanda, à Daniela e à Carolina, obrigada por toda a ajuda e por todo o tempo que gastaram comigo que fez toda a diferença no resultado desta dissertação. Um agradecimento especial à Patrícia, por não só ter sido uma ajuda indispensável, sem a qual não teria (de todo!) conseguido acabar esta dissertação, mas também por se ter tornado numa verdadeira companheira e amiga. Foi um prazer ter trabalhado com todos.

Estes últimos 5 anos não teriam sido os mesmos sem os amigos que tive o privilégio de fazer durante este bonito percurso. Amigos esses a quem devo tudo e a quem, por mais palavras que lhes diriga, nunca conseguirei expressar o agradecimento que merecem. Ao Roger, à Bia e à Catarina por me terem acolhido de braços abertos na altura em que mais me sentia perdida, por todo o companheirismo destes últimos anos e por aturarem todas as minhas loucuras. À Botas e à Joana, por nunca me terem deixado desistir, por todo o conforto constante e por terem feito parte dos

momentos mais bonitos que levo deste último ano. À minha madrinha, por todos os seus abraços-casa e as suas palavras de motivação. À Daniela, que o acaso da vida nos juntou e que se tornou muito mais do que a colega do laboratório. Ao Hugo, por estes 5 anos de memórias e desabafos, por todos os choros e risos e principalmente por ser dos melhores amigos que alguém podia pedir.

E não posso deixar de agradecer às minhas pessoas, as que me apoiam, aturam e confortam a alma há tantos anos. À Xana, obrigada por todos os cafés, sessões de "trabalho" e por seres a prima mais não prima que tenho. À Beatriz, à Ana, à Carol e à Rita, por terem estado comigo em todas as fases mais importantes da minha vida. Vocês são a minha definição de "amigas para sempre". À Tats, à Maggy e à Fonseca, porque, apesar de termos estado todas a quilómetros de distância nestes últimos 5 anos, foram dos maiores apoios que podia ter tido. Obrigada por todos os momentos em que chorámos a rir juntas. Vocês fazem-me muito feliz. À Mó, por nunca me ter largado a mão desde 2016 e por me conseguir tranquilizar sempre que preciso. E por fim, ao Francisco, por ser o amigo com as características mais peculiares que eu tenho, por ir comigo seja aonde for de olhos fechados e por se disponibilizar sempre para me ajudar, seja em que momento for.

Ao João, por ter feito destes 5 anos os melhores anos da minha vida. Por ter sido o meu porto de abrigo e por me motivar sempre e nunca mas nunca me ter deixado desistir. Pela felicidade sem igual que trazes aos meus dias e que sei que irás continuar a trazer, obrigada de coração.

Por fim, aos meus Pais e à minha irmã, os meus pilares, o meu motor diário, a minha inspiração. Obrigada por acreditarem sempre em mim, por me terem apoiado sem pensarem duas vezes quando vos disse que queria mudar de curso, por terem tanto orgulho em mim e porque sem vocês nada disto teria sido possível. Obrigada por me darem a oportunidade de cumprir os meus sonhos. São os melhores do mundo.

”Sometimes we feel that what we do is not but a small drop in the ocean. But without it the ocean would be smaller.”

MADRE TERESA DE CALCUTÁ

Resumo

As experiências de quase-morte (NDE) são descritas como experiências de intensidade elevada, nas quais um sujeito passa por um estado alterado de consciência, em situações de risco de vida. A fenomenologia desta experiência varia, mas tem características como: experiências fora-do-corpo, visão em túnel, revisão da vida, etc. Como resultado desta experiência intensa, as pessoas geralmente reportam memórias muito detalhadas, contendo uma quantidade de características fenomenológicas consideráveis, permanecendo estáveis e inalteráveis com o passar do tempo. A recolha de dados neurofisiológicos de pacientes em situações agudas, na fase de transição para a morte, é algo bastante complexo. Deste modo, o estudo de experiências de quase-morte *a posteriori* parece ser um caminho muito cativante para a compreensão das complexas interações que existem entre o cérebro e a mente num estado limite da consciência. Assim, esta dissertação tem como principal objetivo estudar os correlatos neurais associados à evocação das experiências de quase-morte em comparação com a evocação de outra memória autobiográfica (AM), do mesmo período e de intensidade elevada. Além disso, será utilizado um sujeito controlo com o intuito de validar o nosso estudo. Foi desenvolvido um paradigma experimental robusto de recolha de experiências de quase-morte composto por entrevistas semi-estruturadas, questionários e a posterior aquisição de dados de eletroencefalografia e de imagem por ressonância magnética funcional. Os resultados obtidos comprovam a existência de uma ativação cerebral diferente entre o sujeito experimental e o sujeito controlo relativamente à recordação quer da NDE, quer da AM. Os nossos dados sugerem ainda que pessoas que passaram por uma NDE possuam certos marcadores cerebrais e psicológicos. Assim, considera-se que o presente estudo direciona futuras investigações que visam a compreensão dos correlatos neurais subjacentes às experiências de quase-morte e permitirá ainda a otimização e a definição de paradigmas personalizados de recolha de NDE.

Palavras-Chave

Experiências de quase-morte, consciência, imagem por ressonância magnética funcional, eletroencefalografia, conectividade cerebral

Abstract

Near-death experiences (NDE) are described as high-intensity experiences, in which a subject goes through an altered state of consciousness, in life-threatening situations. The phenomenology of this experience varies, but it has characteristics such as: out-of-body experiences, tunnel vision, life review, etc. As a result of this intense experience, people generally report very detailed memories, containing a considerable amount of phenomenological characteristics, remaining stable and unchanged over time. The collection of neurophysiological data from patients in acute situations, in the phase of transition to death, is something quite complex. Thus, the study of near-death experiences *a posteriori* seems to be a very captivating way to understand the complex interactions that exist between the brain and the mind in a limit state of consciousness. Therefore, this dissertation has as main objective to study the neural correlates associated with the evocation of near-death experiences in comparison with the evocation of another autobiographical memory (AM), from the same period and of high intensity. In addition, a control subject will be used in order to validate our study. A robust experimental paradigm for collecting near-death experiences was developed, consisting of semi-structured interviews, questionnaires and the subsequent acquisition of electroencephalography and functional magnetic resonance imaging data. The results obtained prove the existence of a different brain activation between the experimental subject and the control subject regarding the recall of both the NDE and the AM. Our data further suggest that people who have experienced an NDE have certain brain and psychological markers. Thus, it is considered that the present study directs future investigations aimed at understanding the neural correlates underlying near-death experiences and will also allow the optimization and definition of personalized paradigms for NDE collection.

Keywords

Near-death experiences, consciousness, functional magnetic resonance imaging, electroencephalography, brain connectivity

Índice

Lista de acrónimos e abreviaturas	xix
Lista de Tabelas	xxiii
Lista de Figuras	xxv
1 Introdução	1
1.1 Contextualização	1
1.2 Motivação	3
1.3 Objetivos e Hipóteses	3
1.4 Organização da dissertação	4
2 Enquadramento Teórico	5
2.1 Consciência	5
2.2 <i>Mind-wandering</i>	6
2.3 Rede de Modo Padrão	9
2.4 Rede de Saliência	11
2.5 Memórias Autobiográficas	13
3 Experiências de Quase-Morte	15

4	Técnicas de Neuroimagem	21
4.1	Eletroencefalografia	21
4.1.1	Princípios básicos da eletroencefalografia	21
4.1.2	Bandas de frequência	22
4.1.3	Limitações do EEG	24
4.2	Imagem por Ressonância Magnética funcional	24
4.2.1	Princípios da imagem por ressonância magnética	24
4.2.2	O sinal BOLD	27
4.2.3	<i>Design</i> experimental	27
4.2.4	Limitações do fMRI	28
5	Conectividade Funcional	29
5.1	Análise baseada em sementes	29
5.2	Homogeneidade Regional	30
5.3	Análise de componentes principais	30
5.4	Análise de componentes independentes	30
5.5	Teoria dos Grafos	31
6	Métodos	33
6.1	Participantes	33
6.2	Instrumentos de Avaliação	33
6.3	Procedimento Experimental	34
6.3.1	Aquisição MRI	35
6.3.2	Aquisição EEG	36
6.4	Análise dos dados de fMRI	37
6.4.1	Pré-processamento	37
6.4.2	Análise dos dados relacionados com tarefas	37

6.4.3	Análise dos dados em estado de repouso	39
6.5	Análise dos dados de EEG	41
6.5.1	Pré-processamento	41
6.5.2	Análise no domínio da frequência	41
7	Resultados	43
7.1	Análise dos instrumentos de avaliação	43
7.2	Análise dos dados de fMRI	45
7.2.1	Análise dos dados relacionados com tarefas	45
7.2.2	Análise dos dados em estado de repouso	49
7.3	Análise dos dados de EEG	53
8	Discussão	59
9	Conclusão	65
9.1	Limitações e sugestões para trabalhos futuros	66
A	Pré-processamento fMRI	69
A.1	Pré-processamento de dados anatómicos	69
A.2	Pré-processamento dos dados funcionais	70
B	Resultados fMRI	73
C	Resultados EEG	75
	Bibliografia	83

Lista de acrónimos e abreviaturas

ACC Córtex cingulado anterior

AM Memória Autobiográfica

AMCQ Questionário das Características da Memória Autobiográfica

AMG Amígdala

amPFC Córtex pré-frontal anterior-medial

ANOVA Análise de variância

BOLD Contraste dependente do nível de oxigenação do sangue

CEN Rede executiva central

DAN Rede de atenção dorsal

DMN Rede de Modo Padrão

EEG Eletroencefalografia

EOG Eletrooculograma

FA Ângulo de giro

fMRI Imagem por Ressonância Magnética funcional

FSL FMRIB's Software Library

GLM Modelo linear geral

ICA Análise de Componentes Independentes

INS Ínsula

IPL Lobo parietal inferior

- HRF** Função de resposta hemodinâmica
- MELODIC** Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components
- mPFC** Córtex pré-frontal medial
- MTG** Giro temporal médio
- MW** Divagação mental
- NC** Núcleo caudado
- NDE** Experiência de Quase-Morte
- OFC** Córtex orbitofrontal
- OBE** Experiência Fora-do-Corpo
- PaCG** Giro paracingulado
- PCA** Análise de componentes principais
- PCC** Córtex cingulado posterior
- PCu** Precuneus
- PHG** Giro parahipocampal
- PFC** Córtex pré-frontal
- PSD** Densidade espectral da potência
- ReHo** Homogeneidade Regional
- RF** Radiofrequência
- RM** Ressonância Magnética
- ROI** Região de interesse
- tDCS** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
- TE** Tempo para ecoar
- TR** Tempo de repetição
- VLTPFC** Córtex pré-frontal ventrolateral
- VS** Sistema Visual

TCE Traumatismo cranioencefálico

TPJ Junção tempoparietal

SN Rede de Saliência

SNI Sistema Nervoso Interoceptivo

L/l/esq. esquerdo

R/r/dir. direito

Lista de Tabelas

7.1	Resultados da Escala do Conteúdo da Experiência Próxima da Morte, aplicado ao sujeito NDE.	44
7.2	Número de vóxeis presentes em cada ROI criado da DMN e da SN para o sujeito NDE e para o sujeito controlo.	51
B.1	<i>Clusters</i> ativados revelados pelo contraste de NDE > AM e pelo contraste AM > NDE, no sujeito controlo.	73
B.2	<i>Clusters</i> ativados revelados pelo contraste de NDE > AM e pelo contraste AM > NDE, no sujeito NDE.	74
C.1	Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência delta. . .	75
C.2	Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência teta. . .	76
C.3	Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência alfa. . . .	77
C.4	Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência beta. . .	78
C.5	Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência gama. . .	79

Lista de Figuras

2.1	Diagrama ilustrativo da topologia da DMN no fim de vários fluxos de processamento [22].	9
2.2	Diagrama com as principais regiões cerebrais e respectivas funções que constituem a rede cerebral ativada durante a evocação de memórias autobiográficas [50].	13
4.1	Sistema de aquisição habitualmente usado na eletroencefalografia, adaptado de [79]	22
4.2	Diagrama esquemático de um <i>scanner</i> de imagem por ressonância magnética funcional [93].	26
4.3	Tipos de design experimental utilizados nos paradigmas de fMRI baseados em tarefas: A. design de blocos e B. design relacionado a eventos. Adaptado de [97].	28
6.1	Sistema 3T Magnetom VIDA, utilizado na aquisição de MRI [109].	36
6.2	Visualização, através do <i>software</i> EEGO, dos 256 eletrodos e respectivas impedâncias durante a aquisição dos dados de EEG.	37
6.3	Modelo criado da série temporal usando o FEAT, parte do FSL.	38
7.1	Resultados do Questionário de Consciência Corporal Plena (à esquerda) e do Inventário da Errância Mental (à direita), aplicado a cada sujeito.	43
7.2	Resultado do Questionário das Características das Memórias, aplicado ao sujeito NDE.	44

7.3	Regiões cerebrais ativadas durante a evocação da experiência de quase-morte em contraste com a evocação da memória autobiográfica. A) pelo sujeito NDE, B) pelo sujeito controlo. Ambas as imagens são apresentadas com um valor de $Z > 3,1$	46
7.4	Regiões cerebrais ativadas durante a evocação da memória autobiográfica em contraste com a evocação da experiência de quase-morte. A) pelo sujeito NDE, B) pelo sujeito controlo. Ambas as imagens são apresentadas com um valor de $Z > 3,1$	46
7.5	Ativação da DMN durante a evocação da NDE e da AM. Em cima - regiões de interesse criadas na <i>toolbox</i> fmROI. Em baixo - mudança do sinal BOLD durante a evocação da NDE (azul) e AM (laranja) nas ROIs da DMN, no sujeito NDE (à esquerda) e no sujeito controlo (à direita). rMTG- giro temporal médio direito, IPHG- giro parahipocampal esquerdo, IOFC- córtex orbitofrontal esquerdo, mPFC - córtex pré-frontal medial, PCu/PCC - precuneus/córtex cingulado posterior, lIPL - lobo parietal inferior esquerdo, rIPL - lobo parietal inferior direito.	47
7.6	Ativação da SN durante a evocação da NDE e da AM. Em cima- regiões de interesse criadas na <i>toolbox</i> fmROI. Em baixo- mudança do sinal BOLD durante a evocação da NDE (azul) e da AM (laranja) nas ROIs da SN, no sujeito NDE (à esquerda) e no sujeito controlo (à direita). lAMG - amígdala esquerda, rAMG - amígdala direita, rINS - ínsula direita, lINS - ínsula esquerda, NC - núcleo caudado, VLPFC - córtex pré-frontal ventrolateral, ACC - córtex cingulado anterior, rTálamo - Tálamo direito, lTálamo - Tálamo esquerdo, PaCG- giro paracingulado.	48
7.7	Redes cerebrais de repouso encontradas através do MELODIC, sujeito NDE. a. Rede de modo padrão, b. e c. Rede de saliência.	49
7.8	Redes cerebrais de repouso encontradas através do MELODIC, sujeito controlo. a. Rede de modo padrão, b. e c. Rede de saliência.	50
7.9	Imagem resultante da subtração da DMN (em cima) e da SN (em baixo) do sujeito NDE pelas redes cerebrais (DMN e SN) do sujeito controlo.	51

7.10	Matrizes de conectividade entre os pares de ROIs da DMN (à esquerda) e da SN (à direita), em cada sujeito. A escala de cores representa os valores da correlação de Pearson entre cada par, sendo que as cores quentes representam valores de correlação positivos e as cores frias representam valores de correlação negativos.	52
7.11	Mapas topográficos da potência das bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama para a condição de evocação da memória autobiográfica, para a condição da evocação da experiência de quase-morte e para a diferença entre as duas condições com os respectivos valores de p.	54
7.12	Espectro da densidade da potência referente ao eletrodo frontal, central, posterior, temporal esquerdo e temporal direito, em todas as frequências entre 0 e 45 HZ.	55
7.13	<i>Violin plots</i> da densidade espectral da potência média para a banda de frequência delta, relativo ao eletrodo frontal.	56
7.14	<i>Violin plots</i> da densidade espectral da potência média para a banda de frequência beta, relativo ao: a. eletrodo frontal, b. eletrodo posterior, c. eletrodo temporal direito.	57
7.15	<i>Violin plots</i> da densidade espectral da potência média para a banda de frequência gama, relativo ao eletrodo posterior.	57
C.1	<i>Violin plots</i> da densidade espectral média para as bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama, para os 5 eletrodos selecionados (frontal, central, posterior, temporal esquerdo e direito).	80
C.2	[cont.] <i>Violin plots</i> da densidade espectral média para as bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama, para os 5 eletrodos selecionados (frontal, central, posterior, temporal esquerdo e direito). . .	81

Introdução

1.1 Contextualização

A morte é um processo intrigante e muito pouco se sabe sobre o que acontece no nosso cérebro, momentos antes e após morrermos. Várias pessoas, por todo o mundo, ao enfrentarem a morte, descrevem uma experiência extraordinária, a experiência de quase-morte (NDE¹).

A fenomenologia da NDE varia, mas normalmente tem características como [1]:

- Experiências extracorporais – Nas quais o indivíduo relata ter visto o seu corpo de uma perspectiva visuo-espacial externa, habitualmente elevada;
- Fenómenos perceptivos de visão em túnel e/ou luz intensa – Experiência de percorrer uma passagem ou ter caminhado através de um túnel escuro e/ou da presença de uma luz intensa;
- Revisão de vida – Visualização evocativa de vários acontecimentos de vida, ou mesmo de todo o percurso de vida;
- Experiência de encontro/êxtase místico – Sensação de epifania ou encontro místico com diferentes entidades, tais como mortos, anjos, guias espirituais, seres supremos ou fontes de energia;
- Intensa emocionalidade – Sentimentos intensos de felicidade, paz ou calma.

Raymond Moody [2] investigou sistematicamente as experiências de quase-morte em 1975, analisando 150 casos de NDEs cujas experiências tinham sido vividas por indivíduos reanimados após terem sido declarados clinicamente mortos ou vividas por indivíduos que, na sequência de acidentes, ferimentos graves ou doença (p.e.

¹NDE, do inglês, *near death experience*.

paragem cardiorrespiratória, asfixia, apneia, hipoglicémia, acidente traumático) , estiveram perto da morte.

As NDEs são normalmente associadas a efeitos positivos, sendo que os indivíduos que as vivem, relatam uma extrema sensação de paz sentida durante a experiência e muitos deixam de ter medo da morte, passando a viver com mais otimismo após a NDE. No entanto, nem todas as NDEs têm estes efeitos, sendo que em alguns casos estas são descritas como assustadoras, marcadas por intenso terror, angústia, solidão e desespero [3].

As pessoas que vivenciaram NDEs evocam uma experiência detalhada com muita nitidez, que permanece inalterável com o passar do tempo. As experiências de quase morte foram classificadas num estudo de Moore e Greyson [4] como hiperreais (sendo mais vívidas e detalhadas do que outros eventos reais), e, como tal, não constituindo possivelmente falsas memórias de experiências imaginadas. Ainda não existe uma explicação científica para que tal fenómeno aconteça, ainda para mais em situações em que os processos cerebrais são progressivamente reduzidos, no entanto, estudar as memórias das NDEs pode ajudar a clarificar o funcionamento do cérebro e da mente em condições extremas.

Uma vez que as NDEs ocorrem em estados alterados da consciência, é possível que durante estes períodos de forte ameaça à vida, a consciência mental se dissocie da consciência corporal, entrando num processo de errância mental elevada, de maneira a potenciar a sobrevivência da autoconsciência. Durante o nosso quotidiano, oscilamos entre períodos de maior ou menor autoconsciência corporal em paralelo com períodos de maior, ou menor autoconsciência mental. A autoconsciência corporal está relacionada com os processos corporais, interoceptivos e exteroceptivos, necessários para a construção da consciência de si próprio como, por exemplo, no estado de *mindfulness*. Por sua vez, a autoconsciência mental está relacionada com a contribuição dos estados mentais e introspectivos para a consciência de si próprio, exemplificado nos estados de *mind-wandering*. Estes dois domínios da consciência são produto da ativação de redes cerebrais distintas e anticorrelacionadas, sendo que a autoconsciência corporal envolve predominantemente a rede de saliência (SN²) e a autoconsciência mental, a rede de modo padrão (DMN³).

²SN, do inglês, *saliency network*.

³DMN, do inglês, *default mode network*.

1.2 Motivação

Um dos desafios que se coloca no ramo da neurociência é como estudar os correlatos neurais da consciência utilizando técnicas de neuroimagem como a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI⁴) e a eletroencefalografia (EEG⁵). Assim, estudar as experiências de quase-morte, ainda que em retrospectiva, parece ser um caminho muito apelativo para entender as complexas interações que existem entre o cérebro e a mente neste estado limite de consciência. Várias abordagens têm sido usadas para estudar as experiências de quase-morte, no entanto, até ao momento, não existe nenhum modelo neurofisiológico capaz de explicar estas experiências.

Deste modo, a motivação do presente trabalho foi testar um conceito metodológico robusto que integra duas técnicas de neuroimagem (fMRI e EEG) e um paradigma de blocos de maneira a estudar os correlatos neurais aquando a evocação da NDE, contrastando com a evocação de outra memória autobiográfica. Para além disso, este estudo contará com um sujeito controlo que será utilizado com o intuito de validar a veracidade e emocionalidade das memórias vividas pela participante. Será estudada a viabilidade deste conceito metodológico para ser aplicado posteriormente no projeto de investigação, intitulado de 'O corpo e a fenomenologia da experiência de quase-morte no decurso da Pandemia', que recebeu a Bolsa de Investigação Santander, no âmbito do Prémio Universidade de Coimbra 2021. Este projeto de investigação procura estudar as experiências de quase-morte vivenciadas por diversos doentes hospitalizados com Covid-19 e que necessitaram de internamento em unidades de cuidados intensivos, grande parte dos quais requerendo ventilação mecânica e indução de coma.

1.3 Objetivos e Hipóteses

A presente dissertação de mestrado tem como objetivos testar as seguintes hipóteses:

- (1) A evocação de experiências de quase morte está associada a ativação de regiões cerebrais significativamente distintas da evocação de memórias autobiográficas.
- (2) A atividade cerebral resultante da evocação de experiências de quase-morte difere da atividade cerebral resultante da evocação de outras memórias autobiográficas, no sujeito NDE (sujeito experimental), mas não no sujeito que

⁴fMRI, do inglês, *functional magnetic resonance imaging*.

⁵EEG, do inglês, *electroencephalography*.

apenas memorizou as memórias alheias (sujeito controlo).

- (3) Existe uma alteração na ativação das redes cerebrais associadas à consciência (DMN e SN) aquando a evocação de experiências de quase morte, mas não aquando a evocação de memórias autobiográficas no sujeito que teve a NDE, e, essa alteração não ocorre no sujeito que apenas memorizou as memórias alheias.
- (4) Em estados de repouso, existe um aumento da conectividade funcional na DMN, associado a uma dominância de processos de autoconsciência mental (i.e., elevada errância mental) e uma diminuição da conectividade funcional na SN, associado a uma escassez de processos de autoconsciência corporal, no sujeito que teve a NDE, mas não no sujeito controlo.
- (5) Sujeitos que tenham experienciado NDEs estão associados a uma maior predisposição para estados alterados de consciência positivamente associados à predominância da autoconsciência mental (i.e., errância mental) e negativamente associado à autoconsciência corporal (i.e., consciência plena).

1.4 Organização da dissertação

Esta dissertação encontra-se dividida em 9 capítulos. O primeiro capítulo pretende contextualizar as experiências de quase-morte e apresentar a motivação, objetivos e a organização da dissertação. O segundo capítulo, introduz os conceitos mais relevantes para esta dissertação como a consciência, o *mind-wandering*, a rede de modo padrão, a rede de saliência e as memórias autobiográficas. O terceiro capítulo discute o estado da arte em relação aos correlatos neurais das experiências de quase-morte por meio de uma revisão abrangente da literatura. O quarto capítulo explora conceitos relacionados com as técnicas de neuroimagem utilizadas neste projeto - imagem por ressonância magnética funcional e a eletroencefalografia. O quinto capítulo apresenta alguns dos métodos mais utilizados na literatura para estudar a conectividade funcional, através do uso da técnica de fMRI. O sexto capítulo apresenta a abordagem e metodologia deste estudo. O sétimo e oitavo capítulo apresentam, respetivamente, os resultados obtidos e a discussão dos mesmos. Por fim, o nono capítulo apresenta a conclusão da dissertação.

Enquadramento Teórico

Este capítulo pretende apresentar os principais conceitos associados à presente dissertação. Serão discutidos tópicos mais gerais como a consciência e tópicos mais específicos como o *mind-wandering*, um dos processos de autoconsciência mental. Serão apresentadas duas redes cerebrais, DMN e SN, associadas aos processos de autoconsciência mental e corporal, respetivamente. As suas funções, bem como a importância da interação entre estas duas redes, será também discutida. Por fim, serão discutidos os correlatos neurais das memórias autobiográficas, uma vez que estes serão alvo de estudo na presente dissertação.

2.1 Consciência

A consciência tem dois componentes principais que se encontram geralmente correlacionados: o estado e o conteúdo da consciência. O estado de consciência refere-se aos diferentes níveis de ativação, enquanto o conteúdo qualifica o âmbito percetivo de cada um dos estados e envolve dois componentes: a consciência externa, consciência do ambiente ao nosso redor e a autoconsciência, consciência de nós próprios. A consciência externa e a autoconsciência são dois processos descritos habitualmente como sendo anti correlacionados, sendo que quando estamos conscientes de nós próprios, a receptividade para as exigências do ambiente ao redor é menor. Uma vez que são dois componentes anti correlacionados, ativam também regiões cerebrais distintas, sendo que a autoconsciência ativa predominantemente o precuneus, córtex cingulado posterior e anterior e ainda áreas parahipocampais. Por outro lado, a consciência externa ativa os córtices fronto-parietais laterais [5] [6].

Um dos desafios que se coloca à investigação é perceber como os sentimentos estão ligados à construção da consciência de si próprio. Os sentimentos dependem do sistema nervoso interoceptivo (SNI), um sistema que apresenta diversas características fisiológicas que o distingue dos restantes, tais como a abundância de axónios não mielinizados, a dependência desproporcional de sinalização não sináptica e ainda lacunas da barreira hematoencefálica evidentes. Assim, Gil Carvalho e António Damásio [7] propõe que estas propriedades do SNI juntamente com o facto de interagir diretamente com outros sistemas não neurais do organismo podem explicar o porquê do sistema nervoso conseguir gerar o processo consciente e subjetivo dos sentimentos .

O estudo da consciência é fascinante e bastante complexo. Assim, ao longo dos anos, foram criadas diversas teorias como as teorias de ordem superior, as teorias do espaço de trabalho global, a teoria da informação integrada e a teoria da reentrada e do processamento preditivo. Estas teorias focam-se nos componentes neurofisiológicos, cognitivos, computacionais e nos componentes de *feedforward* e de *feedback* da consciência [8, 9].

Todos os estados que diferem do estado normal da consciência são considerados estados alterados da consciência, tais como: meditação, hipnose e estados induzidos por drogas. Estes estados parecem ter em comum a desregulação transitória do córtex pré-frontal [10].

Para além dos estados alterados da consciência, existem os estados em que uma pessoa se encontra inconsciente, como o coma, estado vegetativo e anestesia. Estes estados resultam de desconexões e interrupções da conectividade funcional entre a rede frontoparietal e o tálamo, redes cerebrais importantes para a conscientização [5].

