



Faculdade de Ciências e Tecnologia

Universidade de Coimbra

Mapeamento de áreas visuais em cérebros sujeitos a reconstrução plana, usando ressonância magnética estrutural e funcional

Joana Rita Antunes Gonçalves Madeira e Góis

Coimbra, Setembro 2007



Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem

Mapeamento de áreas visuais em cérebros sujeitos a reconstrução plana, usando ressonância magnética estrutural e funcional

Joana Rita Antunes Gonçalves Madeira e Góis

Relatório da cadeira de Projecto

Licenciatura em Engenharia Biomédica

Coimbra, Setembro 2007

Índice

Resumo	5
Lista de Figuras	6
Lista de tabelas	10
Lista de abreviaturas	11
I. Introdução	13
II. Princípios de ressonância magnética	17
2.1 Como surge o sinal de RMN	17
2.2 Descrição clássica da RMN	18
2.3 Magnetização	20
2.4 Excitação	21
2.5 Relaxação	23
2.6 Sequências de pulsos básicas utilizadas em imagem	26
2.6.1 <i>Spin echo</i>	27
2.6.2 <i>Inversion recovery</i>	29
2.6.3 <i>Gradient echo</i>	31
2.7 Contraste da imagem	31
2.8 Artefactos de susceptibilidade	35
2.9 Síntese	36

III. Princípios de formação imagem por RM	37
3.1 Gradientes de campo magnetico	37
3.2 <i>Slice selection</i>	39
3.3 <i>Phase encoding</i>	39
3.4 <i>Frequency encoding</i>	39
3.5 Imagem Fourier	41
3.6 Espaço-K	42
3.7 Sequência FLASH	45
3.8 Sequência EPI	47
IV. Ressonancia magnética funcional	50
4.1 fMRI e contraste BOLD	50
V. Organização funcional do córtex visual	56
VI. Procedimentos para a obtenção de mapas funcionais do córtex cerebral	63
6.1 Paradigmas de estimulação	65
6.1.1 <i>Block design</i>	65
6.1.2 <i>Event-related</i>	67
VII. Mapeamento Retinotópico	69
7.1 Estímulo do ângulo polar	70

7.2	Estímulo da excentricidade	73
VIII.	Mapeamento de outras áreas visuais	75
8.1	Mapeamento da área MT	75
8.2	Mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA	76
IX.	Tratamento dos dados adquiridos	77
9.1	Pré-Processamento dos dados funcionais	77
9.1.1	Correcção de movimentos (<i>3DSSTC</i>)	77
9.1.2	Correcção temporal (<i>SSTC</i>)	79
9.1.3	Filtragem espacial	80
9.1.4	Filtragem temporal	81
9.2	Processamento dos dados anatómicos	81
9.2.1	Transformada de Talairach	81
9.2.2	Segmentação	84
9.3	Corregisto	85
9.4	Representação plana	86
X.	Ferramentas de análise estatística	87
10.1	Modelo linear geral (<i>GLM</i>)	88
10.2	Apresentação dos mapas estatísticos	91

XI. Análise e apresentação dos resultados no BrainVoyager QX	92
11.1 Mapeamento das áreas retinotópica	92
11.1.1 Parâmetros de aquisição dos dados de retinotopia	92
11.1.2 Criação do protocolo de estimulação para os diferentes estímulos e respectiva análise estatística	92
11.1.3 Apresentação de Resultados	95
11.2 Mapeamento da área MT	99
11.2.1 Parâmetros de aquisição para o mapeamento da área MT	99
11.2.2 Criação do protocolo de estimulação, análise estatística e apresentação dos resultados	99
11.3 Mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA	101
11.3.1 Parâmetros de aquisição para o mapeamento das áreas PPA, LOC, FFA	101
11.3.2 Criação do protocolo de estimulação, análise estatística e apresentação dos resultados para as diferentes áreas	101
Referências Bibliográficas	106

Resumo

Este relatório é relativo à cadeira de projecto, do 5º ano da licenciatura em Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. O projecto foi desenvolvido no Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem, IBILI, da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, com coordenação do Professor Doutor Miguel de Sá e Sousa de Castelo-Branco.

Pretende-se com este projecto, adquirir um aprofundado conhecimento das técnicas de imagiologia por ressonância magnética estrutural e funcional, bem como o domínio do software *BrainVoyager*, na análise e processamento dos dados adquiridos. O principal objectivo é, através destas técnicas, a obtenção de mapas funcionais detalhados do cérebro, nomeadamente, mapas de áreas visuais cerebrais: áreas retinotópicas e áreas MT, FFA, PPA e LOC.

O relatório está estruturado em onze capítulos: no primeiro capítulo é feita uma breve introdução ao trabalho. No capítulo II são abordados os princípios de ressonância magnética nuclear e no capítulo III os princípios de formação de imagem. O capítulo IV introduz alguns fundamentos de ressonância magnética funcional. No capítulo V é feita uma abordagem à organização funcional do córtex visual. No capítulo VI são apresentados os procedimentos para a obtenção de mapas funcionais do córtex cerebral. Nos capítulos seguintes são abordados o mapeamento retinotópico (capítulo VII) e de outras áreas visuais (capítulo VIII). O capítulo IX refere-se ao tratamento dos dados adquiridos (pré-processamento dos dados funcionais e processamento dos dados anatómicos). No capítulo X são abordadas as ferramentas de análise estatística utilizadas. Por fim, no capítulo XI são apresentados a análise e os resultados obtidos

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema que relaciona as diferentes técnicas de imagiologia cerebral em termos da sua resolução espacial e temporal.....	15
Figura 2: Estados de energia do átomo de Hidrogénio na presença de um campo magnético estático, B_0	18
Figura 3: Precessão do <i>spin</i> em torno do campo magnético B_0	19
Figura 4: Precessão do vector magnetização, M , em torno de B_0	20
Figura 5: Esquema da magnetização de equilíbrio, M_0	21
Figura 6: Processo de excitação através da aplicação de um pulso a radiofrequência: comportamento do vector magnetização durante a aplicação de um pulso RF.....	22
Figura 7: Comportamento do vector magnetização após a aplicação de um pulso RF de 90°	22
Figura 8: Sinal FID obtido com a aplicação de um campo magnético B_1 homogéneo..	23
Figura 9: Tempo de relaxação longitudinal.....	24
Figura 10: Tempo de relaxação transversal.....	25
Figura 11: Comparação $T_2 - T_2^*$	26
Figura 12: Esquema relativo à sequência <i>Spin Echo</i>	27
Figura 13: Efeito do tempo de repetição	28
Figura 14: Esquema explicativo de como, através sequência <i>Spin Echo</i> é possível obter um sinal dependente apenas das interações entre <i>spins</i> (caracterizado pela constante de tempo T_2) não considerando as heterogeneidades do campo magnético estático.....	29
Figura 15: Esquema de uma sequência IR.....	30

Figura 16: Comparação entre imagens de RMN obtidas através de contraste por densidade protónica (1.), T_1 (2.) e T_2 (3.).....	32
Figura 17: Recuperação da magnetização longitudinal para dois tecidos distintos.....	33
Figura 18: Decaimento da magnetização transversa para dois tecidos distintos.....	34
Figura 19: Comparação entre as imagens de RMN obtidas através de um cérebro com um glioma, utilizando: a) contraste em T_1 e b) contraste em T_1 com administração de gadolínio.....	35
Figura 20: Artefactos de susceptibilidade	36
Figura 21: Esquema interpretativo do processo de formação e detecção de um sinal em RM.....	36
Figura 22: Diagrama de blocos de um <i>scanner</i> de RM.....	38
Figura 23: Diagrama que representa a combinação dos diferentes passos da localização espacial, sequência <i>spin-echo</i> de aquisição de uma imagem de RM.....	40
Figura 24: Aplicação da transformada de Fourier a uma e a duas dimensões.....	41
Figura 25: Representação esquemática do par de equações de Fourier.....	44
Figura 26: Sequência de pulsos FLASH (a) e representação/movimentação no espaço-K (b).....	45
Figura 27: Representação esquemática da sequência de pulsos da EPI (a), bem como a sua trajectória no espaço-K (b).....	48
Figura 28: Esquema relativo às concentrações das moléculas de HbO_2 e de dHb para um estado de repouso (a) e para um estado activo (b) na corrente sanguínea cerebral...52	52
Figura 29: Evolução temporal do efeito BOLD após um determinado estímulo.....	53
Figura 30: Variação de T_2^* para um TE óptimo.....	54
Figura 31: Esquema interpretativo do processo de formação de uma imagem em fMRI.....	55
Figura 32: Áreas de Brodmann num cérebro humano.....	56

Figura 33: Correspondência entre o campo visual e a respectiva representação cortical.....	58
Figura34: Coordenadas no campo visual e respectiva representação cortical.....	59
Figura 35: Localização das áreas corticais visuais humanas.....	60
Figura 36: Mapas 2D das áreas corticais visuais de dois indivíduos distintos.....	60
Figura 37: Localização cortical da área LOC.....	62
Figura 38: Localização cortical das áreas LOC, PPA e FFA.....	62
Figura 39: Diferentes passos na obtenção de mapas funcionais.....	62
Figura 40: <i>Scanner</i> de RMN (a) e suporte de cabeça com o espelho (b).....	63
Figura 41: Imagens estruturais obtidas num <i>scanner</i> de RMN de 1.5 T.....	64
Figura 42: Imagens funcionais obtidas num <i>scanner</i> de RMN de 1.5T.....	64
Figura 43: Diagrama de blocos.....	66
Figura 44: Sinal típico de um pixel ao longo do tempo num paradigma de bloco.....	66
Figura45: Paradigmas de evento-relacionado simples (a) e de evento relacionado rápido com o intervalo entre estímulos aleatório (b).....	67
Figura 46: <i>Field sign map</i>	69
Figura 47: Mapa retinotópico.....	70
Figura 48: Estímulo polar.....	71
Figura 49: Esquema do movimento do estímulo polar ao longo do campo visual esquerdo (a) e respectiva zona do córtex cerebral activada.....	72
Figura 50: Estímulo de excentricidade.....	73
Figura 51: Esquema do estímulo de excentricidade (a) e respectivas regiões do córtex visual que são activadas.....	74
Figura 52: Diagrama do protocolo de estimulação para a área MT ao longo do tempo.....	75

Figura 53: Estímulo <i>flowfield</i>	75
Figura 54: Paradigma de estimulação para as áreas PPA-LOC-FFA.....	76
Figura 55: Gráfico resultante da aplicação do <i>3D motion Correction</i> aos dados funcionais.....	78
Figura 56: Espaço estereotáxico.....	82
Figura 57: Corte sagital do cérebro humano e figura esquemática da localização da comissura anterior e comissura posterior.....	82
Figura 58: Grelha de Talairach.....	82
Figura 59: Processo de separação matéria branca e matéria cinzenta.....	84
Figura 60: Outros passos do processo de segmentação.....	84
Figura 61: Corregisto dos dados anatómicos com os dados funcionais.....	85
Figura 62: Diferentes tipos de representação cerebral.....	86
Figura 63: Esquema de uma análise GLM.....	90
Figura 64: Protocolo estimulação auxiliar à análise GLM.....	90
Figura 65: Figura esquemática das séries temporais do sinal, preditores e erro para um voxel que responde ao movimento.....	91
Figura 66: Protocolo de estimulação para retinotopia.....	93
Figura 67: Protocolo de estimulação para o estímulo do ângulo polar e respectiva análise de correlação cruzada para mapear o hemisfério direito.....	93
Figura 68: Explicação do ciclo polar.....	94
Figura 69: Análise de correlação linear.....	95
Figura 70: Mapa polar (3D).....	95
Figura 71: Mapa polar com a actividade correspondente para duas regiões de interesse distintas.....	96

Figura 72: Mapa polar da superfície cortical do cérebro, hemisfério esquerdo.....	97
Figura 73: Mapa polar do hemisfério esquerdo, representação insuflada.....	97
Figura 74: Mapa retinotópico.....	98
Figura 75: Protocolo de estimulação para mapeamento da área MT.....	99
Figura 76: Contraste definido para a análise GLM de modo a revelar as áreas que respondem unicamente ao movimento.....	100
Figura 77: Resultado da análise GLM para a área MT.....	100
Figura 78: Protocolo de estimulação e análise GLM para o mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA.....	101
Figura 79: Análise <i>multi study, multi subject</i>	102
Figura 80: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área PPA.....	103
Figura 81: Área PPA.....	103
Figura 82: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área FFA.....	104
Figura 83: Área FFA.....	104
Figura 84: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área LOC.....	105
Figura 85: Área LOC.....	105

Lista de tabelas

Tabela 1: Comparação entre as diferentes técnicas que estudam a função cerebral	14
Tabela 2: Tempos de relaxação T_1 e T_2 para diferentes tecidos	24
Tabela 3: Tempos de relaxação T_1 e T_2 para diferentes tecidos quando aplicado um campo B_1 de 1,5 T	30

Lista de abreviaturas

- 2D: Duas dimensões
- 3D: Três dimensões
- 3DMC: *3 D motion correction*
- EPI: *Echo planar imaging*
- FFA: *Fusiform face area*
- FID: *Free induction decay*
- fMRI: *Functional Magnetic Ressonance Imaging*
- FOV: *Field of view*
- GLM: *General linear model* (modelo linear geral)
- HRF: *Hemodynamic response function*
- IR: Inversion recovery
- LCR: Líquido cefalorraquidiano
- PET: Tomografia por emissão de positrões
- PPA: Parahippocampal place area
- RF: Radiofrequência
- RMN: Ressonância magnética nuclear
- MRI: Imagiologia por ressonância magnética
- RM: Ressonância Magnética
- SE: Spin echo
- SSTC: *Slice scan time correction*
- TI: Tempo de inversão
- TR: Tempo de repetição
- TE: *Echo time*
- TF: Transformada de Fourier
- TF⁻¹: Transformada inversa de Fourier
- TC: Tomografia computadorizada

I. Introdução

Desde muito cedo que o homem demonstrou um elevado interesse em aprofundar o seu conhecimento sobre o cérebro pois, de todos os órgãos do corpo humano, este é, sem dúvida, o mais fascinante mas o menos explorado. No entanto tal estudo só começou a ser possível, através de meios não invasivos, há relativamente poucos anos.

A possibilidade de visualizar o interior do organismo de uma forma não invasiva sempre representou um desafio para o homem. A descoberta dos raios-X por Röntgen, em 1895, foi o primeiro grande passo nesta área. No entanto, esta técnica só permite a aquisição de imagens a duas dimensões (2D) do interior do organismo ficando aquém do desejável em muitas situações. Anos mais tarde, com a introdução da tomografia computadorizada (TC), foi possível a obtenção de imagens a três dimensões (3D), através da implementação de algoritmos capazes de efectuar uma eficiente reconstrução numérica. Relativamente à TC, esta é uma técnica baseada na absorção diferencial de raios-X e só é capaz de detectar alterações funcionais que provocam uma alteração anatómica (alteração da densidade do tecido) e, mesmo nesse caso, não é possível avaliar o funcionamento dinâmico do tecido, não é possível avaliar o seu nível de metabolismo. Em meados do século XX surge a técnica de ressonância magnética nuclear (RMN). Em 1946, um grupo liderado por Felix Bloch, da *Stanford University*, e outro coordenado por Edward Purcell, do *Massachusetts Institute of Technology* e, mais tarde, da *Harvard University*, publicaram as suas descobertas sobre RMN, trabalho pelo qual, em 1952, receberam o Prémio Nobel. Desde então, a RMN começou a ser usada na análise da estrutura e composição químicas. Contudo, só no ano de 1973, dois grupos independentes, um dirigido por Paul Lauterbur, Professor de Química da *New York State University* e, outro, por Peter Mansfield, Professor da Nottingham University, conseguiram desenvolver uma técnica capaz de determinar a estrutura física, utilizando os princípios de ressonância magnética. Paul Lauterbur teve a ideia de usar gradientes espaciais para codificar a informação espacial e Peter Mansfield propôs a imagem eco-planar como um meio de codificar rapidamente a informação espacial usando gradientes. Anos mais tarde, em 2003, estes dois cientistas receberam o prémio Nobel pelos desenvolvimentos em imagiologia por ressonância magnética (MRI). Desde então,

a imagiologia por ressonância magnética tem vindo a ser usada em diversas aplicações no campo da biomedicina, química ou engenharia.