2.2 *Mind-wandering*

Em diversas situações do nosso quotidiano, a nossa consciência liberta-se do corpo e entra num processo de divagação mental. Nesse processo, a consciência desconecta-se do mundo percetivo e físico e inicia um processo de improvisação e navegação mental através do espaço e do tempo [11, 12].

O processo de divagação mental (MW¹) pode ser visto como um mecanismo facilitador da consolidação da aprendizagem, que integra experiências presentes e do

¹MW, do inglês, *mind-wandering*.

passado de maneira a conseguirmos planear o futuro [13].

Dentro da rede de modo padrão (mais sobre esta rede na secção 2.3), existe uma relação causal entre diversas regiões facilitando ou inibindo o *mind-wandering*. A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS²) do lobo parietal inferior direito (IPL³), resulta na diminuição da conectividade efetiva do rIPL para o córtex cingulado posterior (PCC⁴), desencadeando um aumento do *mind-wandering*. Em contrapartida, tDCS do córtex pré-frontal medial (mPFC⁵) resulta na diminuição da conectividade efetiva entre o mPFC e o PCC, e na diminuição do *mind-wandering*. Estes resultados sugerem que as conexões entre o rIPL e o PCC inibem o MW e conexões entre mPFC e o PCC facilitam o MW. Assim, esta relação causal dentro de regiões da DMN pode explicar o porquê de algumas pessoas serem mais propensas a divagarem pela sua mente do que outras [14].

O pensamento pode ser dividido em pensamento espontâneo, pensamento automaticamente restrito e pensamento deliberadamente restrito. O processo de divagação mental pode ser caracterizado como um tipo de pensamento espontâneo, tal como o pensamento criativo e os sonhos. O subsistema da rede de modo padrão, centrado em torno do lobo temporal medial, parece contribuir para a variabilidade de conceitos que existe no conteúdo e no fluxo dos pensamentos espontâneos, orientados internamente. O subsistema principal da DMN, constituído pelo córtex pré-frontal anterior medial (amPFC⁶), córtex cingulado posterior e lobo parietal inferior, juntamente com a rede de saliência (mais sobre esta rede na secção 2.4) parecem ter maior influência durante o pensamento automaticamente restrito e a rede de controlo frontoparietal, exerce maior influência durante o pensamento deliberadamente restrito [15].

A divagação mental pode ser vista como algo negativo quando começa a existir uma variabilidade excessiva de pensamentos e os pensamentos deixam de ser coerentes, podendo assim afetar o nosso funcionamento cognitivo e o nosso bem-estar emocional [15].

Apesar de, nos últimos anos de pesquisa dos correlatos neurais do *mind-wandering*, a rede de modo padrão ser a rede cerebral mais associada a este processo, esta rede

²tDCS, do inglês *transcranial direct current stimulation*.

³IPL, do inglês, *inferior parietal lobe*.

⁴PCC, do inglês, *posterior cingulate cortex*.

⁵mPFC, do inglês, *medial pre-frontal cortex*.

⁶amPFC, do inglês, *anterior medial prefrontal cortex*.

não consegue suportar isoladamente a diversidade do conteúdo produzido durante este processo. Assim, existem outras redes cujo papel também parece ser relevante. Uma dessas redes é a rede executiva que, durante o processo de divagação mental, foi demonstrado o seu recrutamento em conjunto com a rede de modo padrão, bem como uma conectividade funcional positiva entre estas duas redes. Estas redes que, em situações normais, funcionam em oposição parecem então sincronizar-se e cooperar uma com a outra em estados alterados da consciência, como o *mind-wandering* [16, 17]. Noutro estudo, foi ainda evidenciado o papel da rede visual, recrutada em conjunto com a DMN, durante a divagação mental. Esta rede está presente uma vez que o *mind-wandering* é um processo que surge do produto da imaginação do sujeito, criando assim muitos elementos visuais. No mesmo estudo, os autores também observaram uma diminuição na conectividade funcional positiva entre a rede frontoparietal e a rede visual, redes essas que estão normalmente envolvidas na percepção dos estímulos externos. Assim, este resultado explica o desacoplamento perceptual (pensamentos que surgem independentemente do estímulo externo) que acontece durante a divagação mental [18].

Kucyi *et al.* [19] descobriram que, em indivíduos que se conseguem desligar da dor que sentem num certo momento, existe um aumento da conectividade funcional entre a DMN e a substância cinzenta periaquedutal (PAG⁷), uma região cerebral que, ao produzir opiato, medeia a supressão da dor. A interação entre estas duas regiões pode assim conduzir a um desacoplamento perceptual da dor, característico do processo do *mind-wandering*. Este estudo demonstra como é que o mecanismo de *mind-wandering* pode ajudar a que exista uma redução da dor que uma pessoa esteja a sentir, sendo que nem todos as pessoas possuem esta capacidade, uma vez que existe uma variabilidade nos resultados encontrados.

Um sintoma característico da doença de Parkinson são as alucinações visuais. Estas alucinações encontram-se relacionadas com um aumento da divagação mental e com um aumento do acoplamento do córtex visual primário e da rede de modo padrão [20]. Este resultado é coerente com a hipótese levantada pelo investigador Peter Fazekas [21] que sugere que as alucinações, com a reatividade das áreas sensoriais e a interação das mesmas com a rede padrão, tornam-se formas intensificadas de divagações mentais .

⁷PAG, do inglês, *periaqueductal gray*.

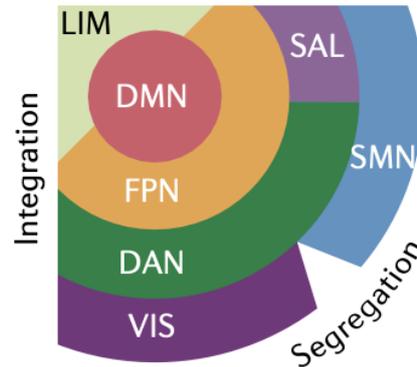


Figura 2.1: Diagrama ilustrativo da topologia da DMN no fim de vários fluxos de processamento [22].

2.3 Rede de Modo Padrão

A rede de modo padrão é uma rede cerebral ativada principalmente quando o cérebro se encontra em repouso. Esta rede engloba regiões do córtex parietal, frontal e temporal.

O facto de a DMN ser ativada maioritariamente quando não existe nenhum tipo de estímulo externo e em processos que envolvem uma grande diversidade de conteúdo pode ser explicado pela longa distância existente entre os seus componentes e o sistema sensoriomotor primário (ver figura 2.1). Assim, isto leva a que vários dos fenómenos ligados a este sistema, como a perceção e a ação, se encontrem relativamente desconectados da informação que temos no momento presente e do ambiente ao nosso redor [22, 23].

A DMN está ainda envolvida em processos cognitivos de ordem superior, mesmo na ausência de qualquer estímulo, que envolvem a memória, o desacoplamento perceptivo e ainda a cognição social. Este fenómeno pode também ser explicado pelo facto de a DMN estar localizada no extremo dos fluxos de processamento, composta por regiões de associação transmodal, e por existirem transições graduais do córtex sensorio-motor para essas regiões transmodais que são de extrema importância para a cognição [22, 24].

A DMN não é uma unidade coesa e homogénea, mas sim heterogénea e o papel de cada região cerebral que constitui a DMN depende do “contexto cerebral”.

Apesar de esta rede ser vista maioritariamente como uma rede ativada em aquisições de repouso, têm surgido vários estudos onde a DMN é ativada como resposta a

tarefas. Esta ativação parece acontecer quando, devido à tarefa em execução, existe uma mudança grande o suficiente de um contexto para o outro [25]. Nem todas as regiões da DMN são ativadas ou desativadas durante uma tarefa. O envolvimento das diversas regiões da DMN numa tarefa depende do esforço e da tarefa. Durante uma tarefa direcionada a objetivos, o córtex cingulado posterior tem maior ativação em comparação com o precuneus, que tem maior ativação em repouso [26].

Durante uma tarefa, parecem existir mudanças nas conexões e na arquitetura da conectividade funcional dentro da DMN de maneira a conseguir cumprir os requisitos de uma determinada tarefa. Assim, a DMN é uma rede dinâmica que ao ajustar a sua topografia permite responder às demandas cognitivas [27, 28].

Num estudo que pretendeu avaliar a relação de sub-redes da DMN (parietal e inferior) com as suas anti-redes, os investigadores concluíram que as sub-redes da DMN exercem maior influência sobre as suas anti-redes o que pode explicar o facto de, em estados de repouso, os processos introspectivamente orientados associados a essas regiões dominarem [29].

A rede de modo padrão tem também um papel muito importante na consciência. Tarefas como introspeção, teoria da construção da mente e recuperação de memórias episódicas conduziram ao aumento da atividade da DMN, sendo o córtex pré-frontal medial, um nó crítico comum a estas três tarefas [30].

Um sistema, composto por três regiões da DMN - PCC, mPFC e IPL esquerdo, parece ser responsável por gerar a autoconsciência, de maneira a fornecer um senso de si mesmo como um agente subjetivo no espaço e no tempo [31].

Quando um indivíduo está consciente, existe um circuito temporal constituído pela DMN e pela rede de atenção dorsal (DAN⁸), de maneira a existir um equilíbrio no acesso a estados cerebrais distintos. Quando a consciência é reduzida (devido à indução por propofol), este circuito é alterado, a DMN e a DAN deixam de cooperar uma com a outra e as redes cerebrais que passam a interagir são as redes visual, ventral e global [32]. Durante o sono profundo, outro estado cerebral onde o nível de consciência é reduzido, o córtex pré-frontal medial desacopla-se das restantes regiões da DMN [33]. Assim, estes estudos sugerem que a atividade integrada da DMN é necessária para processos conscientes contínuos.

A força da conectividade dentro da DMN é proporcional ao nível de consciência

⁸DAN, do inglês, *dorsal attention network*.

de uma pessoa, sendo por isso um marcador promissor para diferenciar doentes inconscientes (coma ou estado vegetativo) ou doentes minimamente conscientes. Na verdade, em pacientes minimamente conscientes, é possível observar atividade cerebral, ainda que reduzida, na rede de modo padrão, o que pode sugerir que existam funções cognitivas residuais nesses pacientes e que esse tipo de atividade na DMN é independente do nível de consciência [34].

2.4 Rede de Saliência

Outra rede cerebral amplamente estudada é a rede de saliência. Esta rede é constituída principalmente pelas regiões dorsal e ventral da ínsula anterior, pela região medial da ínsula posterior e ainda pelo córtex anterior cingulado (ACC⁹).

A SN é ativada por estímulos salientes como, por exemplo, eventos que reorientem uma pessoa e que redirecionem a sua atenção, afetando-o física ou psicologicamente. Esta rede possui alta flexibilidade temporal e cognitiva, encontrando-se numa posição central de maneira a facilitar as interações com os restantes sistemas funcionais [35].

A rede de saliência tem um papel importante na consciência interoceptiva, sendo que pessoas que apresentam uma maior conectividade na SN, em particular na ínsula posterior, parecem estar mais conscientes do seu corpo e perceber as suas respostas corporais de forma rápida [36].

Alterações na conectividade dentro da rede de saliência estão relacionadas com diferentes condições psiquiátricas, como a ansiedade, onde existe uma diminuição na força da conectividade funcional intra e inter-rede [37, 38]. Em doenças como o autismo, esquizofrenia e demência frontotemporal, existe um envolvimento atípico da ínsula, bem como padrões de conectividade funcional alterados, resultando numa deteção de saliência inadequada e em processos de atenção modificados [39]. Na esquizofrenia, a conectividade funcional dentro da rede de saliência é reduzida, o que pode justificar as perturbações existentes e as características desta doença (desorganização e alterações psicomotoras) [40].

Esta rede, tal como a DMN, tem um papel significativo na consciência humana, tendo funções relacionadas com a construção do “eu mínimo”, como a vitalidade do ego, atividade, consistência e demarcação. Fenómenos de perda/dissociação do ego

⁹ACC, do inglês, *anterior cingulate cortex*.

estão associados a uma diminuição da integridade da rede de saliência [41] e níveis de consciência reduzidos ou nulos, induzidos pelo propofol, conduziram à diminuição da conectividade dentro da SN [42].

O córtex insular anterior, devido à sua posição intermediária, parece ser essencial no acesso à consciência de informações sensoriais, sendo que a sua disfunção desativa as transições para as redes cerebrais como a DMN e a DAN interrompendo assim o processamento consciente [43].

A rede de saliência e a rede de modo padrão interagem de forma anticorrelacionada, sendo que essa interação é necessária para uma cognição eficiente. Quando queremos que a nossa atenção esteja focada em algo, tem de haver uma inibição da atividade cognitiva dirigida internamente. Nestas situações, a conectividade funcional entre a ínsula anterior direita e o PCC aumenta, levando a um aumento relativo da SN e a uma diminuição na DMN [44].

Uma interação anormal entre estas duas redes está relacionada com lesões cerebrais como o traumatismo cranioencefálico (TCE), onde existe diminuição da quantidade de substância branca na estrutura da SN, levando a uma desregulação da DMN e a um controlo cognitivo ineficiente [45].

O *mind-wandering* e o *mindfulness* parecem estar diretamente relacionados com as interações entre a DMN e a SN. Indivíduos que apresentam um aumento conectividade entre o córtex pré-frontal medial e vários nós da rede de saliência (ínsula anterior bilateral e o córtex pré-frontal bilateral), demonstram níveis mais elevados de divagação mental [46]. Por outro lado, indivíduos mais conscientes apresentam um aumento da anticorrelação entre a SN e a DMN. Esta conectividade mais eficaz pode indicar que em indivíduos mais conscientes exista uma maior sensibilidade à divagação mental [47].

A rede de saliência tem um papel importante no autocontrolo e no comportamento adaptativo orientado a objetivos, sendo que interações anormais nesta rede descontrolam esses mecanismos. Essas interações anormais influenciam posteriormente o comportamento da DMN e da rede executiva central (CEN¹⁰) o que pode levar a falhas no autocontrolo e a pensamentos espontâneos e, consecutivamente, à conceção de um desejo ou vontade [48].

¹⁰CEN, do inglês, *central executive network*.

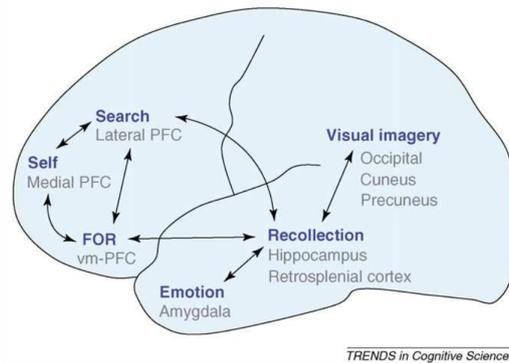


Figura 2.2: Diagrama com as principais regiões cerebrais e respetivas funções que constituem a rede cerebral ativada durante a evocação de memórias autobiográficas [50].

2.5 Memórias Autobiográficas

As memórias autobiográficas (AM¹¹) englobam dois tipos de memórias interconectadas: as memórias episódicas e as memórias semânticas. Enquanto as memórias semânticas estão relacionadas com a recordação de factos gerais que são abstratos do contexto em que aconteceram, as memórias episódicas estão relacionadas com a capacidade que uma pessoa tem de recordar detalhes específicos de um certo evento, como o que sentiram nesse momento, os objetos e as pessoas presentes, conseguindo situar a memória num determinado espaço e tempo [49].

A quantidade de elementos episódicos e elementos semânticos que compõem uma memória autobiográfica depende de diversos fatores como a idade das memórias, a frequência do evento que constitui a memória, a frequência com que a memória é recuperada e por fim, a idade e saúde mental das pessoas que evocam a memória [50].

O processamento de memórias episódicas envolve três estágios: codificação, armazenamento e recuperação [51]. A recuperação de memórias episódicas envolve uma diversidade de regiões cerebrais, predominantemente lateralizadas à esquerda e mediais. No entanto, memórias com uma carga emocional mais elevada tendem a ativar regiões mais lateralizadas à direita [52]. A idade das memórias parece também influenciar as regiões cerebrais ativadas, sendo que o hipocampo e algumas regiões do PFC parecem estar mais integradas no circuito das memórias autobiográficas quando as memórias são recentes (1 ano), do que quando as memórias são remotas (10 anos) [50, 53].

¹¹AM, do inglês, *autobiographical memory*.

Na figura 2.2 podemos observar as principais regiões cerebrais envolvidas no processo de recuperação de memórias autobiográficas. O PFC esquerdo inicia o processo da procura da memória que vai ser recordada e interage com o mPFC que está envolvido nos processos relacionados com o “eu”. O hipocampo e o córtex retrosplenial, controlam a recordação da memória. O hipocampo em conjunto com a amígdala processa o conteúdo emocional presente na memória, enquanto o precuneus processa as imagens visuais. A amígdala está ainda relacionada com o nível de envolvimento do sujeito na memória que é relembrada, conectando-se, quanto maior o nível de envolvimento, com regiões como o mPFC [54]. As memórias apropriadas são selecionadas pelo córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC¹²) que avalia o conteúdo das mesmas [50].

Em relação a estudos de EEG, na recordação de memórias autobiográficas, as bandas de frequência alfa, delta e gama têm um papel importante. A ativação da banda de frequência alfa está associado à ativação da rede de modo padrão e simultaneamente à inibição de áreas sensoriais e motoras irrelevantes, a banda delta está associada a áreas pré-frontais, temporais e occipitais bilaterais e a banda gama está associada a áreas posteriores [55, 56].

¹²vmPFC, do inglês, *ventromedial pre-frontal cortex*.

Experiências de Quase-Morte

Este capítulo visa apresentar os estudos existentes na literatura sobre as experiências de quase-morte. Particularmente, estudos que tenham recorrido a técnicas de neuroimagem (e.g. fMRI e EEG) serão evidenciados. Serão ainda apresentados estudos que avaliaram a fase da transição para a morte, com animais e com pacientes nos cuidados paliativos. Por fim, serão apresentados estudos cujo foco foi o estudo da fenomenologia que caracteriza as NDEs.

Apesar de as experiências de quase morte terem ganho, nos últimos anos, um grande destaque na comunidade científica, são ainda poucos os estudos acerca dos seus correlatos neuronais [57]. Como consequência, embora tenham surgidos diversos modelos e hipóteses, não existe um consenso na comunidade científica.

O primeiro estudo que encontrou diferenças neurofisiológicas em indivíduos que tiveram uma experiência de quase morte foi publicado em 2004 por Willoughby B. Britton e Richard R. Bootzin [58]. Neste estudo, os investigadores observaram um funcionamento alterado do lobo temporal, onde foi registada uma maior atividade eletroencefalográfica epileptiforme, lateralizada para o hemisfério esquerdo, e consequentes sintomas epiléticos. Estes resultados vão ao encontro do modelo proposto em 1989 por dois investigadores da Universidade do Chile [59], onde é fornecida uma possível explicação neurobiológica para as NDEs com base na semelhança fenomenológica com a epilepsia do lobo temporal.

A grande dificuldade em estabelecer um consenso, resulta das limitações metodológicas de recolha de dados neurofisiológicos de pacientes em situações agudas na fase de transição para a morte, por recurso a técnicas de neuroimagem (e.g., EEG ou fMRI). Assim, os estudos existentes na literatura são estudos onde a morte é induzida

experimentalmente em animais e estudos com doentes internados nos cuidados paliativos e intensivos.

Num estudo, conduzido por Borjigin e os seus colegas [60], os investigadores utilizaram ratos, que foram submetidos a uma paragem cardíaca experimental. Os autores focaram-se principalmente na banda de frequências gama baixa (35-55 Hz) e descobriram que a potência nessa banda, na zona cortical, aumenta no estado de quase morte dos ratos. Para além da análise das mudanças na densidade de potência, os investigadores aplicaram várias medidas de conectividade aos dados de EEG. Uma diferença notável que os autores observaram foi que, durante o período de paragem cardíaca que precedeu o momento onde não houve mais evidências de atividade cerebral, houve um aumento significativo na coerência global nas oscilações gama baixa, em comparação com os outros estados analisados (vigília, anestesia e instantes iniciais da paragem cardíaca). No estado de quase morte, observaram ainda um aumento transitório da conectividade anteroposterior de *feedback* e *feed-forward* para as ondas teta, alfa, gama baixa e gama média, mas não para as bandas delta, em comparação com o observado durante o estado de vigília. Por último, através do método de acoplamento de frequência cruzada, observaram que a banda de frequências de gama baixa acopla-se às bandas teta e alfa depois da paragem cardíaca. Os autores sugerem que este acoplamento das bandas alfa-gama, pode estar relacionado com uma alta ativação do córtex visual, no estado de quase morte. Assim, este estudo, embora feito em ratos, apresentou evidências de que, em estados de quase morte, após uma paragem cardíaca, o cérebro fica altamente excitado, o que pode ser resultado de um processamento cognitivo consciente elevado.

Curiosamente, alguns destes dados foram confirmados num estudo recente (2022) com um humano. Nesse estudo foi possível captar pela primeira vez as ativações cerebrais de um indivíduo no momento em que o mesmo faleceu, através da técnica de eletrofisiologia contínua. Neste estudo, os investigadores observaram, após a paragem cardíaca, um aumento da quantidade relativa da potência gama e uma diminuição das ondas delta, beta, alfa e gama absoluta. Foram aplicadas medidas de conectividade, tendo sido obtidos resultados semelhantes ao estudo realizado com animais. Observaram, através da técnica de análise de coerência inter-regional, uma redução na coerência global para as bandas de frequência mais baixa (delta, teta e alfa), uma estabilidade na coerência para bandas de frequência mais alta (gama e beta) e um ligeiro aumento na coerência para a banda gama mais estreita. Contrariamente ao descrito no estudo de Borjigin *et al.*, ao aplicarem o método do

acoplamento de frequência cruzada, os investigadores observaram que a banda gama era modulada maioritariamente pela banda alfa, e não tanto pela banda teta. Os resultados encontrados neste artigo demonstram, uma vez mais, o papel importante da banda gama nas experiências de quase morte e os resultados das análises de conectividade corroboram a hipótese de existir um processamento cognitivo, após a paragem cardíaca [61].

Em estudos com doentes monitorizados nas Unidades de Cuidados Intensivos e dos Cuidados Paliativos foi possível observar sinais elétricos de alta frequência, no momento em que o cérebro dos pacientes fica sem oxigénio. Estes sinais estão normalmente associados às bandas de frequência gama e à alteração de estados de consciência. No entanto, estes estudos apresentam algumas limitações uma vez que o sistema de monitorização utilizado, SEDLine, é composto por 4 canais colocados na testa do paciente, sendo que a atividade cerebral registada é apenas no lobo frontal [62, 63].

Noutro estudo, com doentes internados num Hospital Psiquiátrico, nos cuidados paliativos, foi possível detetar, através do uso de EEG, atividade da rede de modo padrão, numa fase em que os pacientes não estavam responsivos, sugerindo assim que certos pacientes, numa fase final da sua vida, podem ter a arquitetura funcional necessária para suportar o pensamento orientado internamente (i.e. *mind-wandering*) [64].

Com base na evidência de que a recordação de NDE apresenta um elevado nível de consistência e validade [65], muitos estudos recorrem à recordação retrospectiva destas memórias de modo a identificar os correlatos neurais dos estados de consciência verificados.

Recentemente, Martial *et al.* [66] investigaram os correlatos neurais das memórias de experiências de quase morte comparando-as com memórias autobiográficas de grande intensidade (*flashbulb*), através do uso de EEG de alta densidade. Os investigadores observaram que a recordação da experiência de quase morte, em contraste com a memória autobiográfica, desencadeia um aumento na potência da banda alfa nas regiões frontal e posterior, com uma maior intensidade na zona frontal-central. Os autores levantam a hipótese de que estes resultados na zona frontal, aquando a recordação da experiência de quase morte, possam estar associados à experiência subjetiva sentida nessa recordação e a um possível estado dissociativo que não foi necessariamente induzido pela hipnose usada neste estudo. É hipotetizado que os

indivíduos, numa condição de consciência normal, ao recordarem a NDE entrem num estado dissociativo e que nos indivíduos cuja personalidade seja mais propícia a entrar nestes estados, haja uma maior predisposição para terem experiências de quase morte.

Como referido no capítulo introdutório, uma das características mais relatadas pelos indivíduos que experienciam uma NDE são as experiências fora do corpo (OBE¹) [65, 67]. Vários investigadores realçaram a importância da junção temporoparietal (TPJ²) nas OBEs, sugerindo que estas possam resultar de uma desintegração entre o espaço pessoal e extrapessoal, na TPJ [68–72]. No entanto, esta não parece ser a única região cerebral envolvida nas OBE. Em De Ridder *et al.* [73], num estudo de neuroimagem onde foi possível captar a evocação de uma experiência fora do corpo de um paciente, foram ativadas regiões cerebrais como a junção da circunvolução angular e supramarginal e o giro temporal superior-sulco, do hemisfério direito. Os autores propõem que estas ativações estejam relacionadas com a alteração da integração do sistema-somatosensorial da orientação do corpo no espaço, conduzindo então à sensação de desincorporação sentida numa OBE.

As experiências fora do corpo podem ser desencadeadas em indivíduos com algum tipo de patologia, como, por exemplo, durante uma experiência de quase morte, ou espontaneamente, em indivíduos saudáveis. Num estudo de neuroimagem, com um indivíduo saudável que reportou uma OBE, verificou-se a ativação de várias regiões cerebrais como o cerebelo, a área suplementar motora, as circunvoluções supramarginal e temporal posterior, bem como as circunvoluções frontais orbitais média e superior no hemisfério esquerdo. Estas regiões cerebrais estão relacionadas com a imaginação cinestésica. Os autores observaram ainda uma forte desativação bilateral das circunvoluções lingual e do precuneus [74].

Em relação a marcadores eletrofisiológicos, Milne *et al.* [75] avaliaram sujeitos saudáveis que relataram ter tido previamente uma experiência fora do corpo de forma espontânea. Aos dados de EEG aplicaram medidas de conectividade e observaram reduções na resposta alfa visual nos indivíduos OBE comparativamente aos indivíduos controlo. Os autores levantam assim a hipótese de que esta diferença possa representar uma vulnerabilidade neural para experiências fora do corpo, em indivíduos saudáveis. Observaram ainda reduções na potência da banda gama espontânea, na região frontal, no entanto, esta diferença não foi significativa após a

¹OBE, do inglês, *out-of-body experiences*.

²TPJ, do inglês, *tempoparietal junction*.

correção para comparações múltiplas.

Em 2009, Beauregard *et al.* [76] estudaram, através de fMRI e EEG, sujeitos com capacidade para visualizar mentalmente e conectar-se emocionalmente com um “ser de luz” visualizado previamente aquando a sua experiência de quase morte. Os investigadores encontraram ativações em diversas regiões cerebrais no hemisfério direito como o tronco cerebral, córtex orbitofrontal lateral, córtex pré-frontal medial, lóbulo parietal superior e no hemisfério esquerdo como a circunvolução occipital superior, o polo temporal anterior, circunvolução temporal inferior, ínsula anterior, circunvolução parahipocampal e substância negra. Estas regiões cerebrais estão associadas, na perspetiva dos autores, essencialmente a emoções positivas e a sentimentos pacíficos e felizes. Foi ainda possível observar, nos resultados EEG, um aumento das potências gama, delta e teta, nas regiões frontal e temporal. Apesar deste estudo se focar-se apenas numa característica da NDE, os resultados encontrados sugerem que para além da visualização do “ser de luz”, os sujeitos relembrou a memória da NDE, durante as aquisições.