Em 1990, Ogawa e colaboradores desenvolveram uma técnica de imagem capaz de detectar os níveis de oxi-hemoglobina em cérebros vivos. A descoberta do sinal que reflecte a dependência do nível de oxigenação sanguínea (BOLD) deu origem à imagem por ressonância magnética funcional (fMRI). Desde então têm vindo crescer exponencialmente os estudos cerebrais pela técnica de fMRI, principalmente estudos relacionados com o sistema visual humano [40], mais concretamente a organização (mapeamento) das áreas corticais visuais.

A imagiologia por ressonância magnética é uma técnica de imagiologia médica não invasiva e não ionizante, que produz imagens do corpo humano de elevada qualidade. Quando se pretende um estudo cerebral aprofundado, a técnica de RMN fornece resultados bastante satisfatórios. Nestes estudos, a imagem por ressonância magnética (MRI) revela a anatomia cerebral, enquanto que a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) permite-nos relacionar a estrutura com a função cerebral, visto ser uma técnica capaz de medir indirectamente a resposta (actividade) neuronal.

Hoje em dia existe um conjunto de técnicas que possibilitam um estudo cerebral aprofundado, entre elas, a EOG (*electro-oculogram*), MEG (*magnetoencephalography*), EEG (*electroencephalography*), DOI (*diffuse optical imaging*), PET (*positron emission tomography*), SPECT (*single photon emission computed tomography*), fMRI (*functional magnetic resonance imaging*). A figura 1 e a tabela 1 comparam estas diferentes técnicas, em termos da sua resolução espacial e estrutural.

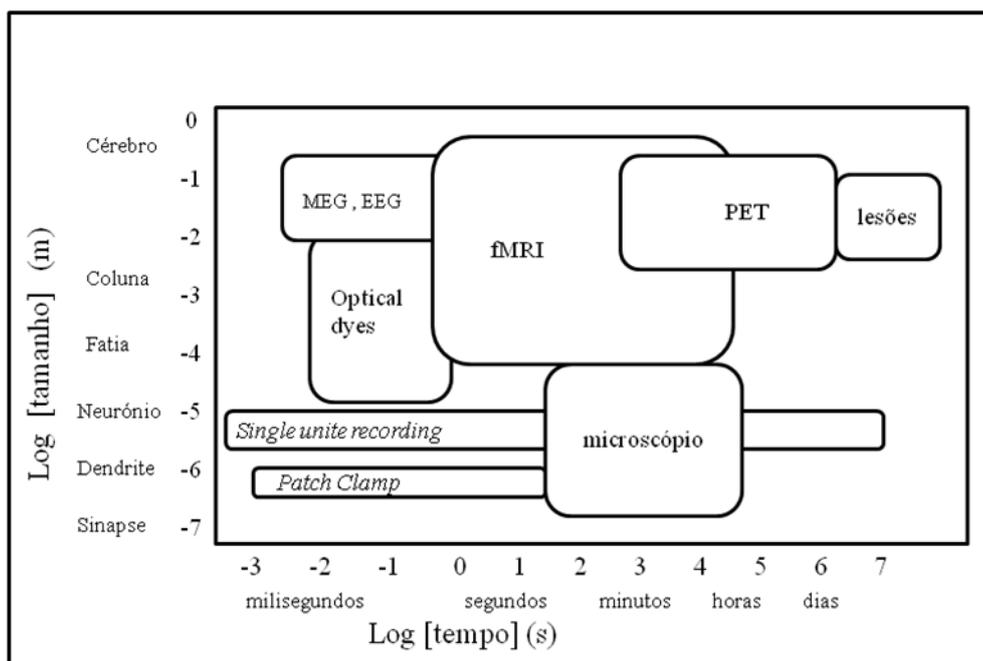


Figura 1: Esquema que relaciona as diferentes técnicas de imagiologia cerebral em termos da sua resolução espacial e temporal (adaptado [31]).

Tabela 1: Comparação entre as diferentes técnicas que estudam a função cerebral.

Técnica	Vantagens	Desvantagens
SPECT	Custo reduzido	Invasiva (implica a injeção de um traçador radioactivo) Resolução limitada
PET	Sensível Boa resolução Estudos metabólicos	Invasiva Muito dispendiosa
EEG	Muito pouco dispendiosa	Não é uma técnica de imagiologia
MEG	Resolução temporal elevada	Muito dispendiosa Resolução limitada para estruturas mais internas
fMRI	Não invasiva Resolução espacial e temporal excelentes	Dispendiosa Limitada a estudos de activação
DOI	Baixo custo Boa resolução temporal Boa resolução espacial	Sinais fracos

A fMRI é a técnica de imagiologia médica, não invasiva, que apresenta melhores resultados, pois a relação entre resolução espacial e resolução temporal é bastante

satisfatória em comparação com as outras técnicas. Ela não só representa a densidade de núcleos atômicos (núcleos de hidrogénio), dando uma informação anatómica, como também devolve informação sobre os processos químicos e dinâmicos presentes nos tecidos.

A fMRI tornou-se uma das principais técnicas de mapeamento das áreas corticais visuais. É de elevado interesse nas neurociências visuais a distinção, localização e caracterização destas áreas. Hoje em dia tornou-se possível, através da técnica de fMRI, a distinção de áreas cerebrais sensíveis à cor, movimento, objectos, etc. O método para mapear as áreas visuais corticais é simples. Essencialmente baseia-se na observação de estímulos que variam ao longo do tempo (pode variar a localização do estímulo, no caso da retinotopia; ou o próprio estímulo, como no mapeamento das áreas FFA, LOC, PPA). A resposta máxima do córtex cerebral é mapeada e cria-se uma associação entre a posição do estímulo e a resposta máxima em vários locais do córtex cerebral [40].

II. Princípios de Ressonância Magnética

2.1. Como surge o sinal de RMN

Todos os átomos que compõem a natureza que nos rodeia possuem um núcleo composto por prótons e nêutrons. São estes núcleos atômicos a que se refere o “N” em RMN. Certos núcleos, nomeadamente os que possuem um número ímpar de prótons, um número ímpar de nêutrons, ou ambos, possuem um momento angular intrínseco chamado *spin*. O *spin* é uma propriedade fundamental da natureza tal como a carga eléctrica ou a massa. Como os núcleos atômicos são carregados electricamente, o movimento giratório das partículas em torno do seu próprio eixo cria pequenos campos magnéticos, ou seja, existe sempre uma magnetização associada a estes núcleos e é este fenómeno a que se refere o “M” em RMN. Ao momento angular total do núcleo dá-se o nome de *spin* nuclear. O momento angular de uma partícula está quantizado, isto é, só pode assumir determinados valores. Todos os prótons, que compõem o núcleo, têm a mesma magnitude de momento angular e esta não pode ser aumentada ou diminuída. A única característica que pode mudar é a direcção do momento angular. Apenas aqueles núcleos que possuem uma magnetização associada, como o ¹Hidrogénio, ¹³Carbono, ¹⁹Flúor, ²³Sódio e ³¹Fósforo podem ser explorados em RMN.

O átomo de Hidrogénio (¹H) é composto apenas por um electrão e por um próton (núcleo). Assim, por possuir apenas um próton, o núcleo de ¹H tem um número quântico de *spin* $I=1/2$, com duas orientações possíveis $m_I=1/2, -1/2$.

As imagens médicas geradas por ressonância magnética são obtidas pela ressonância do ¹H por ser um átomo bastante abundante no organismo e o seu núcleo possuir elevada sensibilidade à presença de campos magnéticos externos. ¹H possui um dos mais fortes momentos nucleares por ser uma partícula carregada e de massa bastante reduzida. Alguns núcleos como o ¹²C e o ¹⁶O também abundantes no organismo possuem uma magnetização nula, $I=0$.

2.2. Descrição clássica da RMN

Quando se aplica um campo magnético estático externo B_0 sobre um sistema de *spins* nucleares, estes tendem a alinhar-se com B_0 . Alguns *spins* tendem a alinhar-se no sentido do campo (sentido paralelo), outros tendem a alinhar-se no sentido contrário ao campo B_0 (sentido anti-paralelo). Segundo a mecânica quântica, um núcleo com *spin* I vai receber $2I+1$ valores discretos de energia:

$$E_m = -\gamma \hbar B_0 m_I, \quad (\text{equação 1.1})$$

em que γ é a razão giromagnética (para o caso do ^1H , $\gamma=42.577$ MHz/T), \hbar é a constante de Planck ($\hbar = 6,626 \cdot 10^{-34}$ Js) e B_0 é um campo magnético estático aplicado na direcção do eixo dos zz . Para o núcleo de ^1H existem apenas dois estados possíveis de energia, com a distância entre níveis $\Delta E = \gamma \hbar B_0$. (ver figura 2).

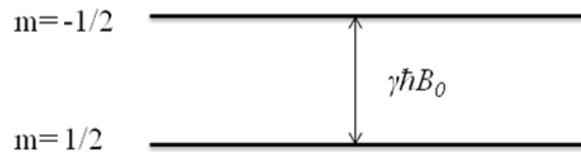


Figura 2: Estados de energia do átomo de Hidrogénio na presença de um campo magnético estático, B_0 .

Uma transição de um nível para o outro leva à emissão ou absorção de um fóton cuja energia é dada por ΔE . Para o caso do ^1H , a energia do fóton é dada por:

$$\Delta E = \hbar \nu = \gamma \hbar B_0, \quad (\text{equação 1.2})$$

$$\nu = \gamma B_0, \quad (\text{equação 1.3})$$

ν é chamada frequência de *Larmour*, ou frequência de ressonância.

A frequência de *Larmour* é a frequência de precessão do *spin* em torno do eixo do campo magnético B_0 , antes de se alinhar completamente, e é proporcional à força do campo aplicado (ver figura 3). A equação 1.3 é considerada a equação fundamental da ressonância magnética.

A frequência de *Larmour* corresponde à gama das radiofrequências, no espectro electromagnético¹.

¹Em imagiologia por ressonância magnética ν está tipicamente entre 15 e 80 Mz.

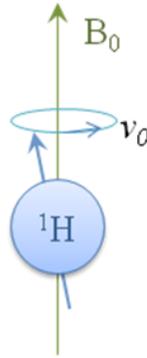


Figura 3: Precessão do *spin* em torno do campo magnético B_0 .

No entanto, em ressonância magnética não se considera apenas um próton com o seu momento magnético individual, mas sim um elevado número de *spins* que compõem a amostra. Como foi dito anteriormente, quando um grupo de *spins* é colocado sob acção de um campo magnético, cada *spin* tende a alinhar-se ao longo de duas possíveis orientações (paralela ou anti-paralela). À temperatura ambiente, o número de *spins* no nível energético mais baixo ($m=1/2$), N^+ , ultrapassa ligeiramente o número de *spins* no nível energético mais elevado ($m=-1/2$), N^- . Segundo a estatística de Boltzmann, nas condições de equilíbrio térmico, podemos descrever a ocupação dos estados energéticos:

$$\frac{N^-}{N^+} = e^{-\hbar\nu/kT}, \quad (\text{equação 1.4})$$

com k a constante de Boltzmann ($k = 1,3805 \times 10^{-23}$ J/Kelvin) e T a temperatura (em Kelvin). Conclui-se portanto que o estado quântico que corresponde a um nível de energia mais baixo tem uma população de *spins* ligeiramente superior que aquela correspondente ao nível de energia mais alto. Como a diferença de energia entre os estados *spin* é muito menor que kT , pode-se linearizar a equação anterior e mostrar que a diferença de população de *spins* entre os dois níveis de energia é proporcional à intensidade do campo magnético aplicado (B_0) e inversamente proporcional à temperatura do sistema. Com a diminuição da temperatura do sistema a razão N^-/N^+ diminui, enquanto que um aumento da temperatura aproxima a razão N^-/N^+ da unidade.

B_0 normalmente é da ordem dos 1,5 a 3 Tesla, no entanto começam a aparecer sistemas de RMN de 7 ou mais Tesla. Note-se que 1 Tesla (T) equivale a 10 000 Gauss. O campo magnético terrestre é de aproximadamente 0,5 Gauss. Ao aplicar um campo de 3T equivale a 30 000 vezes o campo terrestre.

2.3. Magnetização

A soma vectorial do conjunto de *spins*, dos momentos magnéticos nucleares individuais, que contém uma amostra denomina-se magnetização efectiva, ou magnetização macroscópica, M . O vector magnetização pode ser decomposto em duas componentes ortogonais: uma componente longitudinal (ou componente z) e uma componente transversal (no plano xy).

Quando se aplica um campo magnético estático externo, B_0 , o vector M vai precessar-se em torno de B_0 . Tal corresponde à rotação da componente transversal do vector M , ao longo do eixo longitudinal. (ver figura 4)

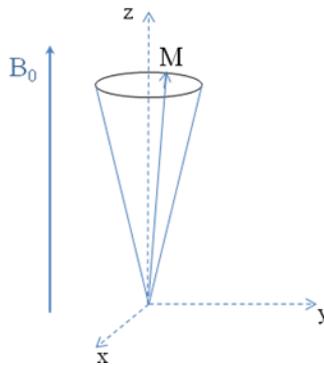


Figura 4: Precessão do vector magnetização, M , em torno de B_0 .

De notar que, em equilíbrio, o vector magnetização tem o mesmo sentido que o campo B_0 , devido ao ligeiro excesso de *spins* no estado de menor energia (paralelo) comparativamente ao estado de menor energia (anti-paralelo). Portanto a magnetização efectiva, possui uma componente longitudinal positiva alinhada com B_0 . Quando se atinge o equilíbrio, os *spins*, que compõem o vector magnetização, não se encontram todos em fase, no entanto, o somatório de todas as magnetizações transversais de cada *spin* resulta numa magnetização macroscópica transversal nula. Nestas condições o vector da magnetização efectiva denomina-se magnetização de equilíbrio, M_0 ².

² de notar que neste caso, $M_z=M_0$; $M_{xy}=0$

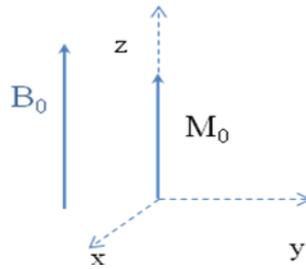


Figura 5: Esquema da magnetização de equilíbrio, M_0

2.4. Excitação

Se ao sistema anterior for adicionada uma bobine emissora e receptora, quando é aplicado um campo magnético estático (B_0) externo ao sistema, não se verifica nenhum sinal na bobine (pois o sistema está em equilíbrio, nada é alterado em função do tempo e por M_0 ser mais fraco em magnitude que B_0). No entanto, se for aplicado um campo magnético, transversal a B_0 e que oscile à frequência de *Larmour* dos *spins* (B_1) (ou seja se for aplicado um pulso a radiofrequência) ocorre o fenómeno de ressonância (há transferência de energia entre os dois sistemas) e já será registado um sinal na bobine receptora. Ao aplicar este campo é fornecida aos átomos que compõem o sistema energia suficiente para que eles deixem de estar em equilíbrio e se desloquem para um nível superior de energia. De notar que átomos são quantizados e só aceitam determinados valores de energia, valores esses fornecidos pela equação de *Larmour*.

É, então, aplicada uma corrente RF oscilante na bobine, que cria na amostra um campo magnético oscilante B_1 , perpendicular a B_0 . O campo B_1 é geralmente bastante inferior em termos de magnitude que B_0 . O campo magnético efectivo balança-se para frente e para trás e a magnetização precessa-se à sua volta em sincronia. Com cada rotação de precessão M_0 afasta-se de B_0 criando uma espiral. Após um determinado intervalo de tempo desliga-se o pulso RF e M_0 continua a precessar-se à volta de B_0 . O objectivo do pulso RF é fazer com que o vector de magnetização deixe de estar em equilíbrio, vai “derrubar” M_0 um determinado ângulo, α , chamado *flip angle*. Tais impulsos são normalmente descritos pelo *flip angle* que produzem (90° , 180° , etc.). Pode-se aumentar o *flip angle* aumentando a amplitude de B_1 ou aumentando a duração do impulso RF.