Os estudos de neuroimagem aqui descritos sugerem uma bilateralização da atividade cerebral nas experiências de quase morte. Em concordância com isso, Blanke *et al.* propuseram dois tipos de NDEs, sendo que as do tipo 1 seriam devidas a lesões predominantemente do hemisfério esquerdo, responsáveis pelas experiências fora do corpo, sentido de tempo alterado e outro tipo de sensações. Já as NDE do tipo 2 seriam devidas a lesões predominantemente do hemisfério direito, responsáveis por sensações espirituais e visão de corpos brilhantes [77].

Técnicas de Neuroimagem

Este capítulo visa apresentar os conceitos mais relevantes relacionados com as técnicas de neuroimagem usadas neste projeto - a imagem por ressonância magnética funcional e a eletroencefalografia. Serão assim apresentados tópicos como os princípios físicos e fisiológicos subjacentes a estas técnicas, bem como as suas limitações.

4.1 Eletroencefalografia

4.1.1 Princípios básicos da eletroencefalografia

A eletroencefalografia é uma técnica de neuroimagem não invasiva que serve para registar a atividade elétrica cerebral. Esta é uma técnica muito apelativa, uma vez que consegue captar instantânea e continuamente (até mais de 24 horas) a atividade cerebral. Para além destas características, o EEG oferece uma excelente resolução temporal quando comparado com outras técnicas de neuroimagem como o fMRI e a tomografia por emissão de positrões (PET¹) [78].

Os componentes necessários para a aquisição de dados com o EEG são os eletrodos, os amplificadores e um sistema de registo (ver figura 4.1). Os eletrodos podem ser incorporados em toucas colocadas no couro cabeludo, e o número de eletrodos varia entre 4 e 256, sendo que um conjunto de 256 eletrodos é designado por sistema de aquisição de alta densidade. Os amplificadores contêm vários canais, um por cada eletrodo colocado no couro cabeludo e medem a diferença de tensão entre dois sinais em cada uma das suas entradas. Assim, os amplificadores servem para amplificar o sinal de EEG, uma vez que a amplitude dos sinais gravados é muito pequena, na

¹PET, do inglês, *positron emission tomography*.

ordem dos μVs . Posteriormente, os sinais elétricos analógicos são convertidos em sinais digitais.

O EEG regista o sinal elétrico gerado pela atividade extracelular de neurónios piramidais presentes nas camadas corticais IV-V. A atividade captada pelo EEG é causada pelo fluxo de corrente iónica, resultado do somatório da atividade dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios nas sinapses dendríticas. Assim, este processo de fluxo de corrente através do tecido cerebral até aos eletrodos de registo é chamado condução volumétrica [80]. As correntes excitatórias envolvem o influxo de cargas positivas, como iões de sódio, cálcio e potássio, devido à despolarização da membrana dendrítica. As correntes inibitórias envolvem o influxo de cargas negativas, como iões cloreto, devido à hiperpolarização da membrana. Estes dois tipos de correntes fluem em direções opostas [80, 81].

O sinal adquirido pelo EEG depende de vários fatores como as propriedades condutoras dos eletrodos, as propriedades de condução elétrica dos tecidos entre a fonte elétrica e o eletrodo de registo e ainda a orientação do gerador cortical ao eletrodo de registo [81].

4.1.2 Bandas de frequência

A análise espectral de potência convencional divide o EEG em cinco bandas espectrais: bandas delta (0–4 Hz), teta (4–7 Hz), alfa (8–13 Hz), beta (13–30 Hz) e gama



Figura 4.1: Sistema de aquisição habitualmente usado na eletroencefalografia, adaptado de [79]

(30-90 Hz):

- Ondas delta: as ondas delta são a componente de frequência mais baixa e com amplitude mais elevada e são originadas dentro do córtex cerebral e no tálamo. Estas ondas fazem parte do mecanismo homeostático que regula o sono. As ondas delta estão presentes maioritariamente nas crianças ou em pessoas com doenças cerebrais graves [78, 82]. Estas ondas estão também presentes, na região frontal, em tarefas que exijam um certo grau de concentração como o cálculo mental, tarefas semânticas e o paradigma de Sternberg [83].
- Ondas teta: as ondas teta têm origem talâmica e estão normalmente presentes nas regiões parietais e temporais em crianças e ausentes ou impercetíveis em adultos saudáveis e vigilantes. No entanto, estas ondas aparecem em momentos de grande *stress* emocional ou durante certos estágios do sono, como no movimento rápido dos olhos (REM²) [78]. Juntamente, as ondas teta e as ondas gama têm um papel importante na memória episódica [84].
- Ondas alfa: as ondas alfa são as ondas que dominam o cérebro humano [85]. A atividade cerebral derivada das ondas alfa é frequentemente registada nas regiões occipital, parietal e frontal. Quando uma pessoa está acordada, mas relaxada, existe uma sincronização das oscilações neurais da banda alfa. No entanto, enquanto uma pessoa dorme ou está atenta a eventos salientes, estas ondas tendem a desaparecer e existe uma dessincronização alfa [78]. Estas ondas têm também um papel importante na supressão e seleção da atenção, de maneira a um indivíduo conseguir estar conscientemente orientado no espaço, tempo e contexto [85].
- Ondas beta: as ondas beta podem ser divididas em Beta I (13-20 Hz) e em Beta II (20-50 Hz), sendo que a primeira gama de frequências parece ser eliciada pela atividade mental e a segunda parece ser inibida por ela. Estas ondas estão também relacionadas com o pensamento ativo, atenção ativa e foco no mundo exterior. As ondas betas são registadas principalmente nos lobos frontal e parietal e têm sido observadas nos córtices sensório-motores e nas estruturas dos gânglios basais [78, 86]. Estas ondas parecem ter um papel muito importante na estabilidade do sistema motor e doenças como a doença de Parkinson e acidente vascular cerebral estão relacionadas com alterações nas oscilações beta [86].

²REM, do inglês, *rapid eye movement*.

- Ondas gama: as ondas gama são as ondas mais rápidas com origem no hipotálamo. Estas ondas estão relacionadas com tarefas de processamento cognitivo elevado, como a recuperação e codificação de memórias [82, 87]. A codificação das memórias envolve a sincronização de fase gama entre os neurónios corticais e hipocampais [84].

4.1.3 Limitações do EEG

A maior desvantagem do EEG é a baixa resolução espacial, uma vez que a atividade cerebral registada pelo mesmo é gerada muito abaixo dos eletrodos de registo, o que faz com que a corrente ao passar por várias camadas de resistência (como o crânio) chegue ao eletrodo de registo distorcida e o que podemos observar em cada posição espacial do couro cabeludo é então uma mistura da atividade de várias fontes [88].

Assim, o EEG não consegue determinar a localização cerebral onde os sinais elétricos são gerados, uma vez que apenas fornece uma projeção bidimensional da realidade tridimensional. Existem vários métodos de maneira a solucionar este problema, denominado 'problema inverso' e a fornecer uma análise espaço-temporal muito detalhada da atividade cerebral. No entanto, a solução para este problema nunca vai ser única [81].

4.2 Imagem por Ressonância Magnética funcional

4.2.1 Princípios da imagem por ressonância magnética

A imagem por ressonância magnética (RM) é uma modalidade de imagem, não invasiva, extremamente versátil que pode ser usada para estudar tanto a estrutura do cérebro como a sua função. As propriedades desta técnica resultam da interação dos átomos de hidrogénio (H) com um campo magnético externo. Os momentos magnéticos nucleares dos átomos de hidrogénio são orientados aleatoriamente. Quando estes átomos são colocados sob um campo magnético forte (B_0), os *spins* nucleares alinham-se com o campo, criando uma magnetização longitudinal líquida na direção do campo. Através da aplicação de um pulso de radiofrequência (RF), os prótons são excitados para um estado de energia mais alto, o que faz com que a resultante magnética (M_0) se afaste do campo estático B_0 , e os *spins* precessam, momentaneamente, em fase no plano transversal. Os *spins* precessam a uma frequência ω , determinada pela equação de Larmor:

$$\omega = \gamma B_0 \tag{4.1}$$

onde, γ é o fator giromagnético (igual a 42,58 MHz/T para os núcleos de hidrogênio) e B_0 é o campo magnético externo.

Isto resulta na diminuição da magnetização longitudinal e na criação da magnetização transversal. Assim que o transmissor dos pulsos de RF é desligado, o sistema retorna ao equilíbrio, a magnetização transversal começa a desaparecer, e a magnetização longitudinal aumenta de volta ao seu tamanho original (relaxamento longitudinal). É durante este processo que é criado o sinal usado na ressonância magnética [89–92].

As constantes de tempo de relaxamento medidas na ressonância magnética são T1, T2, T2*:

- T1, também denominado por tempo de relaxamento longitudinal, mede a rapidez com que os prótons se realinham com o campo magnético principal. Assim, é o tempo que o sistema demora para recuperar 63% da magnetização líquida original.
- T2, ou tempo de relaxamento transversal, é o tempo que a magnetização transversal leva a decair, devido à interação entre os núcleos, para 37% do seu valor original.
- T2* é também a constante de tempo para o decaimento da magnetização transversal. No entanto, em comparação com T2, o decaimento é muito mais rápido.

T2 e T2* ocorrem a velocidades angulares ligeiramente diferentes uma vez que o desaparecimento da magnetização transversal ocorre devido à defasagem entre os dipolos magnéticos de cada átomo de H, que, por estarem num meio heterogêneo, i.e. o nosso corpo, faz com que cada átomo fique sujeito a pequenas diferenças no campo magnético, mudando assim a sua orientação [89–92].

Os diferentes tipos de tecido cerebral têm valores de T1 e T2 diferentes, ou seja, o tempo de relaxamento será diferente caso a medição esteja a ser executada, por exemplo, na matéria branca, matéria cinzenta ou no líquido cefalorraquidiano. A constante de tempo T2* é sensível ao fluxo sanguíneo cerebral e à oxigenação, sendo então usada na aquisição de imagens funcionais (ver 4.2.2).

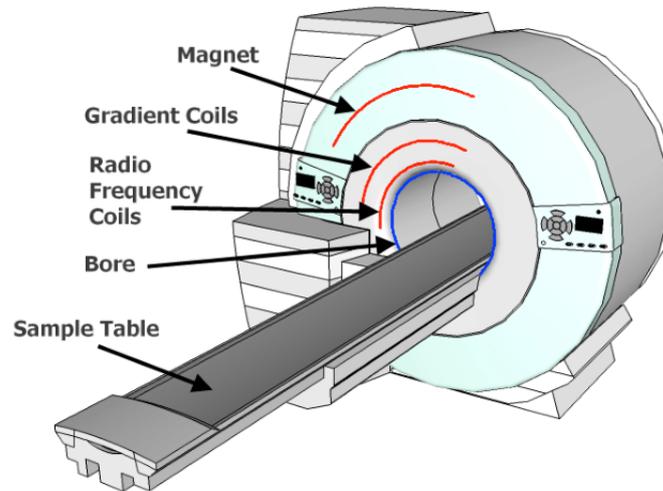


Figura 4.2: Diagrama esquemático de um *scanner* de imagem por ressonância magnética funcional [93].

Podemos controlar qual a característica enfatizada durante a aquisição da imagem por ressonância magnética, T1 ou T2, alterando o tempo de intervalo entre cada pulso de RF, i.e. tempo de repetição (TR^3), e alterando o tempo em que se começa a adquirir os dados após a excitação, i.e. tempo para ecoar (TE^4). Por exemplo, se tivermos um TR e um TE longo, temos uma imagem ponderada em T2. Da mesma forma, se tivermos um TR e um TE curto, obtemos uma imagem ponderada em T1 [89–92].

Os três componentes principais do *scanner* de RM para adquirir imagens, estruturais ou funcionais, são o magnete, a bobina transmissora/recetora de RF e três bobinas de gradiente de codificação espacial (ver fig. 4.2). O magnete é um eletro-íman grande que cria o B_0 ; a bobina de radiofrequência geralmente recebe apenas RF e é usada para medir a magnetização líquida do sujeito pouco tempo depois de os pulsos de RF terem sido aplicados. Finalmente, a bobina de gradiente serve para variar B_0 e existem três conjuntos de bobinas de gradiente ortogonais uma à outra de maneira a os gradientes serem aplicados nos planos x, y e z [89–92].

³TR, do inglês, *repetition time*.

⁴TE, do inglês, *echo time*.

4.2.2 O sinal BOLD

Na imagem por ressonância magnética funcional, a ativação neuronal não é medida diretamente. Em vez disso, o que é medido é a taxa de oxigenação de cada região cerebral. Quando uma região cerebral faz parte de uma tarefa, os neurónios dessa região aumentam o seu metabolismo e necessitam de mais nutrientes. Em resposta a essa demanda ocorre uma vasodilatação local das arteríolas que faz aumentar o aporte de oxihemoglobina, e por consequência a taxa de oxihemoglobina em relação à desoxihemoglobina também aumenta. Como a oxi- e a desoxihemoglobina têm propriedades magnéticas distintas, (sendo a oxihemoglobina diamagnética e a desoxihemoglobina paramagnética) essa alteração na taxa causa um aumento de T2*. Portanto, a imagem por ressonância magnética funcional utiliza o contraste dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD⁵). O contraste BOLD permite-nos inferir a proporção de hemoglobina oxigenada para desoxigenada no sangue. A mudança no sinal de RM desencadeada por esta atividade instantânea é conhecida como a função de resposta hemodinâmica (HRF⁶). À medida que a ativação neural aumenta, as demandas metabólicas por oxigénio e nutrientes também aumentam. A hemoglobina torna-se paramagnética à medida que o oxigénio é extraído do sangue, criando distorções no campo magnético que causam uma diminuição T2*, então uma diminuição mais rápida no sinal [94, 95].

4.2.3 *Design* experimental

Os paradigmas baseados em tarefas geralmente utilizam um *design* experimental com blocos ou um *design* experimental relacionado a eventos (ver fig.4.3). Nos *designs* com blocos os estímulos pertencentes a cada condição são apresentados sequencialmente durante um certo período sendo intercalados com um período de descanso. Este tipo de *design* é útil para os investigadores poderem comparar diferentes condições uma vez que tem um poder estatístico elevado para detetar ativações cerebrais. Nos *designs* relacionados a eventos, são apresentados estímulos de curta duração de uma forma aleatória e o tempo entre cada estímulo varia. Este tipo de *design* é útil para a estimativa da forma da HRF. Para além destes dois *designs*, existe ainda o *design* misto que intercala blocos e eventos e é um *design* muito útil para dissociar a atividade sustentada ao longo de uma tarefa e a atividade cerebral evocada por cada tentativa durante uma tarefa, i.e. atividade transitória [96].

⁵BOLD, do inglês, *blood oxygenation level dependent*.

⁶HRF, do inglês, *hemodynamic response function*.

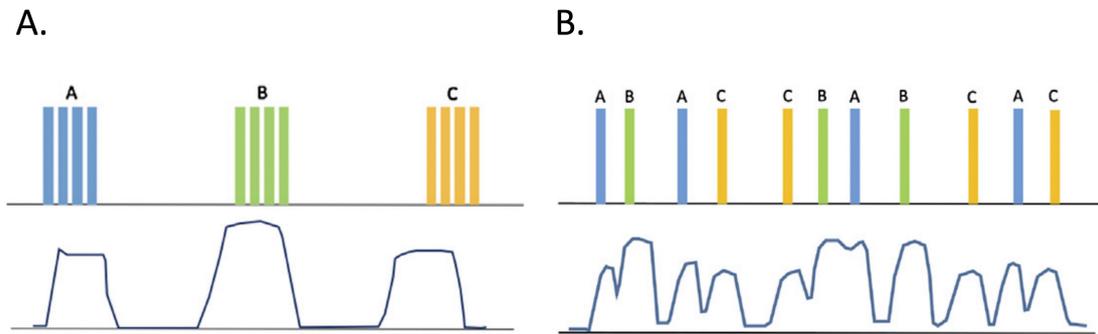


Figura 4.3: Tipos de design experimental utilizados nos paradigmas de fMRI baseados em tarefas: A. design de blocos e B. design relacionado a eventos. Adaptado de [97].

4.2.4 Limitações do fMRI

Apesar de o fMRI ser uma das técnicas mais poderosas de neuroimagem, apresenta algumas limitações. O fMRI tem uma resolução temporal limitada em comparação com outras técnicas de neuroimagem, como o EEG, uma vez que a resposta hemodinâmica é relativamente mais lenta do que a atividade neural subjacente, que ocorre na ordem de dezenas de milissegundos. Assim, não é possível fazer inferências exatas sobre quando e onde a ativação cerebral ocorre, sendo que as inferências feitas são baseadas em padrões de oxigenação que não estão diretamente relacionados à atividade neural subjacente que se está a estudar. Todas as imagens de fMRI apresentam artefactos, sendo que alguns são irreversíveis e apenas podem ser minimizados e outros conseguem ser eliminados na totalidade. Esses artefactos podem ter causas fisiológicas que incluem o movimento voluntário e involuntário do sujeito, movimento do cérebro e ainda efeitos vasculares relacionados a flutuações fisiológicas. Os artefactos podem também ser causados por distorções do campo tais como a instabilidade do gradiente magnético, heterogeneidades e interferência de RF. Os artefactos de suscetibilidade resultam da presença de materiais metálicos que causam a distorção de estruturas próximas, podendo resultar em queda de sinal, dependendo da sequência utilizada [98].

Conectividade Funcional

A análise da conectividade funcional visa estudar as complexas interações que existem entre duas ou mais regiões cerebrais que, quando comprometidas, podem desencadear várias doenças e distúrbios neurológicos. O fMRI, pelas características mencionadas no capítulo anterior, é umas técnicas mais utilizadas para estudar a conectividade funcional, em estado de repouso. Assim, este capítulo visa apresentar alguns dos métodos utilizados para estudar este tipo de conectividade cerebral, através do recurso da técnica de fMRI.

5.1 Análise baseada em sementes

A análise baseada em sementes consiste em estimar a correlação da série temporal do sinal BOLD de uma região (semente) com a série temporal de todas as outras regiões cerebrais ou então entre pares de regiões de interesse (ROI¹), resultando num mapa de conectividade funcional. A correlação entre as séries temporais pode ser calculada através da correlação de Pearson. A semente pode ser definida *a priori* consoante a questão científica ou escolher a região que demonstra maior ativação durante uma certa tarefa. Este método tem a desvantagem de os resultados obtidos poderem estar enviesados devido à seleção prévia da semente e ainda de não se conseguir analisar um grande número de nós através deste método [99–101].

¹ROI, do inglês, *region of interest*.

5.2 Homogeneidade Regional

Homogeneidade Regional (ReHo²) mede a sincronização da série temporal de cada voxel com os seus vizinhos mais próximos, através do coeficiente de concordância de Kendall. Este método não requer a definição *a priori* de uma região de interesse e baseia-se na hipótese de que a atividade cerebral intrínseca é manifestada por agrupamentos de vóxeis em vez de vóxeis únicos. ReHo tem sido usado em vários estudos de fMRI em estado de repouso para avaliar pacientes com doença de Alzheimer, Parkinson e idosos sem patologia, onde foi possível observar um valor de ReHo diminuído em algumas regiões cerebrais. Além disso, o ReHo é também útil para definir regiões de interesse para uma posterior análise baseada em sementes ou para orientar análises em rede [99, 101].

5.3 Análise de componentes principais

A análise de componentes principais (PCA³) é um método orientado por dados e serve para reduzir a dimensionalidade de um conjunto de dados complexos, de maneira a minimizar a perda de informações dos dados e a maximizar a variância dos mesmos. A principal limitação desta técnica é a necessidade de se basear em suposições fortes como linearidade, componentes principais ortogonais e uma relação sinal-ruído alta, impossibilitando o tratamento de conjuntos de dados que não encaixem nestas suposições [100, 101].

5.4 Análise de componentes independentes

A análise de componentes independentes (ICA⁴), tal como o PCA, é um método orientado por dados, no entanto, difere deste último método, uma vez que não assume distribuição gaussiana. Este método analisa os sinais de todos os vóxeis, procurando a existência de mapas espaço-temporais estatisticamente independentes em todo o cérebro, não sendo assim tão limitada como a análise baseada em sementes. Para além da identificação de redes cerebrais, o ICA é também útil para reduzir os efeitos negativos de artefactos. Este método é muito usado em estudos de várias doenças neurológicas como a Doença de Alzheimer, esquizofrenia e epilepsia. Um dos desafios do ICA é o facto da seleção e eliminação dos componentes requerer

²ReHo, do inglês, *regional homogeneity*.

³PCA, do inglês, *principal component analysis*.

⁴ICA, do inglês, *independent component analysis*.

experiência de profissionais como neurologistas e ser um processo relativamente demorado [99, 101, 102].

Na análise dos componentes independentes, o sinal de fMRI é representado por uma matriz de dados X e é decomposto no produto de uma matriz de mistura com uma matriz composta pelos componentes espacialmente independentes (ICs):

$$X_{jt} = \sum_{k=1}^K A_{jk} S_{kt} + E_{jt} \quad (5.1)$$

onde S é a matriz de componentes independentes, cujas colunas representam os mapas dos componentes, A é a matriz de mistura, cujas linhas representam o curso de tempo dos respectivos mapas de componentes e E é o ruído branco espacial e temporalmente. Estes componentes são posteriormente correlacionados com *templates* existentes de maneira a identificar diversas redes cerebrais como a DMN, SN, rede motora, rede visual. Cada componente independente K é posteriormente disposto em mapas cerebrais através dos quais se pode analisar a conectividade funcional [100, 103].

5.5 Teoria dos Grafos

A teoria dos grafos é um dos métodos mais usados na análise de dados em estado de repouso. Este método serve para estudar os grafos (redes cerebrais) compostos por nós (regiões de interesse) e arestas (conexões entre essas regiões de interesse) e a maneira como os nós conectados por arestas interagem entre si. Este é um método muito interessante para estudar a arquitetura topológica das redes cerebrais humanas e para comparar diferentes redes cerebrais calculando diversos parâmetros. Esta teoria permite calcular medidas de segregação (coeficiente de agrupamento médio da rede), para encontrar e quantificar grupos de regiões cerebrais interconectados, medidas de integração (comprimento do caminho característico), para avaliar como as regiões se comunicam e medidas de centralidade (distribuição de graus), de maneira a encontrar a importância das regiões dentro da rede cerebral [99, 101].

6

Métodos

6.1 Participantes

Duas pessoas do sexo feminino com idades semelhantes ($n_1=21, n_2=22$), foram selecionadas de entre uma base de dados disponível do grupo de investigação, para participar neste estudo. Uma das participantes relatou ter vivenciado, durante a infância, a fenomenologia de uma experiência de quase-morte e a outra participante foi escolhida como controlo de maneira a validar o estudo.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Psicologia e Ciências Educacionais da Universidade de Coimbra.

6.2 Instrumentos de Avaliação

- (1) Questionário das Características da Memória Autobiográfica (*Autobiographical Memory Characteristics Questionnaire* - AMCQ) [104] - A participante que vivenciou a NDE preencheu o AMCQ para cada uma das experiências (i.e., Quase Morte e Autobiográfica). Este questionário é composto por 31 itens avaliando, numa escala de Likert de 5 pontos, 10 qualidades fenomenológicas: vividez, coerência, acessibilidade, perspetiva temporal, detalhes sensoriais perspetiva visual, intensidade emocional, partilha, distanciamento e valência. O questionário apresenta bons níveis de validade e fidelidade.
- (2) Escala do Conteúdo da Experiência Próxima da Morte (*Near-Death Experience Content* - NDE-C scale) [105] - A participante que vivenciou a NDE preencheu o NDE-C. Esta escala permite avaliar a diversidade de conteúdos da fenomenologia da experiência de quase morte em cinco fatores: transcendência (e.g., experiência extracorporal), harmonia (e.g., paz e bem-estar), clarividência

(e.g., revisão de vida), viagem (e.g., abandonar o mundo terreno), fronteira (e.g., luz brilhante). A escala é composta por 20 itens avaliados numa escala de Likert de 4 pontos. Os autores relatam bons níveis de fidelidade e validade.

- (3) Inventário de Errância Mental (*Mind Wandering Inventory* – MWI) [106] - As duas participantes preencheram o MWI. O MWI trata-se de um questionário que avalia a tendência para três componentes da errância mental: desacoplamento perceptual (e.g., “A minha mente desliga-se frequentemente daquilo que me rodeia”), improvisação mental (e.g., “Os meus pensamentos parecem ter uma vida própria”) e navegação mental (e.g., “Os meus pensamentos viajam frequentemente através do tempo”). O inventário inclui 10 itens avaliados numa escala de Likert de 4 pontos. Este instrumento foi testado em diferentes línguas (inclusive em Português) apresentando bons níveis de fidelidade e validade.
- (4) Questionário de Consciência Corporal Plena (*Body Mindfulness Questionnaire* – BMQ) [107] - As duas participantes preencheram o BMQ. Este questionário é destinado a avaliar o grau de autoconsciência (i.e., exemplo de item de cotação inversa - “eu absorvo-me tanto nos meus pensamentos que deixo de prestar atenção ao meu corpo”) e valorização (e.g., “eu gosto de sentir uma grande ligação ao meu corpo”) da experiência corporal. Trata-se de um questionário composto por 14 itens avaliados numa escala de Likert de 6 pontos. O questionário apresenta bons níveis de validade e fidelidade.

6.3 Procedimento Experimental

As duas participantes seguiram um protocolo estruturado previsto na ABI, com adaptações já testadas num estudo anterior [108]. Realizámos uma entrevista semiestruturada via *zoom* à participante que relatou ter tido a NDE. Na entrevista, a participante foi convidada a relembrar, o mais detalhadamente possível a sua experiência de quase-morte e uma memória vívida e duradoura de um evento importante que tenha experienciado no mesmo ano da sua experiência de quase morte. Foram recolhidos detalhes como o contexto (tempo, local, pessoas envolvidas), a sequência de eventos (o que aconteceu antes, durante, depois...), quaisquer aspetos sensoriais (visual, auditivo, olfativo, gustativo, somático...), sentimentos (as suas emoções, a sua valência e intensidade, ...) e pensamentos (imagens, ideias, ...). A participante foi encorajada a permanecer no presente e a detalhar as experiências como se as tivesse

a viver naquele momento. Foram usadas sondagens gerais (para encorajar uma descrição mais detalhada - por exemplo, “Pode-me falar mais sobre isso?”) e sondagens específicas (para aspetos precisos do evento “Onde aconteceu este evento?”). As experiências foram gravadas, transcritas e segmentadas, de maneira a separar os detalhes episódicos dos detalhes não episódicos. A narrativa foi avaliada por parte da participante de maneira a garantir a sua verossimilhança. Posteriormente, a participante controlou leu o guião de cada experiência, já devidamente organizado, e memorizou cada experiência de maneira a interiorizá-la.

Para a aquisição de RMI, as duas participantes seguiram um protocolo de aquisição funcional com apresentação dos seguintes blocos, e através da apresentação de pistas auditivas, para a evocação das experiências de quase morte e autobiográficas: Bloco 1 – evocação da experiência de quase-morte; Bloco 2 - evocação da memória autobiográfica; Bloco 3 - evocação da experiência de quase-morte; Bloco 4 - evocação da memória autobiográfica; Bloco 5 - evocação da experiência de quase-morte; Bloco 6 - evocação da memória autobiográfica; Bloco 7 - evocação da experiência de quase-morte; Bloco 8 - evocação da memória autobiográfica; Bloco 9 - evocação da experiência de quase-morte; Bloco 10 - evocação da memória autobiográfica. Cada bloco teve a duração de 1 min. com um período de descanso de 0.5 min. entre blocos.

Para a aquisição de EEG, o protocolo foi semelhante, no entanto foram apresentados apenas 6 blocos, com duração de 2 min. cada e com um período de descanso de 0.5 min. entre blocos.