Se a frequência de oscilação de B_1 for diferente da de precessão (ν_0), pouco acontece a M_0 , à exceção de um pequeno balanço em torno de B_0 .

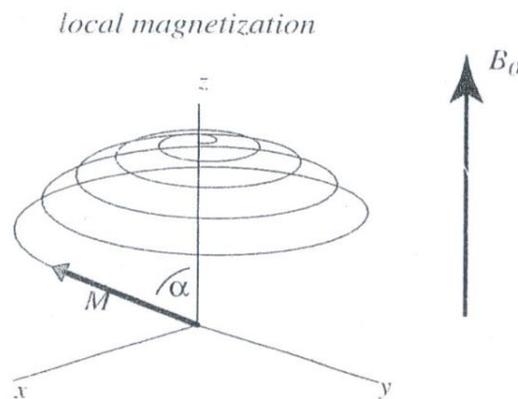


Figura 6: Processo de excitação através da aplicação de um pulso a radiofrequência: comportamento do vector magnetização durante a aplicação de um pulso RF; α é o *flip angle* [6].

Quando se aplica ao sistema um pulso RF de 90° (pulso que provoca um *flip angle* de 90°), a magnetização efectiva decai de tal modo que fica com a componente longitudinal nula e a componente transversal positiva.

Ao desligar o pulso RF a magnetização transversal decai, é recuperada a magnetização longitudinal e os núcleos emitem a energia absorvida durante a excitação. A bobine colocada no plano transversal recebe o sinal devido às variações da componente transversal do vector magnetização. Este sinal oscila à frequência de ressonância.

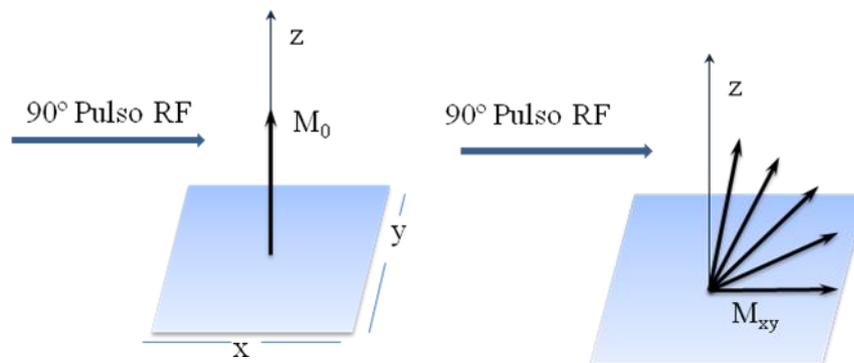


Figura 7: Comportamento do vector magnetização após a aplicação de um pulso RF de 90° .

2.5. Relaxação

Quando o pulso a radiofrequência (B_1) é desligado, o vector magnetização precessa-se em torno do campo magnético estático principal (B_0) (em torno de z) à frequência de *Larmour*. Este campo vai induzir uma corrente na bobine, criando um sinal RMN capaz de ser medido. Este sinal detectado é chamado *Free induction decay* (FID). *Free* refere-se à precessão livre dos núcleos; *induction* é o processo electromagnético pelo qual um campo magnético em mudança induz corrente na bobine, e *decay* descreve o facto do sinal ser transitório. O sinal decai porque a componente de precessão da magnetização (M_{xy}) também decai. (ver figura 8)

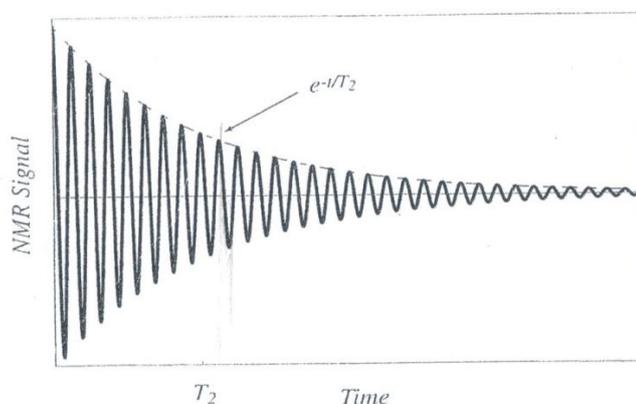


Figura 8: Sinal FID obtido com a aplicação de um campo magnético B_1 homogéneo [6].

Depois de desligado o pulso de RF, o vector magnetização volta ao estado de equilíbrio original, M_0 . Este processo é denominado relaxação.

O processo de relaxação combina dois mecanismos diferentes: a relaxação longitudinal, que corresponde à recuperação da magnetização longitudinal e a relaxação transversal que corresponde ao decaimento da magnetização transversal.

O processo de relaxação longitudinal, ou relaxação *spin-rede* é caracterizado pela constante de tempo T_1 . Após ter sido desligado o pulso RF os *spins* tendem a regressar ao seu estado de equilíbrio inicial (estado de menor energia), no entanto tal só é possível através da libertação de energia para o meio envolvente. T_1 é a constante de tempo que descreve como a magnetização longitudinal, M_z , retorna ao seu estado de equilíbrio, M_0 . A equação que governa este comportamento como função do tempo, t , após a sua alteração é:

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (\text{equação 1.5})$$

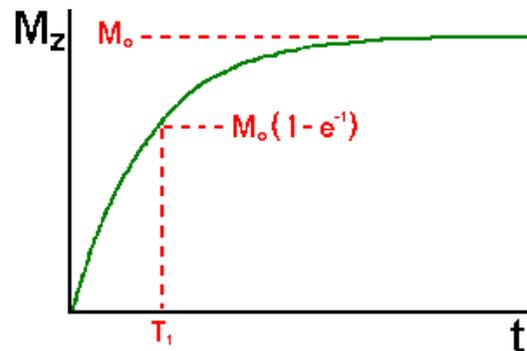


Figura 9: Tempo de relaxação longitudinal [24].

T_1 é o tempo que a magnetização longitudinal demora a recuperar 63% do seu valor máximo.

O processo de relaxação transversal, ou relaxação *spin-spin* é caracterizado pela constante de tempo T_2 e é assim denominado devido à associação entre *spins*, pois reflecte a troca de energia entre eles. Isto porque, no processo de relaxação as frequências de precessão de cada *spin* vão ser ligeiramente diferentes, os *spins* ficam desfasados. Tal deve-se, por um lado, ao facto do campo magnético estático imposto, B_1 , não ser perfeitamente uniforme (heterogeneidades do campo magnético), por outro lado, o próprio meio onde os *spins* estão inseridos apresenta campos magnéticos locais de baixa intensidade gerados pela presença de outros *spins*. Por este motivo os *spins* deixam de estar em fase, a magnetização no plano xy vai ficando com menor amplitude, o que corresponde a um decaimento do sinal medido (FID) (ver figura 9). Este decaimento do sinal medido é exponencial e caracteriza-se por uma constante de tempo T_2^* . Esta constante é definida como o tempo necessário para que o sinal (magnetização transversal) decaia para 37% do seu valor máximo (atingido com a aplicação do impulso RF).

Note-se que o sinal medido, FID, não é mais do que a componente transversal da magnetização, M_{xy} , à qual se acede através de uma bobine colocada segundo um dos eixos (x ou y). Se for aplicado um campo magnético estático B_1 homogéneo, o sinal FID (sinal RMN obtido) depende apenas da constante de tempo T_2 (ver figura 9). Se for aplicado um campo magnético estático B_1 que não seja homogéneo, então, o sinal FID

já irá depender da constante de tempo T_2^* , e como tal, irá decair muito mais rapidamente que o anterior.

O tempo de relaxação T_2 , é a constante de tempo que descreve o regresso ao equilíbrio da magnetização transversal, M_{xy} . O decaimento da magnetização transversal é descrito pela uma função exponencial:

$$M_{xy} = M_{xy0} e^{-t/T_2} \quad (\text{equação 1.6})$$

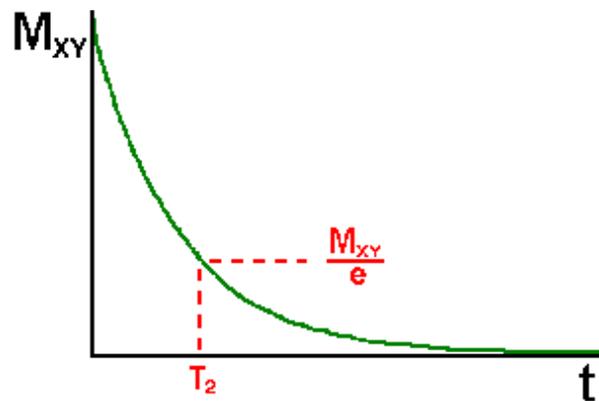


Figura 10: Tempo de relaxação transversal [24].

De notar que T_2 é sempre menor ou igual que T_1 . A magnetização efectiva no plano xy tende para zero, enquanto que a magnetização longitudinal cresce até atingir o valor M_0 , ao longo de z .

Na tabela 2 podem-se observar os valores de T_1 e T_2 para diferentes tecidos. Esta é uma característica de relevo na determinação dos contrastes das imagens obtidas.

Tabela 2: Tempos de relaxação T_1 e T_2 para diferentes tecidos.

Tecido	T_1(ms)	T_2(ms)
LCR	800 - 20 000	110 - 2 000
Matéria Branca	760 - 1 080	61 - 100
Matéria Cinzenta	1090 - 2 150	61 - 109
Meninges	500 - 2 200	50 - 165
Músculo	950 - 1 820	20 - 67
Gordura	200 - 750	53 - 94

O T_2^* tem em consideração a relaxação *spin-spin* específica do tecido (interacções *random* entre os *spins*), responsável pelo decaimento T_2 , bem como as heterogeneidades estáticas no campo magnético que aceleram o desfaseamento dos *spins* (equação 1.7).

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2 \text{ heterog.}}} \quad (\text{equação 1.7})$$

Apesar de ambos terem um decaimento exponencial, T_2^* é sempre menor que T_2 .

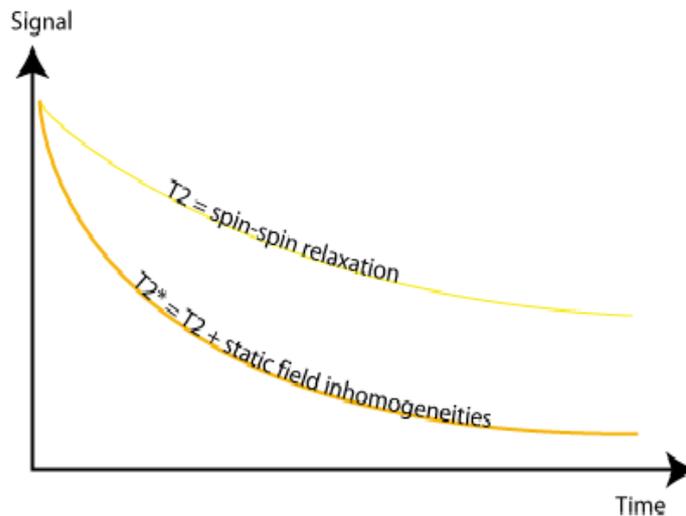


Figura 11: Comparação $T_2 - T_2^*$ [23].

2.6. Sequências de pulsos básicas utilizadas em imagem

Nestas sequências é avaliado e interpretado o comportamento de um pequeno volume de tecido, após a aplicação de diferentes pulsos e, conseqüentemente interpretado o sinal recebido, pois a intensidade de cada pixel na imagem de RMN é directamente proporcional ao seu sinal de RMN local. As imagens de RMN reflectem a magnetização transversal local no instante em que os dados foram adquiridos.

O sinal de RM depende de várias propriedades intrínsecas ao próprio tecido, como a densidade protónica ou tempos de relaxação, bem como de outros parâmetros usados durante a sequência de pulsos.

O poder e a flexibilidade da MRI deve-se ao facto de ser possível a aplicação de variadíssimos pulsos, de acordo com a imagem que se pretende. Ajustando os

parâmetros das sequências utilizadas, podem-se obter resultados bastante interessantes no contraste da imagem final.

Note-se que antes da aplicação do primeiro pulso de excitação não existe magnetização transversa, o vector magnetização encontra-se no estado de equilíbrio, M_0 .

2.6.1. *Spin Echo* (SE)

A sequência *Spin Echo* é das sequências mais simples usadas em imagiologia por RM; baseia-se essencialmente na repetição dos impulsos RF de 90° e 180° .

A sequência *Spin Echo* tem dois parâmetros principais o *echo time* e o tempo de repetição. O *echo time* (TE) é o tempo entre o pulso RF de 90° e a recepção do sinal, que corresponde ao máximo do *echo*. O pulso RF de 180° é aplicado no instante TE/2. O tempo de repetição (TR), é o tempo entre dois pulsos excitatórios (tempo entre dois impulsos RF de 90°) (ver figura 12).

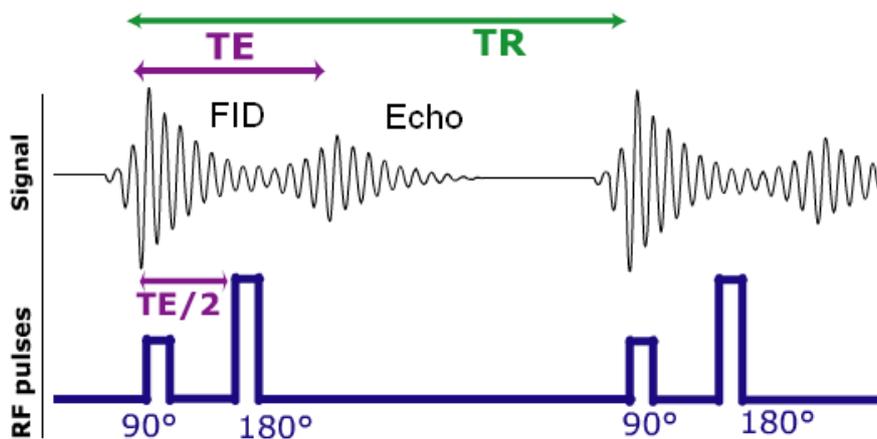


Figura 12: Esquema relativo à sequência *Spin Echo* [23].

De notar que, no início do processo de excitação, quando é aplicado um pulso de 90° , os *spins* estão em fase (rodam todos à mesma velocidade). No entanto, no processo de relaxação, os *spins* deixam de estar em fase, ou seja, uns rodam mais rapidamente que outros (durante um tempo definido como TE/2) e a magnetização transversal diminui. Mas se for aplicado um impulso RF de 180° os *spins* voltam a estar em fase no instante TE após o pulso RF de 90° (a magnetização transversal reaparece) e já se pode dar início ao processo e relaxação sem que haja uma grande perda de sinal.

Nas sequências normais de SE o TR ronda os 1000 a 3000 ms. O TR é o tempo permitido para a recuperação da magnetização longitudinal (relaxamento T_1). Quanto maior o TR, mais completa será a recuperação da magnetização longitudinal, pois se o TR é muito longo, (ex: 20 s) o sinal gerado pelo segundo pulso RF é igual em magnitude ao gerado pelo primeiro pulso RF. Se o TR for curto, o sinal gerado pelo segundo pulso RF torna-se fraco, nem todos os tecidos são capazes de recuperar e o contraste da imagem tornar-se-á mais dependente do processo de relaxamento T_1 .