6.3.1 Aquisição MRI

Os dados de ressonância magnética do cérebro inteiro foram adquiridos no Hospital da Luz, em Coimbra, com um sistema 3-Tesla Siemens MAGNETOM trio MRI *scanner* (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemanha). Os dados estruturais de ressonância magnética foram adquiridos usando uma sequência de gradiente-eco rápido preparada para magnetização ponderada em TI (MPRAGE¹) no plano sagital, que implicou os seguintes parâmetros: uma matriz de aquisição de 256×256 , tamanho de voxel de $0.9375 \times 0.9375 \times 0.9 \text{ mm}^3$, ângulo de giro (FA²) (α) de 8° , tempo de repetição de 2300 ms, um tempo de eco de 2,32 ms e tempo de aquisição 5 minutos.

¹MPRAGE, do inglês, *magnetization prepared-rapid gradient echo*.

²FA, do inglês, *flip angle*.



Figura 6.1: Sistema 3T Magnetom VIDA, utilizado na aquisição de MRI [109].

A aquisição dos dados funcionais consistiu na aquisição funcional de descanso e numa aquisição funcional com apresentação de blocos. Para a aquisição de dados de fMRI em estado de repouso, os participantes foram instruídos a permanecer acordados e com os olhos fechados, durante 6 minutos. Foi usada uma sequência de imagem ecoplanar (EPI³) gradiente ponderada em T2*, com as seguintes especificações: uma matriz de aquisição de 70×70 , tamanho de voxel de $3,0 \times 3,0 \times 3,3 \text{ mm}^3$, FA = 70° , TR = 2000 ms, TE = 30 ms e número de fatias = 180. Para a aquisição dos dados funcionais com apresentação de blocos, foi usada uma sequência de EPI gradiente ponderada em T2*, que implicou os seguintes parâmetros: uma matriz de aquisição de 70×70 , tamanho de voxel de $3,0 \times 3,0 \times 3,3 \text{ mm}^3$, FA = 70° , TR = 2000 ms, TE = 30 ms e número de fatias = 555. Foram realizadas duas execuções (*runs*) de 18 minutos cada.

6.3.2 Aquisição EEG

Foi usado um sistema de 256 canais para a aquisição dos dados de EEG. Os eletrodos foram dispostos segundo o sistema 10-20 numa touca comercial à base de gel (waveguardTM original CA-205, ANT Neuro BV, Hengelo, Netherlands), conectados a quatro amplificadores de sinal (ANT Neuro BV, Hengelo, Netherlands), que alimentavam o sinal através do *software* EEGOTM, a uma taxa de amostragem (SR⁴) de 500 Hz. Os valores de impedância foram mantidos abaixo de 100 K Ω durante a aquisição. O eletrodo de referência foi colocado próximo ao vértice na posição Z12Z. Simultaneamente à aquisição de EEG, um eletrooculograma (EOG) foi gravado. O

³EPI, do inglês, *echo-planar imaging*.

⁴SR, do inglês, *sampling rate*.

EOG vertical (VEOG) foi gravado com um eletrodo colocado abaixo do olho direito.

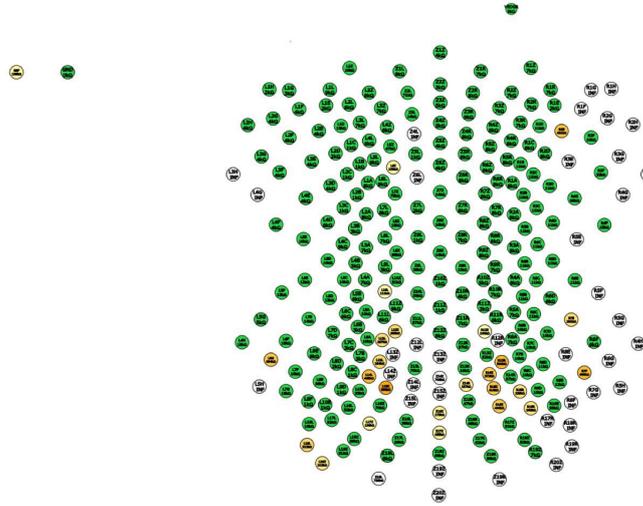


Figura 6.2: Visualização, através do *software* EEGO, dos 256 eletrodos e respectivas impedâncias durante a aquisição dos dados de EEG.

6.4 Análise dos dados de fMRI

6.4.1 Pré-processamento

Os resultados incluídos nesta dissertação vêm do pré-processamento realizado usando fMRIPrep 21.0.1 ([110, 111]; RRID:SCR_016216), baseado no Nipype 1.6.1 ([112, 113]; RRID:SCR_002502). O *pipeline* de pré-processamento inclui extração cerebral, correção de movimento, *unwarping*, correção do tempo de fatia, registo, normalização e redução de ruído. Uma descrição completa deste pipeline pode ser encontrada no apêndice A.

6.4.2 Análise dos dados relacionados com tarefas

Modelo Linear Geral

Foi realizada uma análise exploratória dos dados relacionados com tarefas através do modelo linear geral (GLM⁵). O GLM é a base da modelação estatística em FSL (*FMRIB's Software Library*), e a sua equação é a seguinte:

$$Y = X * \beta \tag{6.1}$$

⁵GLM, do inglês, *general linear model*.

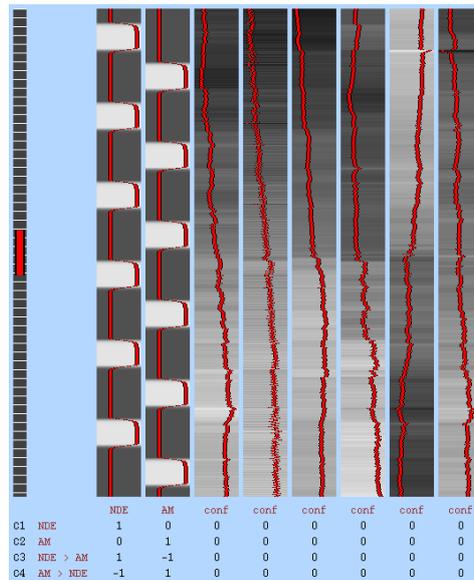


Figura 6.3: Modelo criado da série temporal usando o FEAT, parte do FSL.

onde a resposta Y em cada voxel é modelada como uma combinação linear de um ou mais preditores (β), armazenados nas colunas de uma *design matrix* (X). O processamento dos dados de fMRI foi realizado usando o FEAT (FMRI Expert Analysis Tool), que faz parte do FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Foi aplicado o seguinte processamento pré-estatístico: suavização espacial usando um *kernel* gaussiano de FWHM 5mm; normalização da intensidade da média de todo o conjunto de dados 4D por um único fator multiplicativo. A análise estatística das séries temporais foi realizada usando FILM com correção da autocorrelação local [114]. O modelo da série temporal incluiu 2 regressores de interesse- evocação da NDE e evocação da AM. Gama foi a forma da convolução da HRF escolhida para ser aplicada à forma da onda básica, com um atraso de início de 3 segundos. Foram ainda adicionados ao modelo seis regressores sem interesse, relacionados com o movimento translacional e rotacional no eixo x, y, z. A análise de segundo nível, onde foram calculadas as estimativas médias de contraste sobre os dois *runs* dentro de cada sujeito, foi realizada usando um modelo de efeitos fixos, forçando a variância dos efeitos aleatórios a zero no FLAME (*FMRI's Local Analysis of Mixed Effects*) [115–117]. As imagens estatísticas Z (T/F gaussianizada) foram limitadas usando *clusters* determinados por $Z > 3,1$ e um limiar de significância de *cluster* de P (corrigido) = 0,05 [118].

As regiões ativadas em cada contraste foram identificadas através do atlas WFU_Pick-Atlas (https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/) e de um atlas anatómico, Destrieux Atlas (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>).

Análise de Regiões de Interesse

De maneira a observar a existência de diferenças na ativação das regiões que constituem a DMN e a SN, durante a evocação da memória da experiência de quase-morte e da memória autobiográfica, foi realizada uma análise com regiões de interesse pertencentes a estas redes cerebrais. Para tal, foram extraídos mapas de meta-análise da DMN e da SN do Neurosynth (<http://www.neurosynth.org>), com um *threshold* de 3,1. As regiões de interesse foram criadas usando a toolbox fMROI, que se encontra em desenvolvimento no nosso laboratório e que foi implementada no Matlab. O método usado para a criação dos ROIs foi o *contiguous cluster*. Neste método, os vóxeis contíguos são agrupados (se as suas superfícies se tocarem). Se o *threshold* mínimo (*minthrs*) definido for menor que o *threshold* máximo (*maxthrs*) definido, este método considera como entrada os vóxeis que possuem valores menores que *minthrs* e maiores que *maxthrs*. Caso contrário, se *minthrs* for maior que *maxthrs*, considera aqueles vóxeis que possuem valores menores que *minthrs* e maiores que *maxthrs*. Todos os *clusters* que possuem menos elementos que o tamanho mínimo do *cluster* definido são eliminados.

Foi definido um tamanho mínimo do *cluster* de 30 vóxeis, para a criação das regiões de interesse.

Posteriormente, a média da intensidade do sinal foi calculada com a função *fslmeants* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>), que calcula a média da série temporal dos vóxeis presentes em cada ROI.

6.4.3 Análise dos dados em estado de repouso

Análise dos Componentes Independentes

A análise dos componentes independentes foi realizada usando a Análise de Componentes Independentes Probabilísticas [119] como implementado no MELODIC (*Multivariate Exploratory Linear Decomposition into Independent Components*) versão 3.15, parte do FSL (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Os dados pré-processados foram decompostos em 25 componentes espacialmente independentes.

25 componentes foram deliberadamente selecionados, uma vez que foi demonstrado na literatura que enquanto estimar-se poucos componentes (< 20) resulta em *underfitting* (i.e exclusão de sinais importantes e extração do sinal abaixo do ideal) [120], estimar-se demasiados componentes (> 50) resulta em *overfitting* (i.e fragmentação

dos sinais em vários mapas de componentes) [121]. Assim, a literatura divide-se entre a escolha de 20 e 30 componentes, sendo estas as razões que nos levaram a escolher, nesta dissertação, uma decomposição com 25 componentes.

De forma a identificarmos as redes de repouso de interesse, DMN e SN, foi calculada a correlação espacial cruzada entre os 25 componentes independentes e os componentes de dois *templates* diferentes [122, 123], através do comando do FSL *fslcc* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>). Para as análises posteriores, foram escolhidos os componentes que mostraram uma correspondência espacial relativamente alta ($> 0,2$) com as redes de repouso bem estabelecidas em Smith *et al.* e em Yeo *et al.*

Após a identificação da DMN e da SN, tínhamos interesse em avaliar as diferenças existentes entre os sujeitos, na ativação destas redes, em situação de repouso. Assim, foi feita uma subtração, através do comando *fslmaths* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>) do FSL, dos componentes que correspondiam à redes de repouso do sujeito NDE pelos componentes que correspondiam às redes de repouso do sujeito controlo.

Adicionalmente, foram também criados *clusters* de cada região pertencente às redes de repouso de cada sujeito, através da toolbox fMROI, implementada no Matlab. O método usado para a criação dos *clusters* foi *contiguous cluster*, com um tamanho mínimo do *cluster* de 30 vóxeis. Apenas foram selecionadas regiões que tivessem sido identificadas nos mapas de meta-análise do Neurosynth, extraídos em 6.4.2. O número de vóxeis (i.e. tamanho do *cluster*) ativo em cada *cluster* criado, pertencente a cada rede cerebral, foi comparado entre sujeitos.

Análise de conectividade funcional ROI-to-ROI

Para examinar se a conectividade funcional entre as regiões da DMN e entre as regiões da SN difere entre os participantes, foram extraídas as séries temporais médias do sinal BOLD, dos dados em estado de repouso, através do comando *fslmeants* do FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Fslutils>), para todos os vóxeis em cada ROI criado anteriormente em 6.4.2. De seguida, foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson (ρ) entre cada par de ROI, através da função do Matlab, *corrcoef* (<https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/corrcoef.html>), e dispostos numa matriz 7x7 (DMN) e 10x10 (SN).

Os coeficientes de correlação de Pearson entre duas variáveis (A e B) são calculados

através da seguinte equação:

$$\rho(A,B) = \frac{1}{N-1} \sum_{ki=1}^N \left(\frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) \left(\frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right) \quad (6.2)$$

onde μ_A e σ_A são a média e o desvio padrão de A , respetivamente, μ_B e σ_B são a média e o desvio padrão de B e N é o número de de observações.

6.5 Análise dos dados de EEG

6.5.1 Pré-processamento

Todo o pré-processamento dos dados de EEG foi feito através da toolbox EEGLAB, versão 2021.1, implementada no MATLAB, versão R2021b. Foi feito o re-referenciamento *offline* usando a referência média. Os dados foram filtrados com um filtro passa-alto a 1 Hz e um filtro passa-baixo a 45 Hz. Os canais que durante a aquisição tiveram uma impedância superior a 100 K Ω foram eliminados. Os artefactos presentes nos dados de EEG foram rejeitados usando 2 estratégias. Primeiramente, através da inspeção visual dos espectros dos canais, rejeitámos os canais com frequências discrepantes em relação aos restantes. Posteriormente, os dados foram decompostos através da Análise de Componentes Independentes, com o algoritmo Infomax. Através do *plugin* ICLabel, os componentes foram classificados em cérebro, músculo, olho, coração, ruído de linha, ruído de canal e outros. Assim, componentes classificados em 'músculo', 'olho' e 'ruído' foram eliminados, em ambos os sujeitos.

6.5.2 Análise no domínio da frequência

Para a análise espectral, os dados foram segmentados em épocas de 2 segundos per-fazendo assim um total de 180 épocas para cada condição, por sujeito. A densidade espectral média foi estimada através do método Welch, implementado na função *spectopo*, do EEGLAB, para as bandas de frequência delta (1-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) e gama (30-45 Hz). Para a análise estatística dos mapas topográficos, foram aplicados testes t-pareados, implementados também no EEGLAB.

Testes de análise de variância (ANOVA⁶) de dois fatores (fator 1-participantes, fator

⁶ANOVA, do inglês, *analysis of variance*.

6. Métodos

2-condições) foram aplicados à potência espectral média, em todas as épocas e em 3 eletrodos da linha média - eletrodo frontal (Z3Z), eletrodo central (Z9Z), eletrodo posterior (Z16Z) e em dois eletrodos laterais - eletrodo temporal esquerdo (L6E) e eletrodo temporal direito (R6E). Estes testes foram implementados no Matlab, através da função *anovan* (<https://www.mathworks.com/help/stats/anovan.html>).

Resultados

7.1 Análise dos instrumentos de avaliação

De maneira a avaliar a predominância de autoconsciência mental e autoconsciência corporal no quotidiano, foi aplicado o Inventário de Errância Mental e o Questionário de Consciência Corporal Plena, em ambos os sujeitos. Nos gráficos presentes na figura 7.1, encontra-se a média de cada categoria considerada nos questionários. Conseguimos observar que o sujeito NDE possui um menor grau de autoconsciência corporal e uma tendência maior para dois dos três componentes que constituem a divagação mental (desacoplamento percetual e improvisação mental), em comparação com o sujeito controlo.

O sujeito NDE completou dois questionários de auto-resposta de maneira a podermos avaliar a qualidade fenomenológica de cada memória estudada nesta dissertação e o

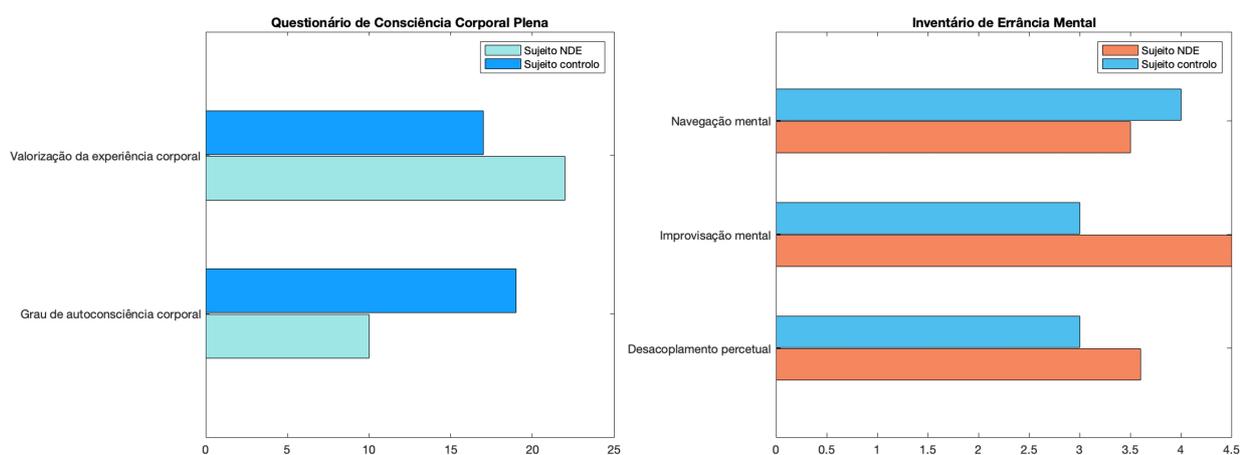


Figura 7.1: Resultados do Questionário de Consciência Corporal Plena (à esquerda) e do Inventário da Errância Mental (à direita), aplicado a cada sujeito.

7. Resultados

Tabela 7.1: Resultados da Escala do Conteúdo da Experiência Próxima da Morte, aplicado ao sujeito NDE.

Fatores	Média
Transcendência	3,66
Harmonia	4
Clarividência	0,4
Viagem	2,2
Fronteira	2

conteúdo da fenomenologia da experiência de quase morte.

Em relação ao conteúdo da experiência de quase-morte estudada nesta dissertação, este foi avaliado através da Escala do Conteúdo da Experiência Próxima da Morte. Este questionário encontra-se dividido em 5 fatores: transcendência, harmonia, clarividência, viagem e fronteira. A tabela 7.1 apresenta a média dos valores da escala de Likert em cada fator. Conseguimos observar que os fatores que obtiveram maior classificação por parte do sujeito NDE são a transcendência, que engloba itens relacionados com a percepção do tempo, pensamentos acelerados, sensação fora do normal, percepção extrassensorial, experiências fora-do-corpo e inefabilidade e também o fator harmonia que engloba itens relacionados com a sensação de paz/bem-estar e a harmonia/unidade. O fator que obteve uma menor classificação foi a clarividência, que engloba itens relacionados com as vozes, compreensão, precognição, revisão da vida e encontros.

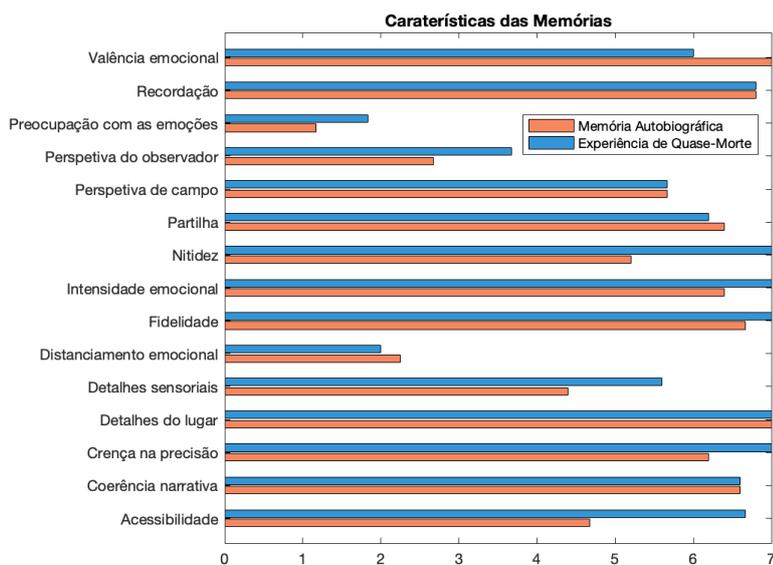


Figura 7.2: Resultado do Questionário das Caraterísticas das Memórias, aplicado ao sujeito NDE.

Para avaliarmos a qualidade fenomenológica da memória autobiográfica e da memória da experiência de quase-morte, foi aplicado o Questionário das Características da Memória Autobiográfica. Na fig.7.2 podemos observar a média da classificação de cada item, numa escala de 1-7. As diferenças mais evidentes que existem entre as duas memórias são em relação à nitidez, à acessibilidade e aos detalhes sensoriais, itens que obtiveram maior classificação na memória da experiência de quase-morte, em comparação com a memória autobiográfica. A memória autobiográfica possui maior valência emocional que a memória da experiência de quase-morte.

7.2 Análise dos dados de fMRI

7.2.1 Análise dos dados relacionados com tarefas

O nosso principal objetivo era avaliar se existem diferenças na ativação cerebral durante a evocação da experiência de quase-morte e durante a evocação da memória autobiográfica.

Análise exploratória

Para tal, foi realizada primeiramente uma análise exploratória dos dados de fMRI, através do GLM. Neste modelo foram definidos dois contrastes - NDE > AM e AM > NDE.

No contraste NDE > AM, como podemos observar na figura 7.3, o sujeito NDE, possui mais regiões cerebrais ativadas em comparação com o sujeito controlo. Estas regiões são predominantemente bilaterais e englobam o córtex parietal inferior e parietal superior, o tálamo, o giro pré-central, o córtex cingulado posterior e cingulado anterior. No sujeito controlo, apenas conseguimos observar regiões como o lobo temporal médio, o hipocampo, o córtex inferior temporal, superior parietal e lateral orbitofrontal.

No contraste AM > NDE, apresentado na figura 7.4, podemos observar que no sujeito NDE, são ativadas áreas cerebrais como o lobo temporal médio, a área frontal medial, córtex orbito-frontal medial, occipital medial, superior parietal, o precuneus, o córtex parietal inferior, hipocampo. O sujeito controlo, em comparação com o contraste NDE > AM, ativou mais regiões cerebrais, no entanto, novamente em comparação com o sujeito NDE, foram menos as regiões. Essas regiões englobam o precuneus, o córtex parietal inferior, lateral occipital, lobo temporal médio, córtex superior frontal, caudal médio frontal.

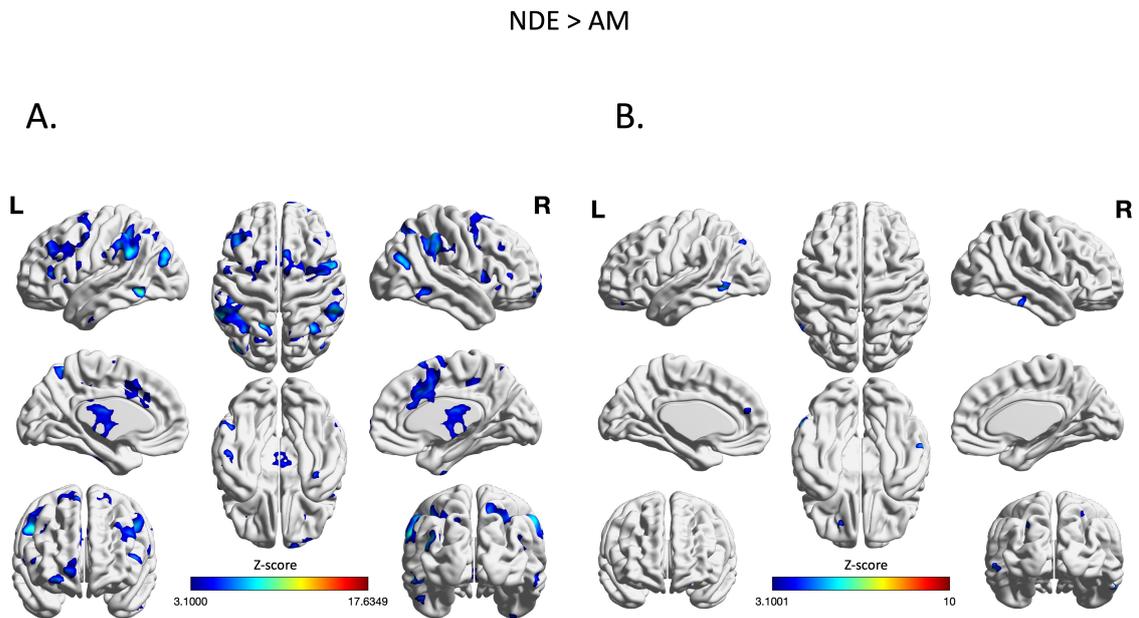


Figura 7.3: Regiões cerebrais ativadas durante a evocação da experiência de quase-morte em contraste com a evocação da memória autobiográfica. A) pelo sujeito NDE, B) pelo sujeito controle. Ambas as imagens são apresentadas com um valor de $Z > 3,1$.

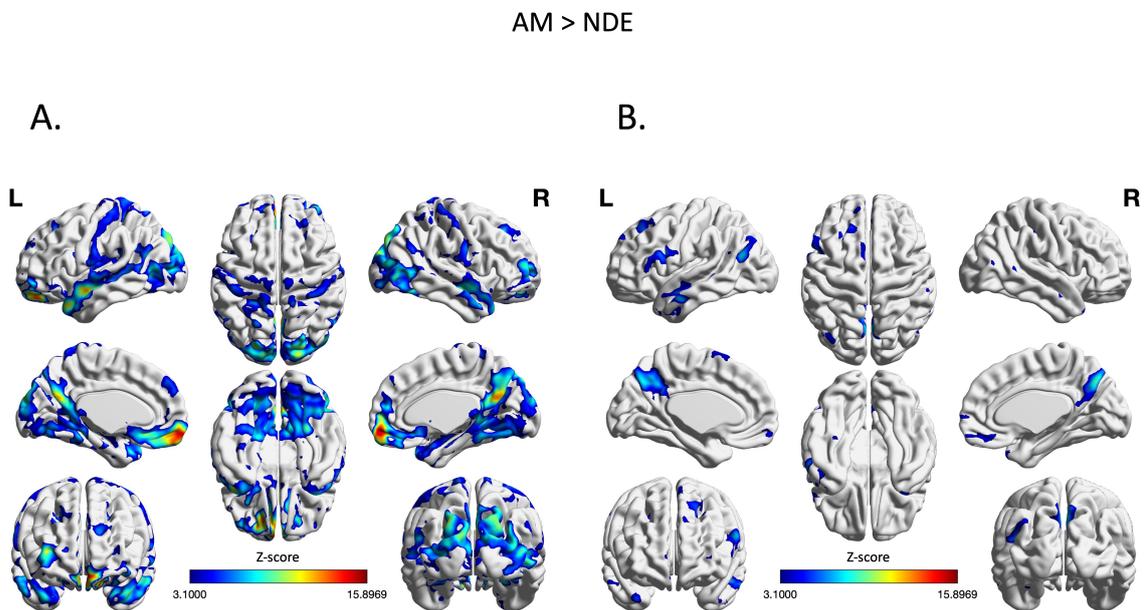


Figura 7.4: Regiões cerebrais ativadas durante a evocação da memória autobiográfica em contraste com a evocação da experiência de quase-morte. A) pelo sujeito NDE, B) pelo sujeito controle. Ambas as imagens são apresentadas com um valor de $Z > 3,1$.

Todas as informações sobre os *clusters* ativados na análise do modelo linear geral, encontram-se nas tabelas B.2 e B.1.

Análise de regiões de interesse

Uma vez que a análise do GLM revelou regiões que pertencem à DMN e à SN, o passo seguinte na nossa análise foi avaliar melhor as diferenças no sinal BOLD dentro de cada região pertencente a essas redes cerebrais, consoante a memória evocada.

A análise com as regiões de interesse da rede de modo padrão em cada contraste e em cada sujeito encontra-se na figura 7.5. Podemos observar, comparando sujeitos, que o sujeito NDE ativou mais regiões da DMN, em ambas as condições, mas principal-

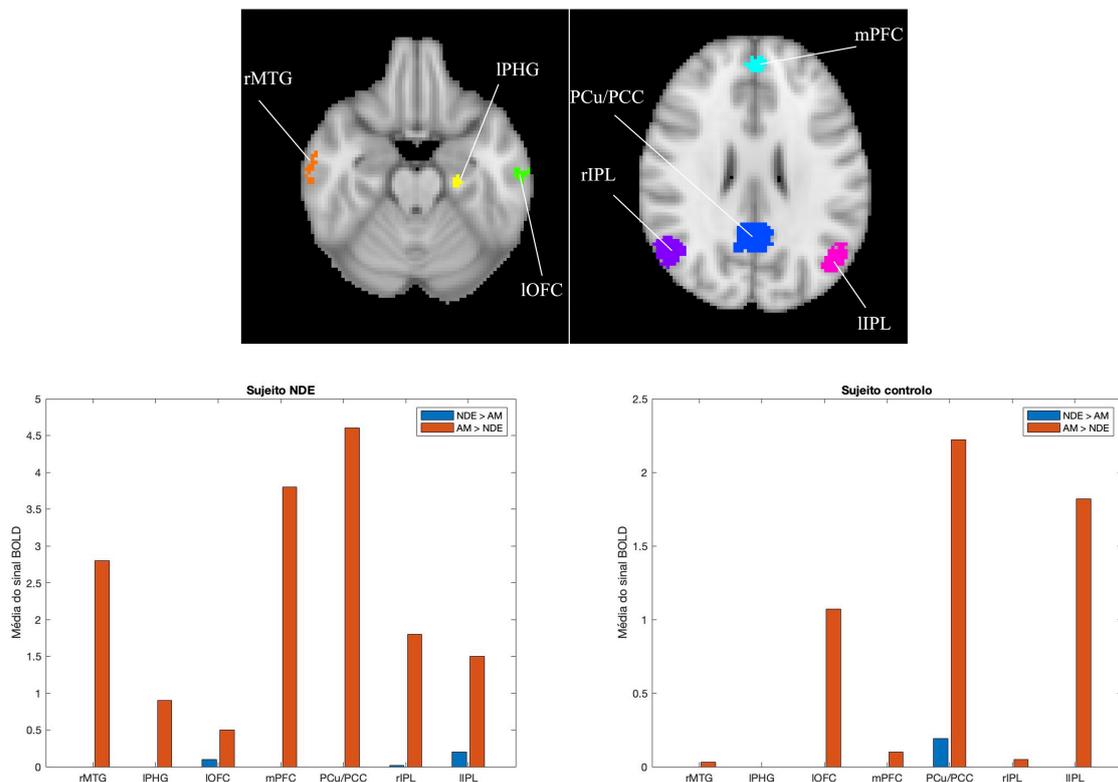


Figura 7.5: Ativação da DMN durante a evocação da NDE e da AM. Em cima - regiões de interesse criadas na *toolbox* fmROI. Em baixo - mudança do sinal BOLD durante a evocação da NDE (azul) e AM (laranja) nas ROIs da DMN, no sujeito NDE (à esquerda) e no sujeito controlo (à direita). rMTG- giro temporal médio direito, IPHG- giro parahipocampal esquerdo, IOFC- córtex orbitofrontal esquerdo, mPFC - córtex pré-frontal medial, PCu/PCC - precuneus/córtex cingulado posterior, IIPL - lobo parietal inferior esquerdo, rIPL - lobo parietal inferior direito.

7. Resultados

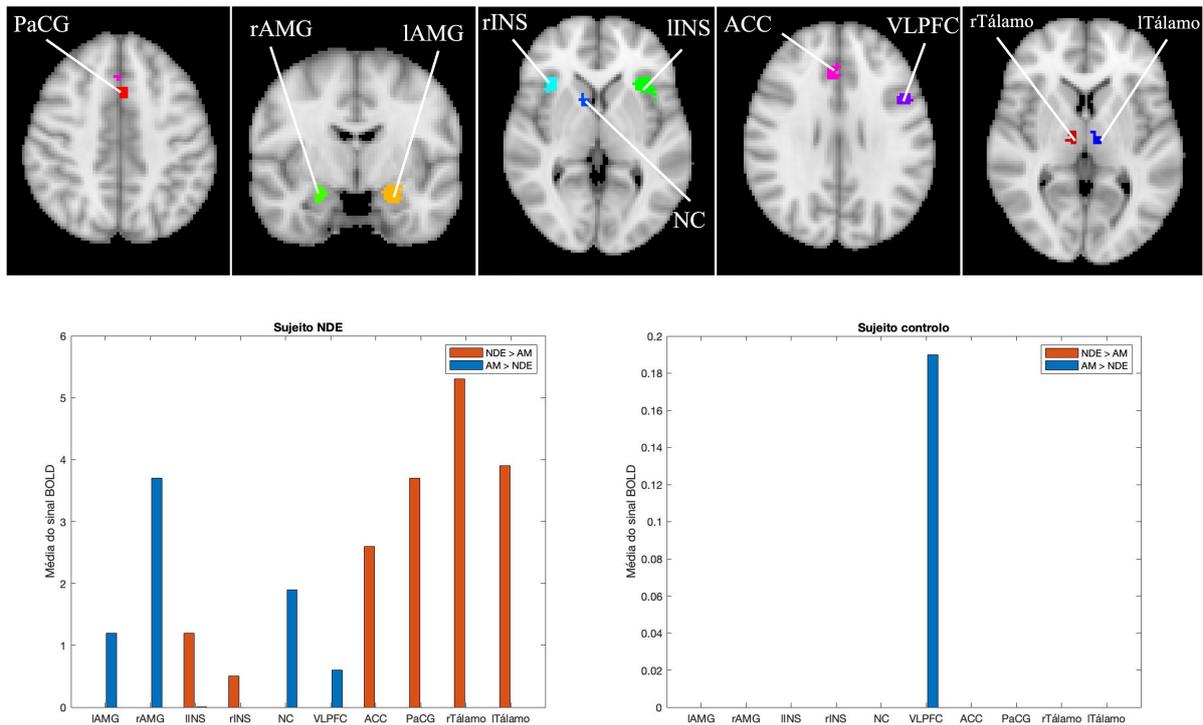


Figura 7.6: Ativação da SN durante a evocação da NDE e da AM. Em cima- regiões de interesse criadas na *toolbox* fmROI. Em baixo-mudança do sinal BOLD durante a evocação da NDE (azul) e da AM (laranja) nas ROIs da SN, no sujeito NDE (à esquerda) e no sujeito controlo (à direita). lAMG - amígdala esquerda, rAMG - amígdala direita, rINS - ínsula direita, lINS - ínsula esquerda, NC - núcleo caudado, VLPFC - córtex pré-frontal ventrolateral, ACC - córtex cingulado anterior, rTálamo - Tálamo direito, lTálamo - Tálamo esquerdo, PaCG- giro paracingulado.

mente durante a aquisição da memória autobiográfica. No sujeito NDE, a evocação da NDE ativou as regiões do córtex orbitofrontal (OFC¹) e do lobo parietal inferior esquerdo e direito, e a evocação da AM ativou as regiões do giro temporal médio (MTG²), giro parahipocampal (PHG³), córtex pré-frontal medial e precuneus. O sujeito controlo, ao evocar a memória autobiográfica, ativou regiões cerebrais como o giro temporal médio, o córtex orbitofrontal, o precuneus, o lobo parietal inferior esquerdo e direito e o córtex pré-frontal medial. No contraste NDE > AM, o sujeito controlo apenas ativou o precuneus, região essa que não foi ativada no sujeito NDE, na mesma condição.

Observando agora a ativação das regiões pertencentes à rede de saliência, apresen-

¹OFC, do inglês, *orbitofrontal cortex*.

²MTG, do inglês, *middle temporal gyrus*.

³PHG, do inglês, *parahippocampal gyrus*.

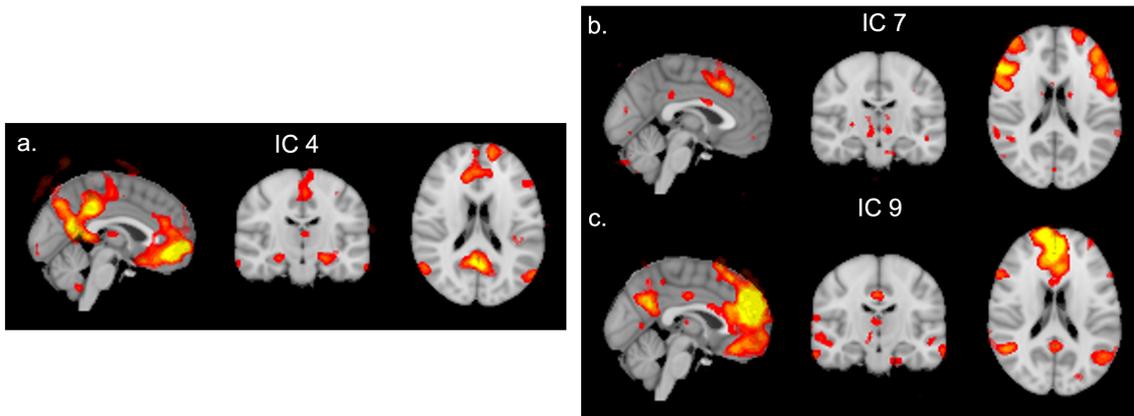


Figura 7.7: Redes cerebrais de repouso encontradas através do MELODIC, sujeito NDE. a. Rede de modo padrão, b. e c. Rede de saliência.

tadas na figura 7.6 podemos observar que o sujeito controlo, apenas ativou a região do córtex pré-frontal ventrolateral (VLPFC⁴), aquando a evocação da memória autobiográfica e, durante a evocação da experiência de quase-morte nenhuma região cerebral, pertencente à SN, mostrou ativação. Em relação ao sujeito NDE, no contraste NDE > AM, foram ativadas mais regiões cerebrais do que no contraste AM > NDE. Durante a evocação da experiência de quase-morte, as regiões cerebrais ativadas foram a ínsula, o giro paracingulado (PaCG⁵), o córtex cingulado anterior e o tálamo, enquanto que durante a evocação da memória autobiográfica, houve ativação da amígdala, núcleo caudado e córtex pré-frontal ventrolateral.

7.2.2 Análise dos dados em estado de repouso

Análise dos componentes independentes

A análise dos componentes independentes realizada pelo MELODIC permitiu-nos identificar a rede de modo padrão e a rede de saliência em ambos os sujeitos. As figuras 7.7 e 7.8 apresentam os componentes correlacionados com os *templates* escolhidos, no sujeito NDE e no sujeito controlo, respetivamente. A rede de saliência, em ambos os sujeitos, encontra-se dividida em dois componentes. No componente 7 e 3, no sujeito NDE e controlo, respetivamente, foi possível identificar a ínsula anterior em ambos os hemisférios. Nos componentes 9 e 14, no sujeito NDE e no sujeito controlo, respetivamente, foi possível observar o córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal ventrolateral. O componente 4 foi correlacionado com a rede de modo

⁴VLPFC, do inglês, *ventrolateral pre-frontal cortex*.

⁵PaCG, do inglês, *paracingulate gyrus*.

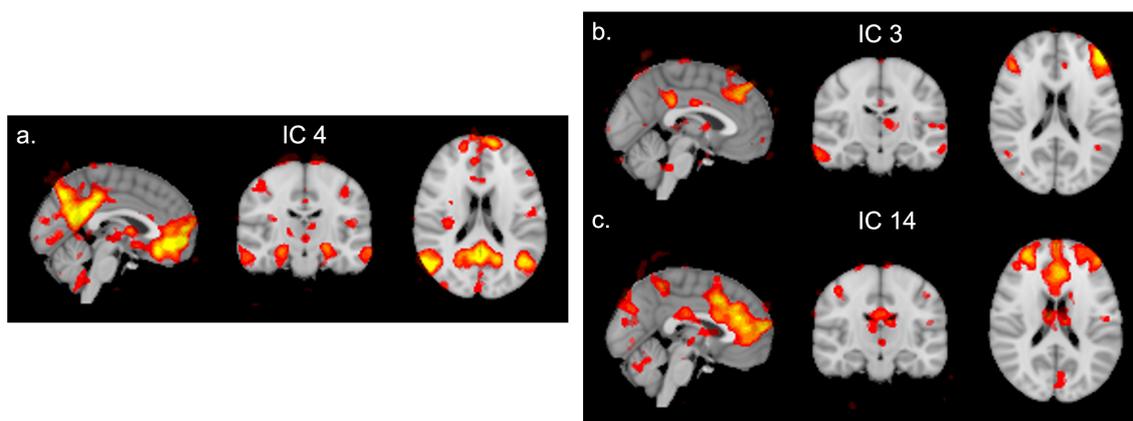


Figura 7.8: Redes cerebrais de repouso encontradas através do MELODIC, sujeito controlo. a. Rede de modo padrão, b. e c. Rede de saliência.

padrão, em ambos os sujeitos, sendo que foi possível identificar o precuneus/córtex cingulado posterior, lobo parietal inferior e o córtex pré-frontal medial. Além destas regiões, no sujeito NDE foi também identificado o córtex orbitofrontal medial e no sujeito controlo o giro temporal médio.

Para avaliar as diferenças entre sujeitos na ativação da rede de modo padrão e na rede de saliência em estado de repouso, foram utilizadas duas abordagens: a subtração das redes dos dois sujeitos e a contagem do número de vóxeis dos *clusters* de cada rede.

Na fig. 7.9 (em cima), é apresentada a imagem resultante da subtração da DMN do sujeito NDE pela DMN do sujeito controlo. Podemos observar que as áreas com ativação positiva, i.e. cuja ativação é superior no sujeito NDE, são o precuneus e o córtex inferior parietal de ambos os hemisférios. As áreas com ativação negativa, i.e. cuja ativação é superior no sujeito controlo, foram o precuneus e o giro frontal superior do hemisfério esquerdo. Em relação à subtração da SN do sujeito NDE pela SN do sujeito controlo, apresentada na fig. 7.9 (em baixo), as áreas com ativação positiva são o córtex pré-frontal ventrolateral pertencente ao giro frontal inferior e ainda o giro paracingulado. As áreas com ativação negativa são a divisão posterior do giro cingulado e o giro angular.

Esses resultados são em parte consistentes com os resultados encontrados na análise realizada com os *clusters* criados de cada região pertencente à SN e à DMN.

Na tabela 7.2, podemos observar o número de vóxeis em cada *cluster* criado da rede de modo padrão e da rede de saliência. Em relação à rede de modo padrão,

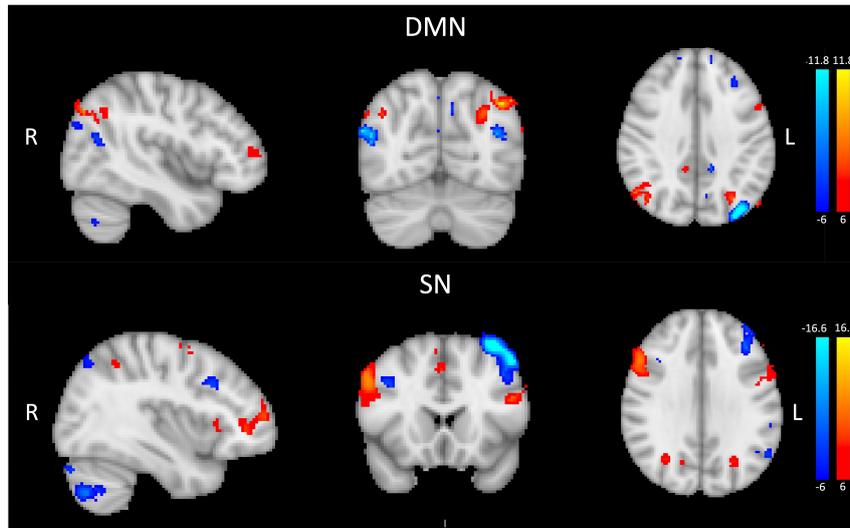


Figura 7.9: Imagem resultante da subtração da DMN (em cima) e da SN (em baixo) do sujeito NDE pelas redes cerebrais (DMN e SN) do sujeito controlo.

Tabela 7.2: Número de vóxeis presentes em cada ROI criado da DMN e da SN para o sujeito NDE e para o sujeito controlo.

	Número de vóxeis	
	Sujeito NDE	Sujeito controlo
DMN		
Precuneus/PCC	1500	1182
Córtex orbitofrontal medial	1535	-
Lobo parietal inferior, esq.	1026	827
Lobo parietal inferior, dir.	244	257
Córtex pré-frontal medial	368	52
Giro temporal médio, dir.	-	42
SN		
Ínsula, esq.	253	181
Ínsula, dir.	97	-
Córtex pré-frontal ventrolateral	267	208
Córtex cingulado anterior	2055	1797

as regiões que apresentam maior número de vóxeis (i.e. um tamanho maior), no sujeito NDE, são o precuneus, do córtex inferior parietal esquerdo e do córtex pré-frontal medial, em comparação com o sujeito controlo. O sujeito controlo, por sua vez, apresenta um maior número de vóxeis no lobo parietal inferior direito, em comparação com o sujeito NDE. Em relação à rede de saliência, não conseguimos observar diferenças tão evidentes entre os sujeitos, como na rede de modo padrão. No entanto, conseguimos observar que o sujeito NDE apresenta um maior número de vóxeis em todas as *clusters* da SN, em comparação com o sujeito controlo.

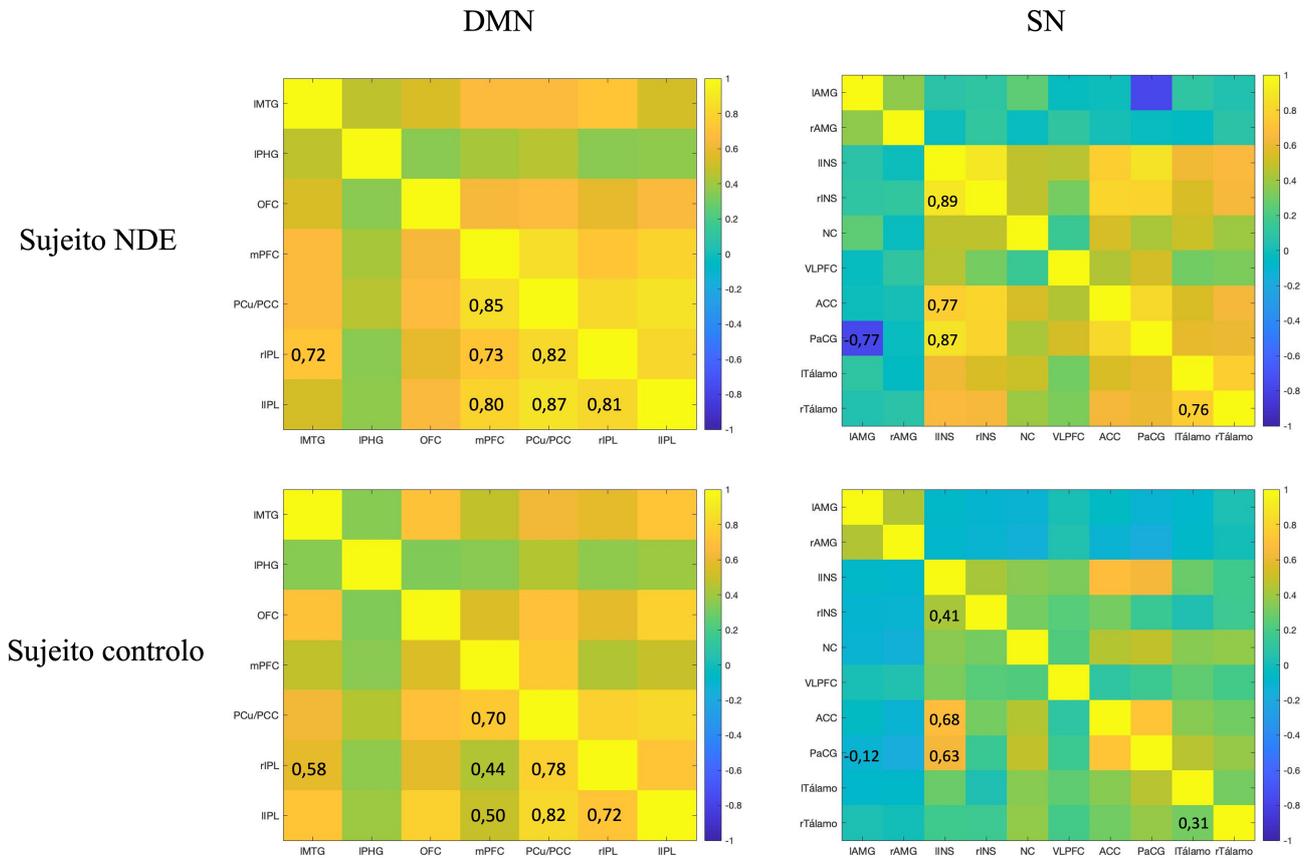


Figura 7.10: Matrizes de conectividade entre os pares de ROIs da DMN (à esquerda) e da SN (à direita), em cada sujeito. A escala de cores representa os valores da correlação de Pearson entre cada par, sendo que as cores quentes representam valores de correlação positivos e as cores frias representam valores de correlação negativos.

Análise da conectividade funcional ROI-to-ROI

Para avaliar a conectividade funcional intra-rede em cada sujeito, foi calculada a correlação de Pearson entre cada par de ROIs. As matrizes de conectividade funcional correspondentes à DMN estão apresentadas na fig. 7.10 (à esquerda) para o sujeito NDE e para o sujeito controlo. Ambos os sujeitos apresentam uma modulação positiva da conectividade funcional dentro da DMN. Podemos observar que, o sujeito NDE, em comparação com o sujeito controlo, apresenta uma correlação positiva alta nos seguintes pares de ROIs: PCu/PCC-mPFC, IIPL-PCu/PCC, rIPL-IIPL, IIPL-mPFC e rIPL-mPFC.

As matrizes de conectividade funcional entre os pares de ROIs da SN estão ap-

resentadas na fig. 7.10 (à direita), para o sujeito NDE e para o sujeito controlo. Conseguimos observar que, comparando com a conectividade funcional dentro da DMN, anteriormente apresentada, ambos os sujeitos apresentam uma diminuição na conectividade funcional dentro da rede de saliência. Em comparação com o sujeito controlo, o sujeito NDE apresenta uma correlação negativa alta para o par PaCG-IAMG e uma correlação positiva alta para os seguintes pares de ROIs: rINS-IINS, ACC-IINS, PaCG-INS, rTálamo-ITálamo.

7.3 Análise dos dados de EEG

Para analisar os dados de EEG, recorreu-se primeiramente à análise dos mapas topográficos da distribuição da potência média em todos os canais. Esta análise foi feita para cada banda de frequência definida, para as condições AM e NDE e para cada sujeito. Os mapas topográficos encontram-se na fig. 7.11.

Para a banda delta, conseguimos observar que no sujeito NDE, existem diferenças mais significativas do que no sujeito controlo, encontrando-se essas diferenças lateralizadas à esquerda, nos eletrodos temporais. Em relação à banda teta, conseguimos observar que no sujeito NDE, existem diferenças mais significativas do que no sujeito controlo, encontrando-se essas diferenças nos eletrodos centrais e occipitais. No que diz respeito à banda alfa, ambos os sujeitos apresentam diferenças significativas entre as condições, no entanto a localização das mesmas é diferente. No sujeito NDE, essas diferenças encontram-se nos eletrodos da zona temporal e no sujeito controlo, nos eletrodos da zona central. Para a banda beta, ambos os sujeitos apresentam diferenças significativas, no entanto no sujeito NDE as diferenças são mais evidentes, encontrando-se na zona temporal e na zona central. Quanto à banda gama, ambos os sujeitos apresentam diferenças significativas, no entanto, tal como para a banda beta, no sujeito NDE essas diferenças são muito evidentes, encontrando-se predominantemente na zona frontal.

Uma vez que a análise dos mapas topográficos revelou diferenças significativas nos eletrodos frontais, centrais, posteriores e temporais, foram selecionados 3 canais da linha média - eletrodo frontal (Z3Z), eletrodo central (Z9Z), eletrodo posterior (Z16Z) e dois canais laterais - eletrodo temporal esquerdo (L6E) e eletrodo temporal direito (R6E). Estes eletrodos foram assim escolhidos, para avaliarmos quantitativamente as diferenças observadas visualmente nos mapas topográficos, tanto entre participantes como entre condições.

7. Resultados

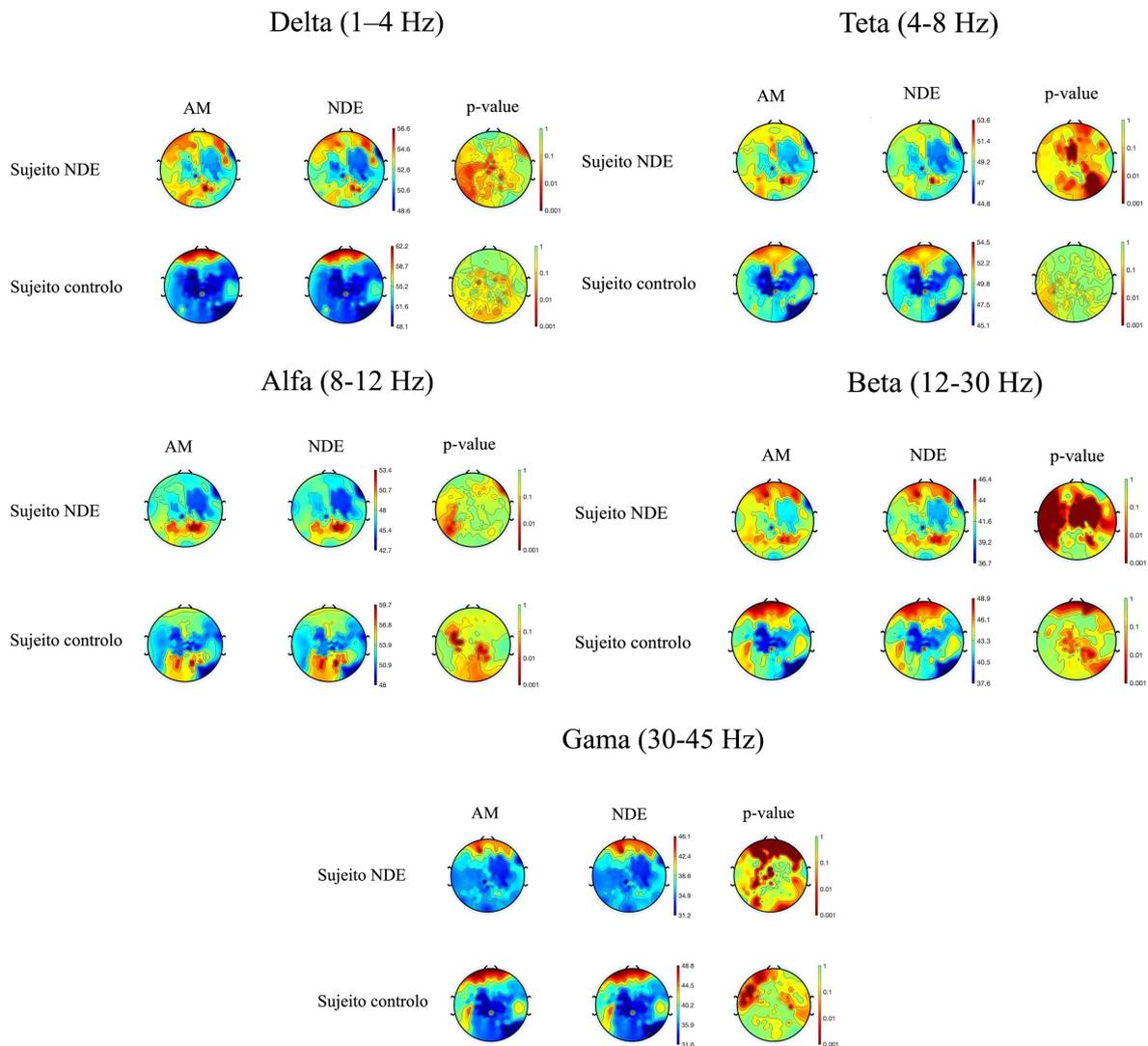


Figura 7.11: Mapas topográficos da potência das bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama para a condição de evocação da memória autobiográfica, para a condição da evocação da experiência de quase-morte e para a diferença entre as duas condições com os respectivos valores de p.