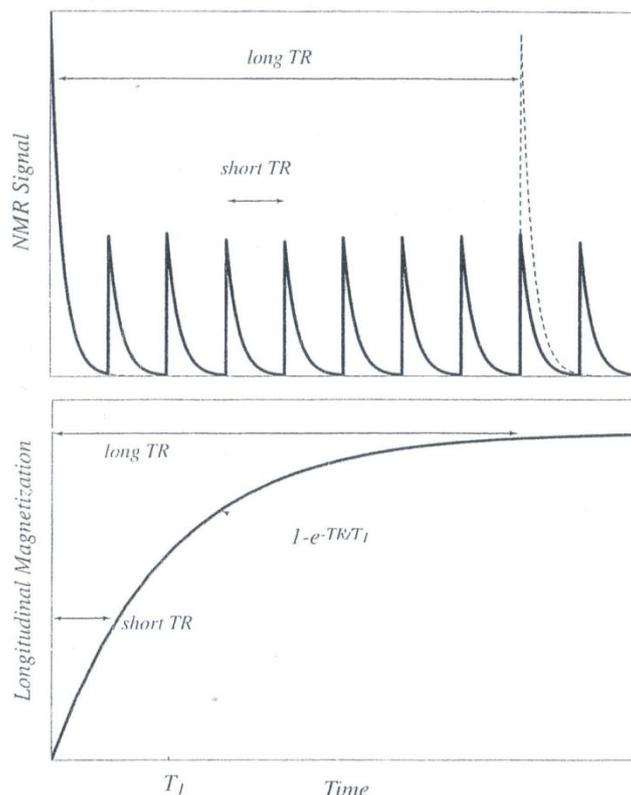


Figura 13: Efeito do tempo de repetição [6].

Para gerar um segundo sinal de amplitude total (elevada) é necessário um tempo de recuperação/restabelecimento de alguns segundos (mais longo que T_1) para permitir que os *spins* voltem ao estado de equilíbrio. O processo de restabelecimento também é exponencial, descrito pela constante de tempo T_1 . Este tempo de relaxação também varia consoante os tecidos, pois num campo magnético de 1,5 T a matéria cinzenta apresenta um $T_1 \approx 900$ ms, a matéria branca $T_1 \approx 700$ ms e o líquido cefalorraquidiano (LCR) $T_1 \approx 4000$ ms. Se o tempo de repetição é curto (ex: 600 ms) o sinal da matéria branca irá recuperar mais completamente que o do LCR, então, na imagem, a matéria branca irá aparecer clara e o LCR escuro. É descrita como uma imagem em T_1 .

O TE é o tempo entre o pulso de excitação a 90° e a aquisição do sinal *echo*. Normalmente está entre os 50 a 50 ms. O *echo* afecta a magnetização transversal e é o resultado do facto dos *spins* voltarem a estar em fase devido à aplicação do pulso RF de 180° no instante TE/2. O pulso RF de 180° acaba com o desfasamento dos *spins* devido às heterogeneidades do campo magnético estático de tal forma que o decaimento da magnetização transversa é dependente de T_2 em vez de ser dependente de T_2^* (ver figura 14).

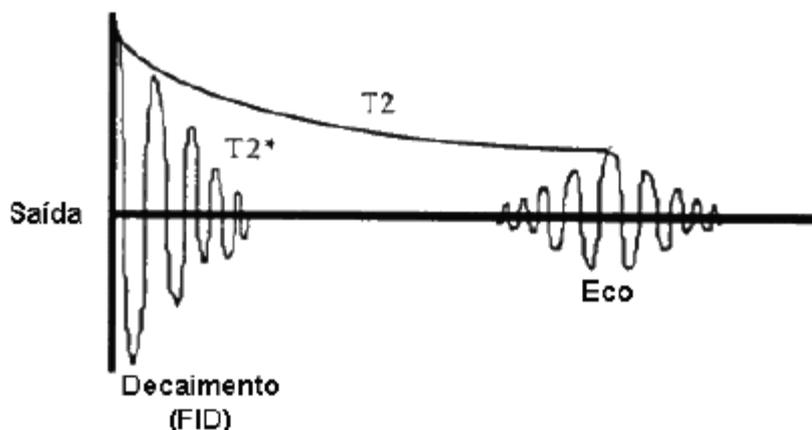


Figura 14: Esquema explicativo de como, através sequência *Spin Echo* é possível obter um sinal dependente apenas das interações entre *spins* (caracterizado pela constante de tempo T_2) não considerando as heterogeneidades do campo magnético estático [34].

As sequências SE são usadas para a aquisição de imagens anatómicas e servem de referência para o sinal dos tecidos e contraste de imagem. A sua grande desvantagem é o longo tempo de aquisição de imagem.

2.6.2. *Inversion Recovery (IR)*

Dá-se início a esta sequência com a aplicação de um pulso RF de 180° , denominado pulso de inversão, e que pode ser visto como um pulso preparatório, que afecta a magnetização longitudinal. Após a aplicação do pulso, o vector magnetização, M , passa a estar na direcção negativa de z , ou seja, verifica-se uma inversão do vector magnetização (de z^+ passa para z^-). Este impulso irá realçar o tempo de relaxação T_1 dos tecidos. Neste ponto não há magnetização transversal.

Após a aplicação do pulso, o vector de magnetização irá começar a recuperar para a sua posição inicial (M_0 , magnetização de equilíbrio). No entanto, após um determinado intervalo de tempo T_I , denominado tempo de inversão (*inversion time*), aplica-se um pulso de 90° . Este segundo pulso levará a magnetização transversal (qualquer que ela seja) para o plano transversal. O sinal resultante irá reflectir a amplitude da recuperação do vector M durante o tempo T_I .



Figura 15: Esquema de uma sequência IR [23].

Se T_I foi muito superior a T_1 , a magnetização longitudinal recupera totalmente e consequentemente o pulso de 180° aplicado inicialmente não terá qualquer efeito no sinal resultante. No entanto, se T_I for da ordem de T_1 , a recuperação é incompleta e o sinal resultante é fortemente afectado por T_1 , ou seja a imagem resultante terá um contraste em T_1 muito acentuado. Neste caso, o peso de T_1 será maior do que numa imagem de contraste em T_1 resultante da aplicação de sequências de *spin echo*, pois o vector magnetização é obrigado a recuperar desde a posição $-M$ até M_0 , em vez de zero a M_0 como acontece na outra sequência.

Os parâmetros normalmente usados numa sequência de IR com contraste em T_1 são um T_I aproximadamente igual a T_1 e o TR muito maior que T_1 de modo que o sistema consiga recuperar totalmente antes da repetição da sequência, que começa com um novo pulso de inversão.

Como foi visto nestas duas sequências, SE e IR, o pulso RF de 180° pode ter várias aplicações distintas: pode ser um pulso *refocusing* na sequência SE e um pulso de inversão na IR. Em ambos os casos, é o mesmo pulso, no entanto, na primeira estamos mais preocupados com o efeito na magnetização transversal e, na segunda, o efeito na magnetização longitudinal.

2.6.3. Gradient echo

Este tipo de sequência consiste na aplicação de um único pulso RF com um *flip angle* menor que 90°. Consequentemente, a magnetização transversal é menor, bem como o tempo de recuperação da magnetização longitudinal o que implica um tempo de aquisição do sinal de RMN menor. Este tipo de sequência permite uma rápida aquisição de imagens.

2.7. Contraste da imagem

Só através de contraste é possível distinguir tecidos próximos. O contraste é devido a diferenças no sinal de RM, que por sua vez está directamente relacionado com as propriedades de relaxação dos tecidos, como já foi visto anteriormente. Os três principais mecanismos de contraste em imagem por RMN são a densidade protónica, tempo de relaxação longitudinal T_1 e tempo de relaxação transversal T_2 . Todos estes factores são parâmetros intrínsecos ao tecido.

De um modo geral, os dois extremos de contraste em imagiologia por RM são a água e o tecido adiposo. Os tecidos com uma maior concentração de água (mais protões) possuem tempos de relaxação T_1 e T_2 mais longos. Na tabela 3 podemos observar que no cérebro, a matéria branca tem tempos de relaxação T_1 e T_2 mais curtos, em relação à matéria cinzenta e que como o LCR é abundante em água, possui tempos T_1 e T_2 muito longos.

Tabela 3: Tempos de relaxação T_1 e T_2 para diferentes tecidos quando aplicado um campo B_1 de 1,5 T.