Na figura 7.12, podemos observar o gráfico da densidade espectral da potência (PSD⁶), referente a cada eletrodo selecionado, em todas as bandas de frequência entre 0 e 45 HZ. Conseguimos observar que existem picos claros na banda de frequência mais baixa, delta, e na banda de frequência alfa, em todos os canais que seleccionámos. O sujeito NDE tem ainda um pico evidente na banda de frequência mais elevada, gama, no canal central.

⁶PSD, do inglês, *power spectral density*.

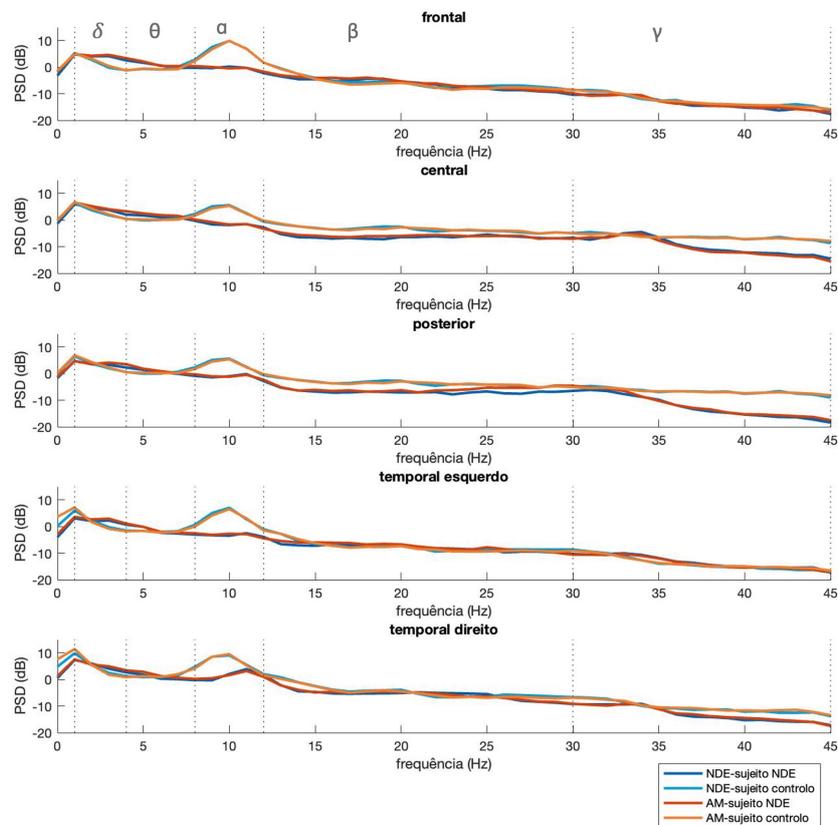


Figura 7.12: Espectro da densidade da potência referente ao eletrodo frontal, central, posterior, temporal esquerdo e temporal direito, em todas as frequências entre 0 e 45 HZ.

A média da potência espectral dentro de cada banda de frequência foi submetida a testes ANOVA, considerando as condições (NDE *versus* AM) como o fator dentro dos sujeitos, e considerando os participantes (sujeito NDE *versus* sujeito controle) como o fator entre sujeitos. Considerou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre os sujeitos ou entre as condições para valores de p inferiores a 0.05.

Na banda delta, encontramos diferenças significativas entre os participantes, no eletrodo frontal ($p = 1,300e-09$), no eletrodo central ($p = 1,092e-23$), no eletrodo posterior ($p = 2,369e-28$), no eletrodo temporal esquerdo ($p = 4,601e-39$) e no eletrodo temporal direito ($p = 2,496e-47$). Apenas foram encontradas diferenças significativas entre as condições no eletrodo frontal ($p = 0,040$) e, na figura 7.13, conseguimos observar, através do *violinplots* relativo a este eletrodo que essas diferenças são no sujeito NDE, onde há um aumento da potência na condição AM em comparação

7. Resultados

com a condição NDE.

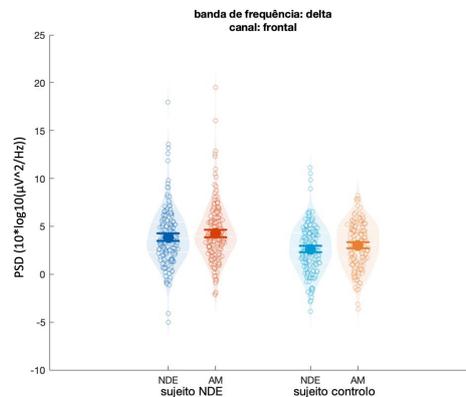


Figura 7.13: *Violin plots* da densidade espectral da potência média para a banda de frequência delta, relativo ao eletrodo frontal.

Na banda teta, existem diferenças significativas entre os participantes em todos os eletrodos (eletrodo frontal, $p = 2,318e-05$; eletrodo central, $p = 4,256e-21$; eletrodo posterior, $p = 1,853e-37$; eletrodo temporal esquerdo, $p = 2,232e-37$; eletrodo temporal direito, $p = 4,743e-13$). Não foi possível observar diferenças significativas entre as condições em nenhum dos eletrodos na banda de frequência teta.

Na banda alfa, encontramos diferenças significativas entre os participantes em todos os eletrodos selecionados (eletrodo frontal, $p = 6,186e-68$; eletrodo central, $p = 1,384e-201$; eletrodo posterior, $p = 9,717e-52$; eletrodo temporal esquerdo, $p = 8,483e-182$; eletrodo temporal direito, $p = 3,192e-113$). Não encontramos diferenças significativas entre as condições em nenhum dos eletrodos nesta banda.

Na banda beta, existem diferenças significativas entre os participantes no eletrodo frontal ($p = 3,467e-151$), no eletrodo central ($p = 8,909e-86$), no eletrodo posterior ($p = 5,854e-120$), no eletrodo temporal esquerdo ($p = 1,656e-129$) e no eletrodo temporal direito ($p = 5,978e-21$). No eletrodo posterior, encontramos interação significativa participantes x condições ($p = 3,591e-08$) e ainda uma diferença significativa entre as condições ($p = 0,002$). No eletrodo frontal também encontramos diferenças significativas entre as condições ($p = 3,591e-08$) e uma interação significativa ($p = 0,010$). Por fim, no eletrodo temporal direito, existe uma diferença significativa entre as condições ($p = 0,038$) e também uma interação significativa ($p = 0,047$). Conseguimos observar na figura 7.14 que as diferenças significativas relativas tanto ao eletrodo posterior como ao eletrodo frontal encontram-se no sujeito NDE, onde há um aumento da potência da banda de frequência beta na condição

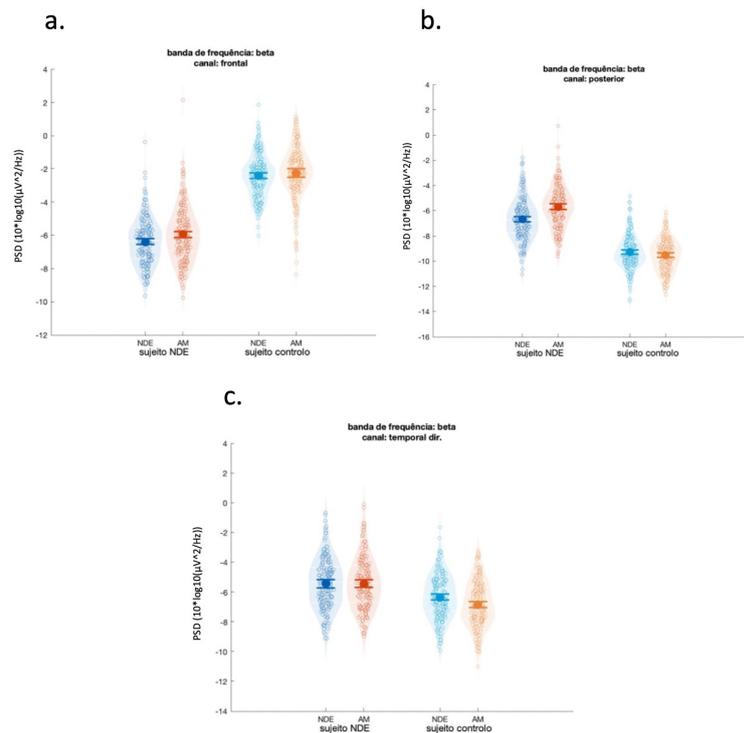


Figura 7.14: *Violin plots* da densidade espectral da potência média para a banda de frequência beta, relativo ao: a. eletrodo frontal, b. eletrodo posterior, c. eletrodo temporal direito.

AM em comparação com a condição NDE. Relativamente ao eletrodo temporal direito, conseguimos observar que as diferenças significativas são relativas ao sujeito controlo, onde há um aumento da potência na condição NDE em comparação com a condição AM.

Na banda gama, tal como nas bandas referidas anteriormente, encontrámos diferenças significativas entre os participantes em todos os eletrodos (eletrodo frontal, $p = 0$; eletrodo central, $p = 4,097e-43$; eletrodo posterior, $p = 1,577e-163$; eletrodo tempo-

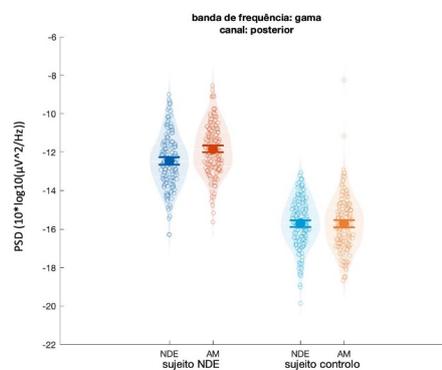


Figura 7.15: *Violin plots* da densidade espectral da potência média para a banda de frequência gama, relativo ao eletrodo posterior.

ral esquerdo, $p = 2,458e-208$; eletrodo temporal direito, $p = 4,733e-37$). Apenas foi possível observar diferenças significativas entre as condições no eletrodo posterior ($p = 0,004$), onde também foi possível observar uma interação significativa entre os dois factores ($p = 0,002$). Na figura 7.15, podemos observar que as diferenças no eletrodo posterior são no sujeito NDE, onde há um aumento da potência da banda gama na condição AM em comparação com a condição NDE.

As tabelas dos resultados do teste ANOVA para todas as bandas de frequência e para todos os eletrodos, bem como os correspondentes *violin plots* podem ser encontrados no apêndice C.

Discussão

O objetivo central deste estudo foi testar uma prova de conceito para avaliação dos correlatos neurais da recordação de experiências de quase morte em contraste com memórias autobiográficas vívidas. Para tal, foi elaborado um guião detalhado da recordação da NDE e de uma memória autobiográfica de um participante que relatou ter tido uma experiência de quase morte.

As características fenomenológicas da NDE foram comparadas com as da memória autobiográfica, através do AMCQ. Como se esperava, a recordação da NDE apresentou características distintas da AM, nomeadamente em termos da nitidez, acessibilidade e detalhes sensoriais. Tal facto confirma resultados anteriores onde as memórias das NDE apresentaram um maior valor emocional e uma maior quantidade de detalhes sensoriais que outras memórias. Além disso, esta memória foi ainda recordada com maior clareza, uma vez que continha mais características do que a memória controlo utilizada [124]. Assim, os itens mencionados acima, que obtiveram maior classificação no nosso estudo, estão todos interligados, uma vez que uma memória com uma valência emocional forte pode aumentar a quantidade de detalhes sensoriais presentes e conseqüentemente ser revisitada mais frequentemente, podendo então justificar a nitidez e a clareza das características que são recordadas. A memória autobiográfica obteve uma pontuação mais alta (7) do que a experiência de quase-morte (6) em termos de valência emocional. Estes resultados não são surpreendentes, uma vez que foram encontrados resultados semelhantes num estudo anterior, com uma amostra de 25 pessoas, onde as memórias autobiográficas também obtiveram uma pontuação alta relativamente à carga emocional [108]. Estes dados podem ser justificados com o facto destas memórias, ao reportarem ao mesmo período temporal, ficarem intimamente ligadas com a memória da experiência de quase-morte.

A seguir testaram-se os efeitos da recordação da NDE e da AM na atividade cerebral

utilizando ressonância magnética funcional e eletroencefalografia. De modo a controlar as especificidades dos resultados encontrados foi utilizado um sujeito controle instruído e treinado na recordação das experiências do primeiro sujeito.

Para a validação metodológica do paradigma, esperava-se que no sujeito com a experiência de quase morte, houvesse: (1) uma ativação cerebral significativamente diferente entre o sujeito experimental e controle na recordação da NDE e a AM; (2) caracterizada por uma diferente ativação no sujeito experimental entre NDE e MA e de que essa diferença não ocorresse no sujeito controle e que (3) no sujeito experimental (mas não no sujeito controle) se observasse uma alteração na ativação das redes cerebrais associadas à consciência (SN e DMN) durante a recordação da NDE mas não na AM. Finalmente que (4) no sujeito experimental existisse já à partida uma maior ativação da DMN e uma menor ativação da SN em situação de descanso.

Os dados de fMRI confirmam a existência de uma ativação cerebral diferente entre o sujeito experimental e o sujeito controle em termos da recordação quer da NDE, quer da AM. Ao passo que no sujeito experimental se verifica uma ativação generalizada de áreas bilaterais corticais e subcorticais, essa ativação não se verificou no sujeito controle quando chamado a recordar o guião da NDE. Estes dados, parecem indicativos de uma maior atividade cerebral na recordação de experiências de quase morte em indivíduos que passaram por este estado, ajudando a entender a forte intensidade fenomenológica destas experiências, tal como encontramos no questionário referido anteriormente, sobre as memórias. Curiosamente, enquanto no sujeito experimental, a atividade cerebral distingue claramente a experiência de quase morte da memória autobiográfica, no sujeito controle esta diferença não se verifica, contribuindo deste modo para validar a utilização do presente paradigma experimental, sugerindo que, efetivamente, os dados de neuroimagem estarão a espelhar experiências fenomenológicas distintas. Ainda que, não existam, até à data, estudos de fMRI que tenham utilizado um paradigma semelhante ao nosso para a caracterização de experiências de quase morte em termos cerebrais, alguns autores têm procurado interpretar a forte intensidade destas experiências com base no aumento da atividade metabólica em algumas das regiões que foram também encontradas no nosso estudo. Como referido anteriormente no capítulo 3, no estudo de Charlotte Martial *et al.* [66], a evocação da NDE encontrava-se relacionada com um aumento da atividade alfa nas regiões frontal e posterior, sendo que o maior efeito do contraste NDE *versus* AM, encontrava-se nas regiões fronto-centrais. No nosso

estudo, apesar de em ambas as condições terem sido ativadas regiões frontais, apenas na condição NDE foram ativadas regiões fronto-centrais como o giro pré-central.

Particularmente interessantes são os dados encontrados referentes à ativação da DMN e SN em cada uma das condições experimentais. A recordação da NDE parece ter ativado menos a DMN em contraste com as AM. No entanto, isto verificou-se quer no sujeito experimental, quer no sujeito controlo, sugerindo que, muito possivelmente, a DMN não constitui um marcador específico. Tal facto, necessita de ser posteriormente testado com uma amostra maior, uma vez que alguns autores têm verificado fenomenologia de dissociação do *self* que sugere uma desativação específica da DMN [125]. Se assim fosse, esperava-se uma desativação, mas que fosse específica para o sujeito experimental e só para a NDE. A dissociação do *self* pode ser definida como “uma perda completa da auto identidade subjetiva” [126] e parece ser uma característica comum das NDE uma vez que a intensidade subjetiva da experiência da dissolução do *self* foi correlacionada, num estudo anterior, com a riqueza da experiência de quase-morte e ainda com a sensação de harmonia/unidade vivenciada durante esta experiência [127]. No entanto, no que se refere à rede de saliência, encontramos uma especificidade de ativação para a recordação da NDE no sujeito experimental, incluindo regiões como a ínsula e o cíngulo anterior, indicadores de um maior processamento interoceptivo na recordação de NDE. Este dado, sugere a eventualidade dos sujeitos NDE experimentarem algum tipo de dissociação do *self* na recordação da experiência de quase morte, caracterizado por uma diminuição das componentes mais cognitivas de representação do *self* (DMN) e de componentes interoceptivas e emocionais (SN).

Os dados do EEG parecem não ser tão claros como os obtidos com o fMRI, em relação à diferença entre a recordação de experiências de quase morte e de memórias autobiográficas. Em ambos os sujeitos, os valores para as diferentes bandas não permitem distinguir claramente a recordação da NDE *versus* AM. No nosso estudo, não conseguimos observar diferenças significativas entre as condições, na banda alfa. Estes dados contrastam de algum modo com estudos anteriores, onde a evocação das experiências de quase-morte está relacionada com um aumento da banda alfa, em comparação com a evocação de outra memória autobiográfica [66]. No entanto, uma possível explicação para tal é o facto de nesse estudo ter sido utilizada uma abordagem de estimulação por hipnose de maneira a potenciar a memória e a recordação do maior número de detalhes por parte dos sujeitos. Ainda assim, no nosso estudo, o sujeito experimental apresenta um perfil de atividade diferente do sujeito con-

trole nas diferentes bandas para ambas as condições experimentais, sugerindo que, muito possivelmente, estaremos a avaliar a atividade de recordação de uma memória, independentemente das características fenomenológicas. No entanto, os dados encontrados na banda de frequência mais baixa (delta) e nas bandas de frequência mais elevadas (beta e gama) parecem-nos particularmente interessantes. Nestas bandas, encontramos diferenças significativas entre as condições, em que na condição AM existe um aumento da potência em comparação com a condição NDE. Na banda delta essas diferenças encontravam-se na região frontal, na banda beta, nas regiões frontal e posterior e na banda gama, na região posterior. Todas essas diferenças foram específicas para o sujeito NDE, uma vez que no sujeito controlo não foram observadas. Com base no que é descrito na literatura, podemos hipotetizar que exista uma desativação da DMN relacionada com a supressão da atividade da banda delta, beta e gama e que essa desativação esteja associada à experiência da dissociação do *self*, por parte do sujeito durante a evocação de experiências de quase-morte. É descrito na literatura que a desativação da banda delta está relacionada com a dissociação do *self* [125]. A banda gama durante o envolvimento em tarefas parece estar relacionada com regiões pertencentes à rede de modo padrão, como o PCC e mPFC [128]. Particularmente, numa sessão de meditação, foi possível observar uma diminuição da banda gama associada à desativação da DMN, o que sugere que esta banda tem um papel importante na divagação mental [129]. Noutro estudo, observou-se uma correlação positiva entre a banda beta extraída do PCC com o polo frontal, regiões pertencentes à DMN. Assim, esta banda parece ter um papel importante nas funções cognitivas da DMN [130].

Apesar de uma validação inicial, os dados do presente estudo têm de ser interpretados com cuidado uma vez que estamos unicamente na presença de dois sujeitos e de que muitos dos resultados podem estar a ser mediados por características específicas dos sujeitos que sejam responsáveis pelas diferenças encontradas. Com efeito, nos dados adquiridos em estado de repouso com o fMRI, existem já diferenças entre os dois sujeitos. O sujeito NDE apresenta maior ativação em várias regiões da rede de modo padrão (precuneus, córtex inferior parietal esquerdo e córtex pré-frontal medial), em comparação com o sujeito controlo. Além disso, na análise de conectividade ROI-to-ROI, o sujeito NDE apresentou um aumento da conectividade entre as regiões da DMN, em comparação com o sujeito controlo. Estes dados são consistentes com os encontrados com o Inventário de Errância Mental, uma vez que o sujeito NDE, em comparação com o sujeito controlo, possui um aumento da divagação mental,

em situações do dia a dia. Em relação à rede de saliência, as diferenças entre os sujeitos não foram tão evidentes, sendo que ambos apresentaram uma diminuição na conectividade funcional entre regiões da SN. No entanto, no sujeito NDE, era esperado que existisse uma correlação negativa entre regiões da SN (e.g ACC e insula anterior), responsáveis pelo processamento de estímulos interoceptivos com saliência emocional de maneira a formar uma representação subjetiva do corpo, em estado de repouso [131]. Esta hipótese seria coerente com os resultados encontrados no Questionário de Consciência Corporal Plena, nos quais o sujeito NDE possuía um menor grau de autoconsciência corporal, em situações do dia a dia, em comparação com o sujeito controle. Assim, a correlação positiva encontrada na SN deveu-se provavelmente ao baixo número de participantes, pelo que em futuros estudos esta hipótese deve ser testada com uma amostra maior. Em conjunto, estes factos podem sugerir que sujeitos que relatam experiências de NDE podem ter, à partida, determinadas características psicológicas e de ativação cerebral que podem constituir causa ou consequência da NDE. O passo seguinte nesta investigação será confirmar estes resultados através da análise dos dados em estado de repouso adquiridos com o EEG. Assim, consideramos que seja importante que, em estudos futuros, os sujeitos sejam previamente caracterizados em termos da sua atividade cerebral em repouso e que estes dados sejam utilizados para controlo mediados dos efeitos do paradigma de recordação testado.

Conclusão

As experiências de quase morte são um conjunto complexo de fenômenos e o seu estudo é bastante desafiante para a comunidade científica. Embora tenha havido um progresso significativo na identificação dos fundamentos neurofisiológicos das NDEs, existe a necessidade da implementação de estudos que utilizem técnicas de neuroimagem de maneira a fornecer uma compreensão mais clara e objetiva destas experiências.

O objetivo principal da presente dissertação foi testar uma metodologia que pudesse ser posteriormente utilizada num projeto com doentes da Covid-19 e que demonstrasse alguma viabilidade em captar os correlatos neurais aquando a evocação da experiência de quase-morte, comparando-os com a evocação de uma memória autobiográfica vívida.

Para tal, foram adquiridos dados de fMRI e de EEG com dois sujeitos: um sujeito experimental que relatou ter tido uma experiência de quase-morte e um sujeito controlo, de maneira a validar o nosso estudo.

Os resultados, ainda que unicamente preliminares, parecem promissores da utilidade e da viabilidade deste paradigma, uma vez que se verificou a existência de uma ativação cerebral significativamente diferente, quer no fMRI, quer no EEG, entre o sujeito experimental e o sujeito controlo na recordação da NDE e da AM. Enquanto no sujeito experimental, esta atividade cerebral diferenciou nitidamente a experiência de quase-morte da memória autobiográfica, o mesmo não foi observado no sujeito controlo. Assim estes resultados sugerem uma certa especificidade do paradigma utilizado.

Além disso, na análise de estado de repouso com o fMRI foi possível observar diferenças entre os sujeitos, em particular, na ativação da rede de modo padrão e da rede de saliência. Essas descobertas podem implicar que mudanças na ativação

cerebral acontecem independentemente da natureza do paradigma, e mais estudos são necessários para concluir isso.

As experiências de quase-morte são um tema ainda bastante controverso na comunidade científica, intrigando cientistas e profissionais da saúde. Assim, consideramos que este estudo preliminar aproxima-nos da compreensão dos correlatos neurais subjacentes à evocação destas experiências, apresentando novas descobertas que devem ser investigadas com mais detalhe no futuro.

9.1 Limitações e sugestões para trabalhos futuros

A principal limitação do nosso estudo é evidentemente o tamanho da amostra utilizada, uma vez que é composta apenas por dois sujeitos. Assim, no futuro, ao aumentar o tamanho da amostra tanto do grupo de controlo, como do grupo de doentes, será possível realizar análises ao nível de grupo e serão obtidos resultados mais precisos e estatisticamente confiáveis.

Em relação aos dados de fMRI, com um tamanho de amostra maior, seria importante aplicar testes não paramétricos baseados em permutação, utilizando métodos como o TFCE¹, implementado no FSL, de modo a serem feitas inferências estatísticas adequadas. A definição das regiões de interesse utilizadas neste estudo também deve ser analisada com atenção, uma vez que pode ter influenciado os resultados. Assim, no futuro, seria importante testar outros métodos de maneira a confirmar os resultados. Relativamente às redes de repouso, seria também importante, de modo a testar diferenças entre os grupos, realizar análises de regressão dupla aos componentes independentes encontrados pelo MELODIC. Por fim, nas matrizes de conectividade, pode ser aplicada a transformação de Fisher, para encontrar diferenças significativas entre as correlações de Pearson de cada grupo.

No que diz respeito aos dados de EEG, consideramos que o pré-processamento pode ser melhorado de forma a obter uma melhor relação sinal-ruído dos dados em análise. A abordagem estatística utilizada nos mapas topográficos devia ter sido corrigida para múltiplas comparações, usando, por exemplo, testes FWE² ou testes de permutação, para evitar falsos positivos. A seleção dos eletrodos escolhidos pode também ter influenciado o padrão de resultados obtidos. Assim, pode ser escolhida, *a priori*, a região dos eletrodos e realizar o cálculo da média da potência espectral

¹TFCE, do inglês, *threshold-free cluster-enhancement*.

²FWE, do inglês, *family-wise error rate*.

nessa região, ou de uma forma exploratória, escolher a região dos eletrodos após a obtenção dos resultados. Deste modo, as medidas utilizadas nesta dissertação, podem ser otimizadas, e então direcionar um sinal mais relevante para as hipóteses em questão. A potência espectral pode ser corrigida para a *baseline* dos participantes, por exemplo, através do uso das épocas de estado de repouso. A definição de cada banda de frequência pode ser definida de uma forma mais robusta, através de métodos visuais ou de métodos mais automáticos. Nos testes ANOVA, devem ser realizados testes post-hoc, por exemplo, testes Tukey, de maneira a encontrar quantitativamente o que impulsionou as interações significativas. Como referido no capítulo da discussão, será importante confirmar com o EEG, os resultados encontrados em estado de repouso com o fMRI. Posteriormente, seria também interessante, realizar análises de conectividade com esses dados, por exemplo, através da técnica de acoplamento de amplitude de fase (PAC³).

³PAC, do inglês, *phase-amplitude coupling*.

A

Pré-processamento fMRI

A.1 Pré-processamento de dados anatômicos

A imagem ponderada em T1 (T1w) foi corrigida para não uniformidade de intensidade (INU) com `N4BiasFieldCorrection` [132], distribuída com ANTs 2.3.3 ([133], RRID:SCR_004757), e usado como referência T1w em todo o fluxo do trabalho. A referência T1w foi então removida com uma implementação Nipype do fluxo de trabalho `antsBrainExtraction.sh` (de ANTs), usando OASIS30ANTs como modelo de destino. A segmentação do tecido cerebral do líquido cefalorraquidiano (CSF), substância branca (WM) e substância cinzenta (GM) foi realizada no T1w extraído do cérebro usando `fast` (FSL 6.0.5.1:57b01774, RRID:SCR_002823, Zhang, [134]). As superfícies cerebrais foram reconstruídas usando `recon-all` (FreeSurfer 6.0.1, RRID:SCR_001847, Dale, [135]), e a máscara cerebral estimada anteriormente foi refinada com uma variação personalizada do método para reconciliar ANTs derivadas e FreeSurfer- segmentações derivadas da substância cinzenta cortical de Mindboggle (RRID:SCR_002438, [136]). A normalização espacial baseada em volume para dois espaços padrão (MNI152NLin2009cAsym, MNI152NLin6Asym) foi realizada por meio de registro não linear com `antsRegistration` (ANTs 2.3.3), usando versões extraídas do cérebro da referência T1w e do modelo T1w. Os seguintes templates foram selecionados para normalização espacial: ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template versão 2009c [[137], RRID:SCR_008796; TemplateFlow ID: MNI152NLin2009cAsym], MNI ICBM 152 não linear de 6ª geração assimétrica do cérebro modelo de registro estereotático médio da FSL [[138], RRID:SCR_002823; ID do TemplateFlow: MNI152NLin6Asym].

A.2 Pré-processamento dos dados funcionais

O seguinte pré-processamento foi realizado para cada uma das 3 execuções BOLD (repouso, sessão 1, sessão 2), por sujeito. Primeiro, um volume de referência e a sua versão sem crânio foram gerados usando uma metodologia personalizada de fMRIPrep. Parâmetros de movimento da cabeça em relação à referência BOLD (matrizes de transformação e seis parâmetros de rotação e tradução correspondentes) são estimados antes de qualquer filtragem espaço-temporal usando *mcfliirt* (FSL 6.0.5.1:57b01774, [139]). As corridas BOLD foram corrigidas no tempo de corte para 0,95s (0,5 da faixa de aquisição de corte 0s-1,9s) usando *3dTshift* de AFNI ([140], RRID:SCR_005927). As séries temporais BOLD (incluindo correção de tempo de corte quando aplicada) foram reamostradas no seu espaço original e nativo aplicando as transformações para corrigir o movimento da cabeça. Essas séries temporais BOLD reamostradas serão referidas como BOLD pré-processado no espaço original ou apenas BOLD pré-processado. A referência BOLD foi então co-registrada à referência T1w usando *bbregister* (FreeSurfer) que implementa o registro baseado em limites [141]. O co-registro foi configurado com seis graus de liberdade. Várias séries temporais de confusão foram calculadas com base no BOLD pré-processado: deslocamento de quadro (FD), DVARS e três sinais globais de região. O FD foi calculado usando duas formulações seguindo Power (soma absoluta dos movimentos relativos, [142]) e Jenkinson (raiz quadrada média relativa do deslocamento entre afins, [143]). FD e DVARS são calculados para cada execução funcional, ambos usando as suas implementações no Nipype (segundo as definições de Power *et al.*). Os três sinais globais são extraídos no CSF, no WM e nas máscaras do cérebro inteiro. Além disso, um conjunto de regressores fisiológicos foi extraído para permitir a correção de ruído baseada em componentes (CompCor, [144]). Os componentes principais são estimados após filtragem passa-alta da série temporal BOLD pré-processada (usando um filtro cosseno discreto com corte de 128s) para as duas variantes de CompCor: temporal (tCompCor) e anatômica (aCompCor). Os componentes tCompCor são então calculados a partir dos vóxeis variáveis de 2% superiores dentro da máscara cerebral. Para aCompCor, três máscaras probabilísticas (CSF, WM e CSF+WM combinados) são geradas no espaço anatômico. A implementação difere daquela de Behzadi et al. em que, em vez de corroer as máscaras em 2 píxeis no espaço BOLD, as máscaras aCompCor são subtraídas de uma máscara de píxeis que provavelmente contém uma fração de volume de GM. Essa máscara é obtida pela dilatação de uma máscara GM extraída da segmentação aseg do FreeSurfer e

garante que os componentes não sejam extraídos de vóxeis contendo uma fração mínima de GM. Finalmente, essas máscaras são reamostradas no espaço BOLD e binarizadas pelo limiar de 0,99 (como na implementação original). Os componentes também são calculados separadamente nas máscaras WM e CSF. Para cada decomposição de CompCor, os k componentes com os maiores valores singulares são retidos, de modo que as séries temporais dos componentes retidos sejam suficientes para explicar 50 % da variação na máscara de incômodo (CSF, WM, combinado ou temporal). Os componentes restantes são descartados da consideração. As estimativas de movimento da cabeça calculadas na etapa de correção também foram colocadas no arquivo de confusão correspondente. As séries temporais de confusão derivadas de estimativas de movimento da cabeça e sinais globais foram expandidas com a inclusão de derivadas temporais e termos quadráticos para cada um [145]. Quadros que excederam um limite de 0,5 mm FD ou 1,5 DVARS padronizados foram anotados como valores discrepantes de movimento. As séries temporais BOLD foram reamostradas em vários espaços padrão, gerando correspondentemente as seguintes execuções BOLD pré-processadas espacialmente normalizadas: *MNI152NLin2009cAsym*, *MNI152NLin6Asym*. Primeiro, um volume de referência e sua versão sem crânio foram gerados usando uma metodologia personalizada de fMRIPrep. As séries temporais BOLD foram reamostradas nas seguintes superfícies (nomenclatura de reconstrução FreeSurfer): *fsnative*, *fsaverage5*. A remoção automática de artefatos de movimento usando análise de componentes independentes (ICA-AROMA, [146]) foi realizada no BOLD pré-processado em séries temporais de espaço MNI após a remoção de volumes de estado não estacionário e suavização espacial com um kernel gaussiano isotrópico de 6mm FWHM (meia largura total). Corridas sem ruído “não agressivas” correspondentes foram produzidas após tal suavização. Além disso, os regressores de ruído “agressivos” foram coletados e colocados no arquivo de confusão correspondente. Todas as reamostragens podem ser realizadas com uma única etapa de interpolação, compondo todas as transformações pertinentes (ou seja, matrizes de transformação de movimento de cabeça, correção de distorção de suscetibilidade quando disponível e co-registros para espaços anatômicos e de saída). Reamostragens em grade (volumétricas) foram realizadas usando *antsApplyTransforms* (ANTs), configurados com interpolação de Lanczos para minimizar os efeitos de suavização de outros kernels [147]. As reamostragens sem grade (superfície) foram realizadas usando *mri_vol2surf* (FreeSurfer).

B

Resultados fMRI

Tabela B.1: *Clusters* ativados revelados pelo contraste de NDE > AM e pelo contraste AM > NDE, no sujeito controlo.

Contraste	Região cerebral	Hemisfério	BA	Z-score	Coordenadas MNI		
					x	y	z
NDE >AM	Temporal medial	Esq.	21	5,6	-57	-52	-1
	Temporal inferior	Dir.	20	4,5	58	-31	-17
	Frontal orbital superior	Esq.	11	4,4	0	42	-18
	Occipital superior	Esq.	7	4,1	-25	-72	40
AM >NDE	Precuneus	Esq.	7	7,3	-8	-51	38
	Occipital medial	Esq.	39	5,7	-43	-67	26
	Temporal medial	Dir.	21	4,5	58	-49	6
	Precuneus	Dir.	7	5,1	6	-59	35
	Frontal medial	Dir.	9	4,2	23	25	44
	Precentral	Esq.	6	6,5	-53	7	21
	Temporal medial	Esq.	39	7,7	-43	-68	19
	Frontal superior	Esq.	9	5,6	-21	32	44

Nota: BA- Área de Broadmann

Tabela B.2: *Clusters* ativados revelados pelo contraste de NDE > AM e pelo contraste AM > NDE, no sujeito NDE.

Contraste	Região cerebral	Hemisfério	BA	Z-score	Coordenadas MNI		
					x	y	z
NDE >AM	Parietal Superior	Dir.	7	6,1	13	-68	52
	Parietal Superior	Esq.	5	8,7	-16	-59	59
	Supramarginal	Dir.	40	7,6	59	-37	33
	Temporal medial	Dir.	37	5,7	58	-47	-7
	Tálamo	Esq.	NA	4,8	-1	-15	9
	Tálamo	Dir.	NA	5,2	1	-16	10
	Precentral	Dir.	6	9,4	49	1	38
	Cingulado posterior	Dir.	NA	4,8	11	-34	41
	Cingulado anterior	Dir.	24	4,3	9	22	28
	Cingulado anterior	Esq.	24	4,5	-8	25	31
	Frontal medial	Dir.	44	4,1	38	27	35
	Supramarginal	Esq.	48	8,1	-58	-44	31
	Temporal inferior	Esq.	37	9,1	-55	-53	-5
	Frontal inferior	Esq.	45	5,4	-44	35	8
	Parietal Inferior	Esq.	40	6,2	-40	-48	43
	Precuneus	Esq.	5	7	-11	-61	57
	Precentral	Esq.	6	7,6	-49	0	39
	Angular	Dir.	7	6,2	29	-60	44
	Frontal superior	Esq.	6	4,5	-26	-4	55
	Temporal inferior	Dir.	37	5,8	57	-48	-9
AM >NDE	Temporal medial	Esq.	21	12	-52	-1	-17
	Frontal medial	Esq.	8	6,6	-22	27	47
	Occipital medial	Esq.	18	6,7	-27	-93	6
	Occipital superior	Esq.	18	7,5	-19	-92	21
	Temporal medial	Dir.	37	7,5	51	-60	3
	Precuneus	Esq.	30	8,1	-6	-52	21
	Parietal superior	Dir.	7	5,9	23	-60	58
	Occipital superior	Dir.	18	8,7	17	-93	20
	Temporal medial	Dir.	37	7,8	50	-60	1
	Giro angular	Dir.	39	4,7	47	-64	29
	Precuneus	Dir.	23	11	6	-55	25
	Orbitofrontal medial	Dir.	11	14,7	7	54	-10
	Cingulado anterior	Dir.	32	7,6	8	49	14
	Parahippocampal	Dir.	35	7,5	24	-16	-20
	Parietal superior	Esq.	2	6,5	-25	-44	64
	Frontal superior	Esq.	9	6	-13	55	26
	Frontal medial	Dir.	10	8,6	36	51	9
	Hipocampo	Esq.	20	4,7	-30	-15	-17

Nota: BA- Área de Broadmann

C

Resultados EEG

Tabela C.1: Resultados ANOVA dois factores para a banda de frequência delta.

Fonte	SQ	GL	QM	F	Prob>F
Frontal					
part	273,990	1	273,991	37,802	1,300e-09 *
cond	30,501	1	30,501	4,208	4,208
part*cond	0,004	1	0,004	5,401e-04	0,981
Central					
part	907,181	1	907,181	108,158	1,092e-23 *
cond	8,624	1	8,624	1,028	0,310
part*cond	38,592	1	38,592	4,601	0,032 *
Posterior					
part	1122,321	1	1122,321	133,048	2,369e-28 *
cond	29,157	1	29,157	3,456	0,063
part*cond	2,531	1	2,531	0,300	0,584
Temporal esq.					
part	2125,735	1	2125,735	193,225	4,601e-39 *
cond	84,894	1	84,894	7,716	0,005 *
part*cond	2,693	1	2,693	0,244	0,620
Temporal dir.					
part	1908,422	1	1908,422	242,638	2,496e-47 *
cond	3,144	1	3,144	0,399	0,527
part*cond	10,171	1	10,171	1,293	0,255

Nota: * Resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0.05$. SQ representa a soma dos quadrados, GL representa os graus de liberdade e QM representa o quadrado médio.

Tabela C.2: Resultados ANOVA dois fatores para a banda de frequência teta.

Fonte	SQ	GL	QM	F	Prob>F
Frontal					
part	96,849	1	96,849	18,146	2,318e-05 *
cond	7,952	1	7,952	1,490	0,222
part*cond	15,267	1	15,267	2,860	0,091
Central					
part	577,511	1	577,511	94,669	4,256e-21 *
cond	10,372	1	10,372	1,699	0,193
part*cond	50,295	1	50,295	8,244	0,004 *
Posterior					
part	1041,244	1	1041,244	183,935	1,854e-37 *
cond	12,309	1	12,309	2,174	0,140
part*cond	20,267	1	20,267	3,580	0,059
Temporal esq.					
part	1151,826	1	1151,826	183,470	2,232e-37 *
cond	8,117	1	8,117	1,293	0,256
part*cond	1,793	1	1,793	0,285	0,593
Temporal dir.					
part	312,081	1	312,081	54,305	4,744e-13 *
cond	1,832	1	1,832	0,3189	0,572
part*cond	79,141	1	79,141	13,771	2,224e-04 *

Nota: * Resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. SQ representa a soma dos quadrados, GL representa os graus de liberdade e QM representa o quadrado médio.

Tabela C.3: Resultados ANOVA dois fatores para a banda de frequência alfa.

Fonte	SQ	GL	MQ	F	Prob>F
Frontal					
part	2263,612	1	2263.612	378,022	6,186e-68 *
cond	1,830	1	1,830	0,306	0,580
part*cond	15,311	1	15,311	2,557	0,110
Central					
part	10717	1	10717	1,865e+03	1,385e-201 *
cond	11,646	1	11,646	2,027	0,155
part*cond	41,411	1	41,411	7,209	7,209
Posterior					
part	1519,922	1	1519.922	270,109	9,717e-52 *
cond	0,058	1	0,058	0,010	0,919
part*cond	8,408	1	8,408	1,437	0,230
Left temporal					
part	9977,3	1	9977,3	1,557e+03	8,483e-182 *
cond	0,015	1	0,015	0,002	0,961
part*cond	2,031	1	2,031	0,317	0,573
Right temporal					
part	4979,456	1	4979,456	747,160	3,192e-113 *
cond	21,266	1	21,266	3,190	0,074
part*cond	8,998	1	8,998	1,350	0,245

Nota: * Resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. SQ representa a soma dos quadrados, GL representa os graus de liberdade e QM representa o quadrado médio.

Tabela C.4: Resultados ANOVA dois fatores para a banda de frequência beta.

Fonte	SQ	GL	QM	F	Prob>F
Frontal					
part	2642,255	1	2642,255	1,151e+03	3,467e-151 *
cond	15,001	1	15,001	6,537	0,010 *
part*cond	4,756	1	4,756	2,072	0,150
Central					
part	1401,911	1	1401,911	510,734	8,909e-86 *
cond	3,698	1	3,698	1,347	0,246
part*cond	40,544	1	40,544	14,770	1,322e-04 *
Posterior					
part	1854,143	1	1854,143	811,865	5,854e-120 *
cond	22,592	1	22,592	9,892	0,001 *
part*cond	70,873	1	70,873	31,033	3,591e-08 *
Temporal esq.					
part	1807,212	1	1807,212	908,522	1,656e-129 *
cond	2,714	1	2,714	1,364	0,243
part*cond	10,421	1	10,421	5,238	0,022 *
Temporal dir.					
part	245,531	1	245,531	93,907	5,979e-21 *
cond	11,203	1	11,203	4,284	0,039 *
part*cond	10,317	1	10,317	3,945	0,047 *

Nota: * Resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. SQ representa a soma dos quadrados, GL representa os graus de liberdade e QM representa o quadrado médio.

Tabela C.5: Resultados ANOVA dois fatores para a banda de frequência gama.

Fonte	SQ	GL	QM	F	Prob>F
Frontal					
part	15078	1	15078	5,722e+03	0 *
cond	0,2170	1	0,2170	0,082	0,774
part*cond	8,369	1	8,369	3,176	0,075
Central					
part	382,351	1	382,351	217,106	4,097e-43 *
cond	4,466	1	4,466	2,536	0,112
part*cond	20,442	1	20,442	11,606	6,940e-04 *
Posterior					
part	2287,7	1	2287,7	1,305e+03	1,577e-163 *
cond	14,793	1	14,793	8,441	0,004 *
part*cond	17,203	1	17,203	9,817	0,002 *
Temporal esq.					
part	5020,9	1	5020,9	1,980e+03	2,458e-208 *
cond	3,959	1	3,959	1,561	0,212
part*cond	27,111	1	27,111	10,692	0,001 *
Temporal dir.					
part	332,861	1	332,861	181,594	4,733e-37 *
cond	1,541	1	1,541	0,840	0,359
part*cond	1,394	1	1,394	0,760	0,383

Nota: * Resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. SQ representa a soma dos quadrados, GL representao os graus de liberdade e QM representa o quadrado médio.

C. Resultados EEG

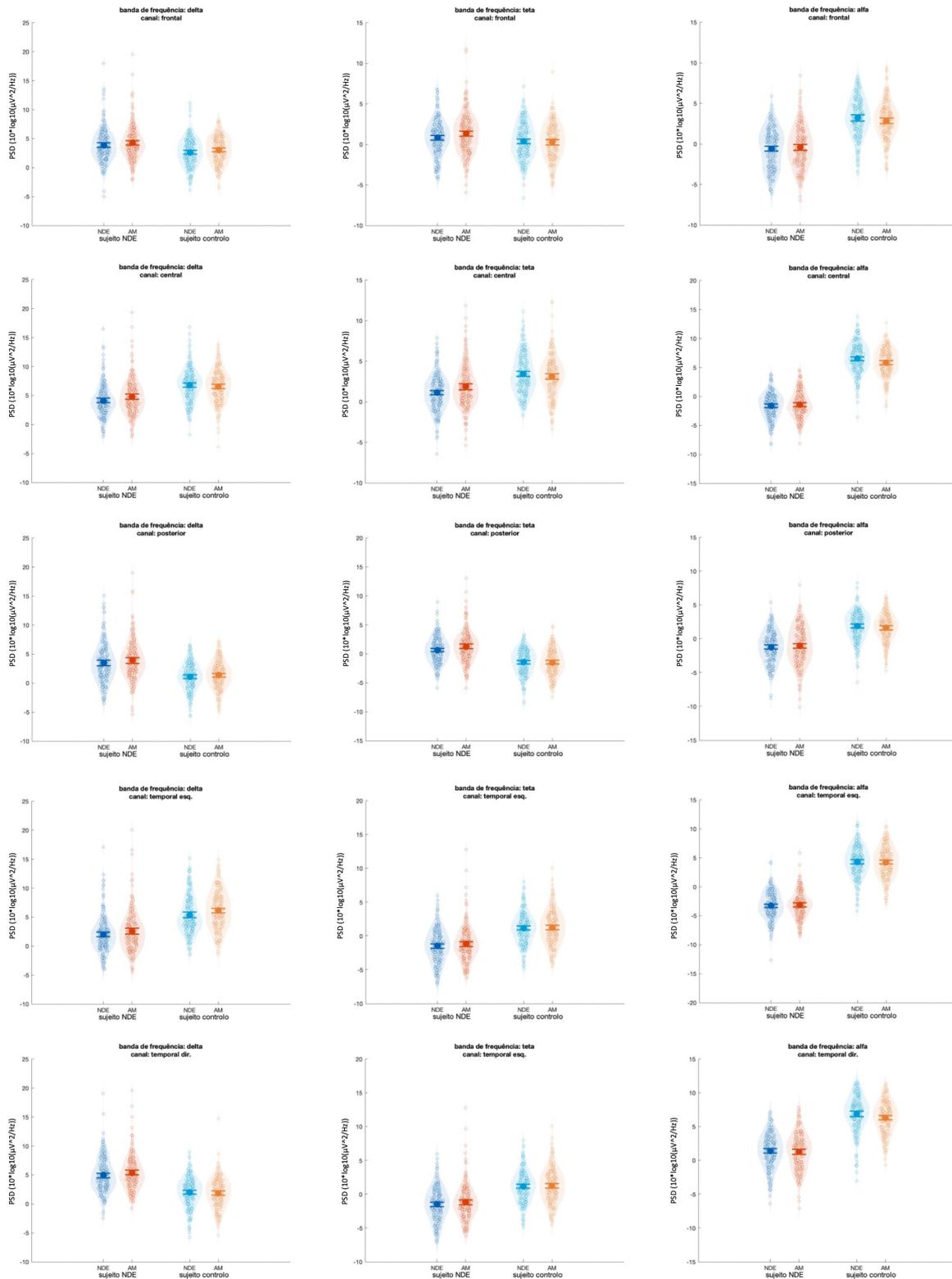


Figura C.1: *Violin plots* da densidade espectral média para as bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama, para os 5 eletrodos selecionados (frontal, central, posterior, temporal esquerdo e direito).

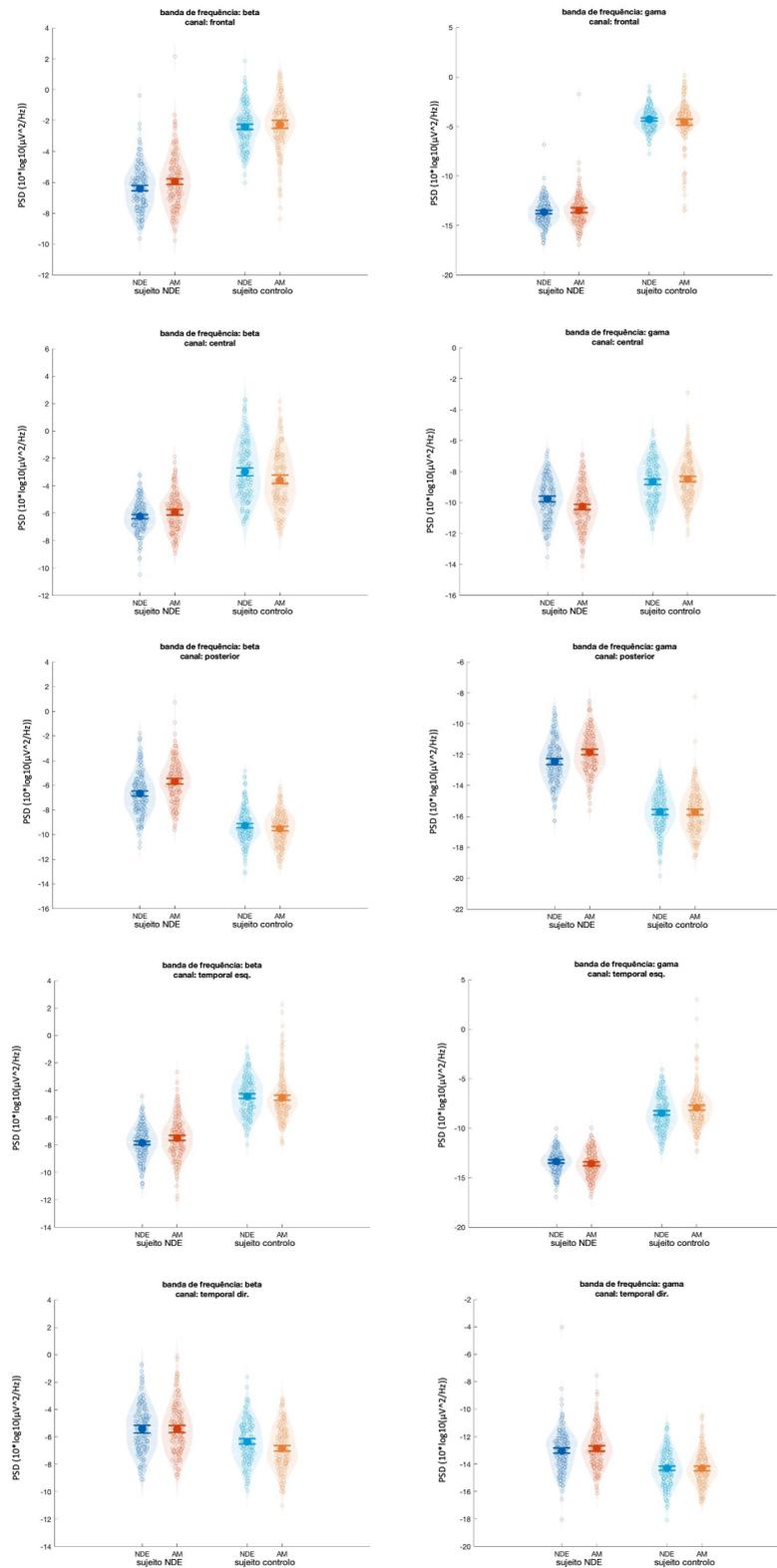


Figura C.2: [cont.] *Violin plots* da densidade espectral média para as bandas de frequência delta, teta, alfa, beta e gama, para os 5 eletrodos selecionados (frontal, central, posterior, temporal esquerdo e direito).

Bibliografia

- [1] H. Cassol, B. Pétré, S. Degrange, C. Martial, V. Charland-Verville, F. Lallier, I. Bragard, M. Guillaume, and S. Laureys, “Qualitative thematic analysis of the phenomenology of near-death experiences,” *PLoS ONE*, vol. 13, 02 2018.
- [2] R. Moody, *Life After Life*. Rider, 2001. [Online]. Available: <https://books.google.pt/books?id=tSeev4KVjtAC>
- [3] C. Koch, “What near-death experiences reveal about the brain?” <https://www.scientificamerican.com/article/what-near-death-experiences-reveal-about-the-brain/>, 06 2020, accessed: 2022-08-26.
- [4] L. Moore and B. Greyson, “Characteristics of memories for near-death experiences,” *Consciousness and Cognition*, vol. 51, pp. 116–124, 05 2017.
- [5] M. Boly, C. Phillips, L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, M. Schabus, T. T. Dang-Vu, G. Moonen, R. Hustinx, P. Maquet, and S. Laureys, “Intrinsic brain activity in altered states of consciousness,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1129, pp. 119–29, 02 2008.
- [6] A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, M. Schabus, Q. Noirhomme, S. Bredart, M. Boly, C. Phillips, A. Soddu, A. Luxen, G. Moonen, and S. Laureys, “Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self,” *Journal of cognitive neuroscience*, vol. 23, pp. 570–8, 03 2011.
- [7] G. Carvalho and A. Damasio, “Interoception and the origin of feelings: A new synthesis,” *BioEssays*, vol. 43, p. 2000261, 03 2021.
- [8] U. Leon-Dominguez, *The Neurofunctional Model of Consciousness: The Physiological Interconnectivity of Brain Networks*, 09 2020.

- [9] A. Seth and T. Bayne, “Theories of consciousness,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 23, 05 2022.
- [10] A. Dietrich, “Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: The transient hypofrontality hypothesis,” *Consciousness and cognition*, vol. 12, pp. 231–56, 07 2003.
- [11] S. Carvalho, J. Leite, and D. Branco, “Mind wandering: Tracking perceptual decoupling, mental improvisation, and mental navigation,” *Psychology and Neuroscience*, 06 2020.
- [12] P. Seli, R. Beaty, J. Cheyne, D. Smilek, and D. Schacter, “How pervasive is mind wandering, really?” 02 2018.
- [13] M. Gruberger, E. Ben-Simon, Y. Levkovitz, A. Zangen, and T. Hendler, “Towards a neuroscience of mind-wandering,” *Frontiers in Human Neuroscience*, 2011.
- [14] S. Kajimura, T. Kochiyama, R. Nakai, N. Abe, and M. Nomura, “Causal relationship between effective connectivity within the default mode network and mind-wandering regulation and facilitation,” *NeuroImage*, vol. 133, pp. 21–30, 6 2016.
- [15] K. Christoff, Z. C. Irving, K. C. Fox, R. N. Spreng, and J. R. Andrews-Hanna, “Mind-wandering as spontaneous thought: A dynamic framework,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 17, pp. 718–731, 11 2016.
- [16] K. Christoff, A. M. Gordon, J. Smallwood, R. Smith, and J. W. Schooler, “Experience sampling during fmri reveals default network and executive system contributions to mind wandering.” [Online]. Available: www.pnas.org/cgi/content/full/
- [17] B. W. Mooneyham, M. D. Mrazek, A. J. Mrazek, K. L. Mrazek, D. T. Phillips, and J. W. Schooler, “States of mind: Characterizing the neural bases of focus and mind-wandering through dynamic functional connectivity,” *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 29, pp. 495–506, 3 2017.
- [18] X. Zhou and X. Lei, “Wandering minds with wandering brain networks,” *Neuroscience Bulletin*, vol. 34, pp. 1017–1028, 12 2018.
- [19] A. Kucyi, T. V. Salomons, and K. D. Davis, “Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks,” *Pro-*

-
- ceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110, pp. 18 692–18 697, 11 2013.
- [20] I. Walpola, A. Muller, J. Hall, J. Andrews-Hanna, M. Irish, S. Lewis, J. Shine, and C. O’Callaghan, “Mind-wandering in parkinson’s disease hallucinations reflects primary visual and default network coupling,” *Cortex*, vol. 125, 01 2020.
- [21] P. Fazekas, “Hallucinations as intensified forms of mind-wandering,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 376, p. 20190700, 2 2021.
- [22] J. Smallwood, B. Bernhardt, R. Leech, D. Bzdok, E. Jefferies, and D. Margulies, “The default mode network in cognition: a topographical perspective,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 22, pp. 1–11, 07 2021.
- [23] D. Margulies, S. Ghosh, A. Goulas, M. Falkiewicz, J. Huntenburg, G. Langs, G. Bezgin, S. Eickhoff, F. Castellanos, M. Petrides, E. Jefferies, and J. Smallwood, “Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, 10 2016.
- [24] C. Murphy, E. Jefferies, S.-A. Rueschemeyer, M. Sormaz, H.-t. Wang, D. Margulies, and J. Smallwood, “Distant from input: Evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition,” *NeuroImage*, vol. 171, 01 2018.
- [25] B. M. Crittenden, D. J. Mitchell, and J. Duncan, “Recruitment of the default mode network during a demanding act of executive control,” *Elife*, vol. 4, 2015.
- [26] S. Zhang and C.-S. R. Li, “Task-related, low-frequency task-residual, and resting state activity in the default mode network brain regions,” *Frontiers in psychology*, vol. 3, p. 172, 2012.
- [27] D. Vatansever, D. Menon, A. Manktelow, and E. Stamatakis, “Default mode network connectivity during task execution,” *Neuroimage*, vol. 122, 07 2015.
- [28] D. Vatansever, D. Menon, A. Manktelow, B. Sahakian, and E. Stamatakis, “Default mode dynamics for global functional integration,” *The Journal of*

- Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, vol. 35, pp. 15 254–15 262, 11 2015.
- [29] L. Uddin, C. Kelly, B. Biswal, F. Castellanos, and M. Milham, “Functional connectivity of default mode network components: Correlation, anticorrelation, and causality,” *Human brain mapping*, vol. 30, pp. 625–37, 02 2009.
- [30] R. N. Spreng and C. Grady, “Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network,” *Journal of cognitive neuroscience*, vol. 22, pp. 1112–23, 08 2009.
- [31] C. Davey, J. Pujol, and B. Harrison, “Mapping the self in the brain’s default mode network,” *Neuroimage*, vol. 132, 02 2016.
- [32] Z. Huang, J. Zhang, J. Wu, G. Mashour, and A. Hudetz, “Temporal circuit of macroscale dynamic brain activity supports human consciousness,” *Science Advances*, vol. 6, p. eaaz0087, 03 2020.
- [33] S. Horowitz, A. Braun, W. Carr, D. Picchioni, T. Balkin, M. Fukunaga, and J. Duyn, “Decoupling of the brain’s default mode network during deep sleep,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, pp. 11 376–81, 07 2009.
- [34] A. Vanhaudenhuyse, Q. Noirhomme, L. Tshibanda, M.-A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, A. Soddu, V. Perlberg, D. Ledoux, J. Brichant, G. Moonen, P. Maquet, M. Greicius, S. Laureys, and M. Boly, “Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients,” *Brain : a journal of neurology*, vol. 133, pp. 161–71, 01 2010.
- [35] T. Chen, W. Cai, S. Ryali, K. Supekar, and V. Menon, “Distinct global brain dynamics and spatiotemporal organization of the salience network,” *PLOS Biology*, vol. 14, p. e1002469, 06 2016.
- [36] J. Chong, G. Ng, S. C. Lee, and J. Zhou, “Salience network connectivity in the insula is associated with individual differences in interoceptive accuracy,” *Brain Structure and Function*, vol. 222, pp. 1–10, 05 2017.
- [37] H. Geng, X. Li, J. Chen, X. Li, and R. Gu, “Decreased intra- and inter-salience network functional connectivity is related to trait anxiety in adolescents,” *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 9, 01 2016.

-
- [38] W. Seeley, V. Menon, A. Schatzberg, J. Keller, G. Glover, H. Kenna, A. Reiss, and M. Greicius, “Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control,” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, vol. 27, pp. 2349–56, 03 2007.
- [39] L. Uddin, “Salience processing and insular cortical function and dysfunction,” *Nature Reviews Neuroscience*, 11 2014.
- [40] T. White, V. Joseph, S. Francis, and P. Liddle, “Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia,” *Schizophrenia research*, vol. 123, pp. 105–15, 11 2010.
- [41] A. Lebedev, M. Lövdén, G. Rosenthal, A. Feilding, D. Nutt, and R. Carhart-Harris, “Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin: Finding the self by losing the self,” *Human Brain Mapping*, vol. 36, 05 2015.
- [42] P. Guldenmund, A. Demertzi, P. Boveroux, M. Boly, A. Vanhaudenhuyse, M.-A. Bruno, O. Gosseries, Q. Noirhomme, J. Brichant, V. Bonhomme, S. Laureys, and A. Soddu, “Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness,” *Brain connectivity*, vol. 3, 04 2013.
- [43] Z. Huang, V. Tarnal, P. Vlisides, E. Janke, A. McKinney, P. Picton, G. Mashour, and A. Hudetz, “Anterior insula regulates brain network transitions that gate conscious access,” *Cell Reports*, vol. 35, p. 109081, 05 2021.
- [44] S. Jilka, G. Scott, T. Ham, A. Pickering, V. Bonnelle, R. Braga, R. Leech, and D. Sharp, “Damage to the salience network and interactions with the default mode network,” *Journal of Neuroscience*, vol. 34, pp. 10 798–10 807, 08 2014.
- [45] V. Bonnelle, T. Ham, R. Leech, K. Kinnunen, M. Mehta, R. Greenwood, and D. Sharp, “Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, pp. 4690–5, 03 2012.
- [46] C. Webb, E. Israel, E. Belleau, L. Appleman, E. Forbes, and D. Pizzagalli, “Mind-wandering in adolescents predicts worse affect and is linked to aberrant default mode network–salience network connectivity,” *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, vol. 60, 06 2020.

- [47] A. Doll, B. Holzel, C. Boucard, A. Wohlschläger, and C. Sorg, “Mindfulness is associated with intrinsic functional connectivity between default mode and salience networks,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 9, 08 2015.
- [48] K.-M. Krönke, M. Wolff, Y. Shi, A. Kräplin, M. Smolka, G. Bühringer, and T. Goschke, “Functional connectivity in a triple-network saliency model is associated with real-life self-control,” *Neuropsychologia*, vol. 149, 10 2020.
- [49] K. Willoughby, M. Desrocher, B. Levine, and J. Rovet, “Episodic and semantic autobiographical memory and everyday memory during late childhood and early adolescence,” *Frontiers in psychology*, vol. 3, p. 53, 02 2012.
- [50] P. St. Jacques, “Functional neuroimaging of autobiographical memory,” *Understanding autobiographical memory: Theories and approaches*, pp. 114–138, 01 2012.
- [51] B. Straube, “An overview of the neuro-cognitive processes involved in the encoding, consolidation, and retrieval of true and false memories,” *Behavioral and brain functions : BBF*, vol. 8, p. 35, 07 2012.
- [52] H. Markowitsch, A. Thiel, M. Reinkemeier, J. Kessler, A. Koyuncu, and W.-D. Heiss, “Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval,” *Behavioural neurology*, vol. 12, pp. 181–190, 02 2000.
- [53] H. Söderlund, M. Moscovitch, N. Kumar, M. Mandic, and B. Levine, “As time goes by: hippocampal connectivity changes with remoteness of autobiographical memory retrieval,” *Hippocampus*, vol. 22, no. 4, pp. 670–679, 2012.
- [54] K. Muscatell, D. Addis, and E. Kensinger, “Self-involvement modulates the effective connectivity of the autobiographical memory network,” *Social cognitive and affective neuroscience*, vol. 5, pp. 68–76, 12 2009.
- [55] G. Knyazev, A. Savostyanov, A. Bocharov, E. Dorosheva, S. Tamozhnikov, and A. Saprigyn, “Oscillatory correlates of autobiographical memory,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 95, 12 2014.
- [56] C. Imperatori, R. Brunetti, B. Farina, A. M. Speranza, A. Losurdo, E. Testani, and G. Della Marca, “Modification of eeg power spectra and eeg connectivity in autobiographical memory: A sloreta study,” *Cognitive processing*, vol. 15, 03 2014.

-
- [57] C. Martial, H. Cassol, S. Laureys, and O. Gosseries, “Near-death experience as a probe to explore (disconnected) consciousness,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 24, no. 3, pp. 173–183, 2020.
- [58] W. B. Britton and R. R. Bootzin, “Near-death experiences and the temporal lobe,” *Psychological Science*, vol. 15, pp. 254–258, 4 2004.
- [59] J. Saavedra-Aguilar and J.-S. Gómez-Jeria, “A neurobiological model for near-death experiences,” *Journal of Near-Death Studies*, vol. 7, pp. 205–222, 06 1989.
- [60] J. Borjigin, U. C. Lee, T. Liu, D. Pal, S. Huff, D. Klarr, J. Sloboda, J. Hernandez, M. M. Wang, and G. A. Mashour, “Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110, pp. 14 432–14 437, 8 2013.
- [61] R. Vicente, M. Rizzuto, C. Sarica, K. Yamamoto, M. Sadr, T. Khajuria, M. Fatehi, F. Moien-Afshari, C. S. Haw, R. R. Llinas, A. M. Lozano, J. S. Neimat, and A. Zemmar, “Enhanced interplay of neuronal coherence and coupling in the dying human brain,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, 2 2022.
- [62] L. Chawla, S. Akst, C. Junker, B. Jacobs, and M. Seneff, “Surges of electroencephalogram activity at the time of death: A case series,” *Journal of palliative medicine*, vol. 12, pp. 1095–1100, 10 2009.
- [63] L. Chawla, M. Terek, C. Junker, S. Akst, B. Yoon, E. Brasha-Mitchell, and M. Seneff, “Characterization of end of life electroencephalographic surges in critically ill patients,” *Death studies*, vol. 41, 02 2017.
- [64] E. G. Blundon, R. E. Gallagher, and L. M. Ward, “Resting state network activation and functional connectivity in the dying brain,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 135, pp. 166–178, 2022.
- [65] B. Greyson and I. Stevenson, “The phenomenology of near-death experiences,” 1980.
- [66] C. Martial, A. Mensen, V. Charland-Verville, A. Vanhauzenhuysse, D. Rentmeister, M. A. Bahri, H. Cassol, J. Englebert, O. Gosseries, S. Laureys, and M. E. Faymonville, “Neurophenomenology of near-death experience memory

- in hypnotic recall: a within-subject eeg study,” *Scientific Reports*, vol. 9, 12 2019.
- [67] C. Martial, V. Charland-Verville, H. Cassol, V. Didone, M. V. D. Linden, and S. Laureys, “Intensity and memory characteristics of near-death experiences,” *Consciousness and Cognition*, vol. 56, pp. 120–127, 11 2017.
- [68] O. Blanke, T. Landis, L. Spinelli, and M. Seeck, “Out-of-body experience and autoscopia of neurological origin,” pp. 243–258, 2004.
- [69] O. Blanke, C. Mohr, C. M. Michel, A. Pascual-Leone, P. Brugger, M. Seeck, T. Landis, and G. Thut, “Linking out-of-body experience and self processing to mental own-body imagery at the temporoparietal junction,” *Journal of Neuroscience*, vol. 25, pp. 550–557, 1 2005.
- [70] L. Maillard, J. P. Vignal, R. Anxionnat, L. Taillandier, and H. Vespignani, “Semiologic value of ictal autoscopia,” pp. 391–394, 2004.
- [71] S. Ionta, L. Heydrich, B. Lenggenhager, M. Mouthon, E. Fornari, D. Chapuis, R. Gassert, and O. Blanke, “Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective,” *Neuron*, vol. 70, pp. 363–374, 4 2011.
- [72] E. M. Bos, J. K. Spoor, M. Smits, J. W. Schouten, and A. J. Vincent, “Out-of-body experience during awake craniotomy,” *World Neurosurgery*, vol. 92, pp. 586.e9–586.e13, 8 2016.
- [73] D. De Ridder, K. Van Laere, P. Dupont, T. Menovsky, and P. Van de Heyning, “Visualizing out-of-body experience in the brain,” *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 18, pp. 1829–1833, 2007, PMID: 17978291. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070010>
- [74] A. M. Smith and C. Messier, “Voluntary out-of-body experience: An fmri study,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, 2 2014.
- [75] E. Milne, S. Dunn, C. Zhao, and M. Jones, “Altered neural dynamics in people who report spontaneous out of body experiences,” *Cortex*, vol. 111, pp. 87–99, 2 2019.
- [76] M. Beauregard, J. Courtemanche, and V. Paquette, “Brain activity in near-death experiencers during a meditative state,” *Resuscitation*, vol. 80, pp. 1006–1010, 9 2009.

-
- [77] O. Blanke, N. Faivre, and S. Dieguez, “Leaving body and life behind: Out-of-body and near-death experience. out-of-body and near-death experience.” pp. 323–347, 1 2015.
- [78] D. Sherman and N. Thakor, *EEG Signal Processing: Theory and Applications*, 09 2020, pp. 97–129.
- [79] “eego™ product family: variants & components,” <https://www.ant-neuro.com/products/eego-mylab/components>, accessed: 2022-08-28.
- [80] S. Beniczky and D. Schomer, “Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications,” *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, vol. 22, 12 2020.
- [81] P. Olejniczak, “Neurophysiologic basis of eeg,” *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, vol. 23, pp. 186–9, 07 2006.
- [82] G. Buzsáki, *Rhythms of The Brain*, 01 2009, pp. xiv, 448 p.
- [83] T. Harmony, “The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. front. integr,” *Frontiers in integrative neuroscience*, vol. 7, p. 83, 12 2013.
- [84] E. Nyhus and T. Curran, “Functional role of gamma and theta oscillations in episodic memory,” *Neuroscience and biobehavioral reviews*, vol. 34, pp. 1023–35, 06 2010.
- [85] W. Klimesch, “Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information,” *Trends in cognitive sciences*, vol. 16, 11 2012.
- [86] J. Barone and H. Rossiter, “Understanding the role of sensorimotor beta oscillations,” *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 15, p. 655886, 05 2021.
- [87] P. Sederberg, A. Schulze-Bonhage, J. Madsen, E. Bromfield, B. Litt, A. Brandt, and M. Kahana, “Gamma oscillations distinguish true from false memories,” *Psychological science*, vol. 18, pp. 927–32, 12 2007.
- [88] B. Burle, L. Spieser, C. Roger, L. Casini, T. Hasbroucq, and F. Vidal, “Spatial and temporal resolution of eeg: Is it really black and white? a scalp current density view,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 8, 05 2015.

- [89] R. A. Pooley, “Fundamental physics of mr imaging,” *Radiographics*, vol. 25, no. 4, pp. 1087–1099, 2005.
- [90] R.-J. M. Van Geuns, P. A. Wielopolski, H. G. de Bruin, B. J. Rensing, P. M. van Ooijen, M. Hulshoff, M. Oudkerk, and P. J. de Feyter, “Basic principles of magnetic resonance imaging,” *Progress in cardiovascular diseases*, vol. 42, no. 2, pp. 149–156, 1999.
- [91] S. D. Serai, M.-L. Ho, M. Artunduaga, S. S. Chan, and G. B. Chavhan, “Components of a magnetic resonance imaging system and their relationship to safety and image quality,” *Pediatric radiology*, vol. 51, no. 5, pp. 716–723, 2021.
- [92] A. A. Mazzola, “Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional,” *Revista Brasileira de Física Médica*, vol. 3, no. 1, pp. 117–129, 2009.
- [93] H. Haynes and W. Holmes, “The emergence of magnetic resonance imaging (mri) for 3d analysis of sediment beds,” 12 2013.
- [94] N. K. Logothetis and B. A. Wandell, “Interpreting the bold signal,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 66, pp. 735–769, 2004.
- [95] J. J. Harris, C. Reynell, and D. Attwell, “The physiology of developmental changes in bold functional imaging signals,” *Developmental cognitive neuroscience*, vol. 1, no. 3, pp. 199–216, 2011.
- [96] E. Amaro Jr and G. J. Barker, “Study design in fmri: basic principles,” *Brain and cognition*, vol. 60, no. 3, pp. 220–232, 2006.
- [97] J. Arco, C. González-García, P. Díaz-Gutiérrez, J. Ramírez, and M. Ruz, “Influence of activation pattern estimates and statistical significance tests in fmri decoding analysis,” 06 2018.
- [98] M. A. Lindquist and T. D. Wager, “Principles of functional magnetic resonance imaging,” *Handbook of neuroimaging data analysis*, pp. 3–48, 2014.
- [99] J. Yang, S. Gohel, and B. Vachha, “Current methods and new directions in resting state fmri,” *Clinical imaging*, vol. 65, pp. 47–53, 2020.
- [100] Y. Shahhosseini and M. F. Miranda, “Functional connectivity methods and their applications in fmri data,” *Entropy*, vol. 24, no. 3, p. 390, 2022.

-
- [101] X. Zhan and R. Yu, “A window into the brain: advances in psychiatric fmri,” *BioMed research international*, vol. 2015, 2015.
- [102] A. K. Azeez and B. B. Biswal, “A review of resting-state analysis methods,” *Neuroimaging Clinics*, vol. 27, no. 4, pp. 581–592, 2017.
- [103] M. J. McKeown, L. K. Hansen, and T. J. Sejnowsk, “Independent component analysis of functional mri: what is signal and what is noise?” *Current opinion in neurobiology*, vol. 13, no. 5, pp. 620–629, 2003.
- [104] I. Boyacioglu and S. Akfirat, “Development and psychometric properties of a new measure for memory phenomenology: The autobiographical memory characteristics questionnaire,” *Memory (Hove, England)*, vol. 23, pp. 1–23, 09 2014.
- [105] C. Martial, J. Simon, N. Puttaert, O. Gosseries, V. Charland-Verville, A.-S. Nyssen, B. Greyson, S. Laureys, and H. Cassol, “The near-death experience content (nde-c) scale: Development and psychometric validation,” *Consciousness and Cognition*, vol. 86, 12 2020.
- [106] Ó. F. Gonçalves, M. R. Dias da Silva, S. Carvalho, P. Coelho, A. Lema, A. J. Mendes, D. Branco, J. Collus, P. S. Boggio, and J. Leite, “Mind wandering: Tracking perceptual decoupling, mental improvisation, and mental navigation.” *Psychology & Neuroscience*, vol. 13, no. 4, p. 493, 2020.
- [107] J. Burg, T. Probst, T. Heidenreich, and J. Michalak, “Development and psychometric evaluation of the body mindfulness questionnaire,” *Mindfulness*, vol. 8, 06 2017.
- [108] H. Cassol, E. A. Bonin, C. Bastin, N. Puttaert, V. Charland-Verville, S. Laureys, and C. Martial, “Near-death experience memories include more episodic components than flashbulb memories,” *Frontiers in Psychology*, p. 888, 2020.
- [109] “MAGNETOM Vida embrace human nature at 3t,” <https://www.siemens-healthineers.com/pt/magnetic-resonance-imaging/3t-mri-scanner/magnetom-vida>, acessado: 2022-08-30.
- [110] O. Esteban, C. Markiewicz, R. W. Blair, C. Moodie, A. I. Isik, A. Erramuzpe Aliaga, J. Kent, M. Goncalves, E. DuPre, M. Snyder, H. Oya, S. Ghosh, J. Wright, J. Durnez, R. Poldrack, and K. J. Gorgolewski, “fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI,” *Nature Methods*, 2018.

- [111] O. Esteban, R. Blair, C. J. Markiewicz, S. L. Berleant, C. Moodie, F. Ma, A. I. Isik, A. Erramuzpe, M. Kent, James D. andGoncalves, E. DuPre, K. R. Sitek, D. E. P. Gomez, D. J. Lurie, Z. Ye, R. A. Poldrack, and K. J. Gorgolewski, “fmriprep,” *Software*, 2018.
- [112] K. Gorgolewski, C. D. Burns, C. Madison, D. Clark, Y. O. Halchenko, M. L. Waskom, and S. Ghosh, “Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python,” *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 5, p. 13, 2011.
- [113] K. J. G. et al., “Nipype,” *Software*, 2018.
- [114] M. W. Woolrich, B. D. Ripley, M. Brady, and S. M. Smith, “Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fmri data,” *Neuroimage*, vol. 14, no. 6, pp. 1370–1386, 2001.
- [115] C. Beckmann, M. Jenkinson, and S. Smith, “General multilevel linear modeling for group analysis in fmri,” *NeuroImage*, vol. 20, pp. 1052–63, 10 2003.
- [116] M. Woolrich, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, and S. Smith, “Multilevel linear modeling for fmri group analysis using bayesian inference,” *NeuroImage*, vol. 21, pp. 1732–47, 05 2004.
- [117] M. Woolrich, “Robust group analysis using outlier inference,” *Neuroimage*, vol. 41, no. 2, pp. 286–301, 2008.
- [118] K. J. Worsley, “Statistical analysis of activation images,” *Functional MRI: An introduction to methods*, vol. 14, no. 1, pp. 251–70, 2001.
- [119] C. F. Beckmann and S. M. Smith, “Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, 2004.
- [120] A. Abou-Elseoud, T. Starck, J. Remes, J. Nikkinen, O. Tervonen, and V. Kiviniemi, “The effect of model order selection in group pica,” *Human brain mapping*, vol. 31, no. 8, pp. 1207–1216, 2010.
- [121] C. F. Beckmann and S. M. Smith, “Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, 2004.

-
- [122] S. M. Smith, P. T. Fox, K. L. Miller, D. C. Glahn, P. M. Fox, C. E. Mackay, N. Filippini, K. E. Watkins, R. Toro, A. R. Laird *et al.*, “Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest,” *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 106, no. 31, pp. 13 040–13 045, 2009.
- [123] B. T. Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zöllei, J. R. Polimeni *et al.*, “The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity,” *Journal of neurophysiology*, 2011.
- [124] M. Thonnard, V. Charland-Verville, S. Brédart, H. Dehon, D. Ledoux, S. Laureys, and A. Vanhaudenhuyse, “Characteristics of near-death experiences memories as compared to real and imagined events memories,” *PloS one*, vol. 8, no. 3, p. e57620, 2013.
- [125] R. L. Carhart-Harris, S. Muthukumaraswamy, L. Roseman, M. Kaelen, W. Droog, K. Murphy, E. Tagliazucchi, E. E. Schenberg, T. Nest, C. Orban *et al.*, “Neural correlates of the lsd experience revealed by multimodal neuroimaging,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 17, pp. 4853–4858, 2016.
- [126] M. W. Johnson, W. A. Richards, and R. R. Griffiths, “Human hallucinogen research: guidelines for safety,” *Journal of psychopharmacology*, vol. 22, no. 6, pp. 603–620, 2008.
- [127] C. Martial, G. Fontaine, O. Gosseries, R. Carhart-Harris, C. Timmermann, S. Laureys, and H. Cassol, “Losing the self in near-death experiences: The experience of ego-dissolution,” *Brain Sciences*, vol. 11, no. 7, p. 929, 2021.
- [128] A. Das, C. de Los Angeles, and V. Menon, “Electrophysiological foundations of the human default-mode network revealed by intracranial-eeeg recordings during resting-state and cognition,” *NeuroImage*, vol. 250, p. 118927, 2022.
- [129] A. Berkovich-Ohana, J. Glicksohn, and A. Goldstein, “Studying the default mode and its mindfulness-induced changes using eeg functional connectivity,” *Social cognitive and affective neuroscience*, vol. 9, no. 10, pp. 1616–1624, 2014.
- [130] I. Neuner, J. Arrubla, C. J. Werner, K. Hitz, F. Boers, W. Kawohl, and N. J. Shah, “The default mode network and eeg regional spectral power: a simultaneous fmri-eeeg study,” *PLoS One*, vol. 9, no. 2, p. e88214, 2014.

- [131] K. S. Taylor, D. A. Seminowicz, and K. D. Davis, “Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex,” *Human brain mapping*, vol. 30, no. 9, pp. 2731–2745, 2009.
- [132] N. J. Tustison, B. B. Avants, P. A. Cook, Y. Zheng, A. Egan, P. A. Yushkevich, and J. C. Gee, “N4itk: Improved n3 bias correction,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 1310–1320, 2010.
- [133] B. Avants, C. Epstein, M. Grossman, and J. Gee, “Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain,” *Medical Image Analysis*, vol. 12, no. 1, pp. 26–41, 2008. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841507000606>
- [134] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith, “Segmentation of brain MR images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001.
- [135] A. M. Dale, B. Fischl, and M. I. Sereno, “Cortical surface-based analysis: I. segmentation and surface reconstruction,” *NeuroImage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–194, 1999. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811998903950>
- [136] A. Klein, S. S. Ghosh, F. S. Bao, J. Giard, Y. Häme, E. Stavsky, N. Lee, B. Rossa, M. Reuter, E. C. Neto, and A. Keshavan, “Mindboggling morphometry of human brains,” *PLOS Computational Biology*, vol. 13, no. 2, p. e1005350, 2017. [Online]. Available: <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005350>
- [137] V. Fonov, A. Evans, R. McKinstry, C. Almlí, and D. Collins, “Unbiased non-linear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood,” *NeuroImage*, vol. 47, Supplement 1, p. S102, 2009.
- [138] A. Evans, A. Janke, D. Collins, and S. Baillet, “Brain templates and atlases,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 911–922, 2012.
- [139] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, “Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images,” *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, 2002. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911328>

-
- [140] R. W. Cox and J. S. Hyde, “Software tools for analysis and visualization of fmri data,” *NMR in Biomedicine*, vol. 10, no. 4-5, pp. 171–178, 1997.
- [141] D. N. Greve and B. Fischl, “Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration,” *NeuroImage*, vol. 48, no. 1, pp. 63–72, 2009.
- [142] J. D. Power, A. Mitra, T. O. Laumann, A. Z. Snyder, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, “Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fmri,” *NeuroImage*, vol. 84, no. Supplement C, pp. 320–341, 2014. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913009117>
- [143] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, “Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images,” *Neuroimage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, 2002.
- [144] Y. Behzadi, K. Restom, J. Liau, and T. T. Liu, “A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fmri,” *NeuroImage*, vol. 37, no. 1, pp. 90–101, 2007. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907003837>
- [145] T. D. Satterthwaite, M. A. Elliott, R. T. Gerraty, K. Ruparel, J. Loughhead, M. E. Calkins, S. B. Eickhoff, H. Hakonarson, R. C. Gur, R. E. Gur, and D. H. Wolf, “An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data,” *NeuroImage*, vol. 64, no. 1, pp. 240–256, 2013. [Online]. Available: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811912008609>
- [146] R. H. R. Pruim, M. Mennes, D. van Rooij, A. Llera, J. K. Buitelaar, and C. F. Beckmann, “Ica-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fmri data,” *NeuroImage*, vol. 112, no. Supplement C, pp. 267–277, 2015. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915001822>
- [147] C. Lanczos, “Evaluation of noisy data,” *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics Series B Numerical Analysis*, vol. 1, no. 1, pp. 76–85, 1964. [Online]. Available: <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/0701007>