Tecido	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Água	3000	3000
Matéria cinzenta	810	100
Matéria branca	680	90
Gordura	240	85
Gadolinio	Reduz os tempos T_1 e T_2	

Alterando os valores de TR e TE nas sequências de pulsos usadas em imagem é possível obter imagens com diferentes tipos de contraste. Este contraste pode ser determinado pelo T_1 , pelo T_2 ou pela densidade protónica e por isso denominam-se imagens em T_1 , em T_2 , ou em densidade protónica. Cada uma destas imagens vai mostrar diferentes

contrastes entre tecidos. Na figura 16 podemos observar as diferenças na imagem, do mesmo plano cerebral, quando o contraste é feito por densidade protónica, T_1 ou T_2 . Note-se que o osso aparece em todas as imagens a escuro (baixa densidade protónica); o líquido cefalorraquidiano é escuro na imagem em T_1 e branco na imagem em T_2 ; a mielina é branca nas imagens em T_1 e escura nas imagens em T_2 [10].

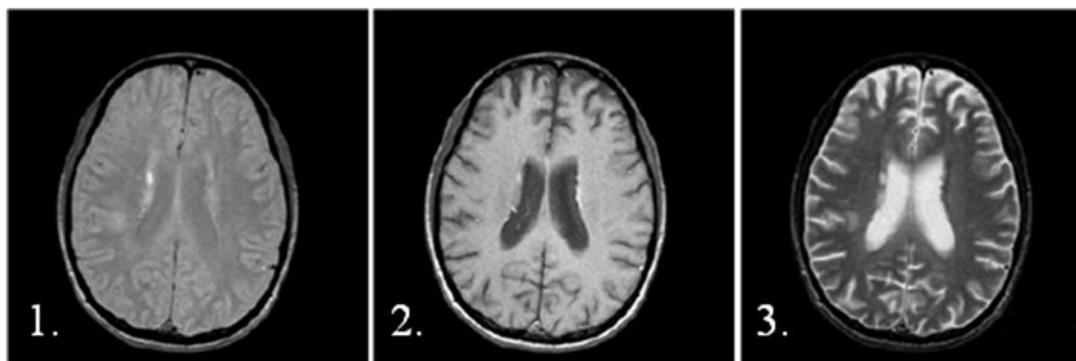


Figura 16: Comparação entre imagens de RMN obtidas através de contraste por densidade protónica (1.), T_1 (2.) e T_2 (3.) [34].

Um tecido com longos T_1 e T_2 (água, por exemplo) aparece escuro numa imagem em T_1 e claro numa imagem em T_2 . Por outro lado, um tecido que possua um T_1 curto e um T_2 longo (como a gordura) já terá um aspecto claro numa imagem em T_1 e um tom acinzentado numa imagem em T_2 .

Esta é uma das grandes vantagens nas imagens de RMN, comparativamente a outras técnicas de imagiologia, pois uma estrutura que pode não ser visível com determinado contraste pode tornar-se extremamente nítida alterando apenas o modo como a imagem é adquirida.

a) **Imagem em T_1 :**

T_1 define a velocidade de recuperação da magnetização Longitudinal. Após o tempo T_1 a magnetização longitudinal atingiu 63% do seu valor final.

A figura 17 mostra as curvas de recuperação da magnetização longitudinal para dois tecidos A e B, com diferentes tempos de relaxação T_1 .

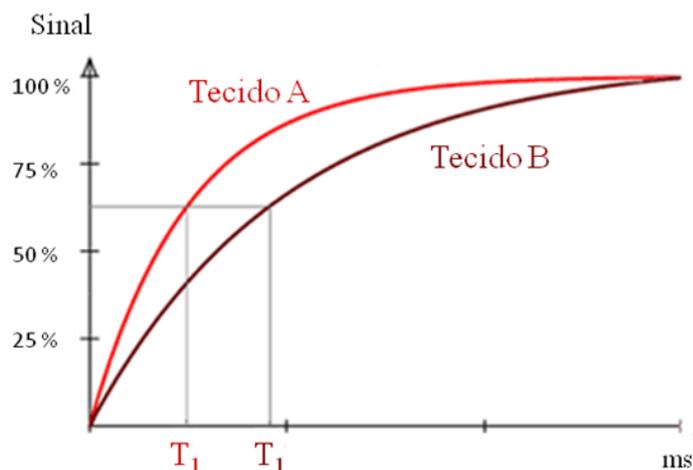


Figura 17: Recuperação da magnetização longitudinal (T_1) para dois tecidos distintos. De notar que o T_1 para o tecido B é mais longo que para o tecido A (adaptado[23]).

Quando se pretende separar dois tecidos a partir da diferença entre os seus tempo de relaxação T_1 deve-se utilizar TE e TR curtos. A imagem obtida diz-se uma imagem em T_1 . Como já foi referido anteriormente, se o TR é muito longo, a magnetização longitudinal de todos os tecidos é capaz de recuperar completamente antes da próxima excitação (relaxamento T_1 completo). Pelo contrário, se o TR é curto, o sinal do tecido e o contraste da imagem irão depender das características de T_1 dos tecidos, uma vez que nem todos os tecidos recuperam totalmente a sua magnetização transversal.

Na figura 17, o tecido B, por ter um T_1 superior, a magnetização longitudinal do tecido B irá recuperar menos que a magnetização do tecido A após uma excitação RF de 90° e portanto a amplitude da magnetização transversal do tecido A será maior após a excitação seguinte.

Este tipo de imagem possui um elevado tempo de aquisição; normalmente é usada em imagens anatómicas.

b) Imagem em T_2

T_2 define a velocidade de decaimento da magnetização transversal.

A figura 18 mostra as curvas de decaimento da magnetização transversal para dois tecidos A e B, com diferentes tempos de relaxação T_2 .

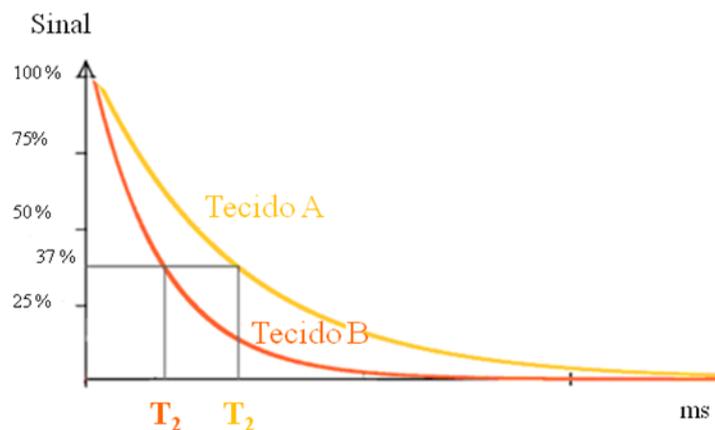


Figura 18: Decaimento da magnetização transversa para dois tecidos distintos. De notar que o tempo T_2 para o tecido B é mais curto que para o tecido A (adaptado[23]).

Quando se pretende separar dois tecidos a partir da diferença entre os seus tempo de relaxação T_2 deve-se utilizar TE e TR longos. A imagem obtida diz-se uma imagem em T_2 .

Para obter uma imagem em T_2 o TR deve ser longo, de tal modo que a magnetização longitudinal dos tecidos tem tempo de recuperar totalmente e o TE deve ser longo de modo que suceda o relaxamento T_2 . Considera-se um TR longo aproximadamente 2000 ms (ou mais) e um TE longo é cerca de 80 a 140 ms. Com parâmetros desta ordem os tecidos que possuem um longo T_2 irão ter um sinal mais forte comparativamente aos tecidos que possuem um T_2 curto.

Este tipo de imagem possui um elevado tempo de aquisição e é usado em imagens de líquidos (água) / fluidos (LCR, edema, RMN biliar). Não é muito usado para propósitos clínicos devido ao excessivo tempo de aquisição.

c) **Imagem em densidade protónica:**

Na presença de dois tecidos que possuam tempos de relaxação muito próximos, embora sejam caracterizados por densidade protónicas distintas, nesse caso deve-se utilizar um TE curto e um TR muito longo.

Se for usado um longo TR (maior que 2000 ms) e um curto TE (10-20 ms) o sinal do tecido não será muito dependente dos tempos de relaxamento T_1 e T_2 . Então o contraste da imagem é devido essencialmente à densidade protónica.

Este tipo de imagem possui um elevado tempo de aquisição e como tal não é muito usado para fins clínicos.

d) Agentes de contraste:

Mesmo apresentando uma enorme potencialidade relativamente ao contraste, a RMN permite ainda a utilização de agentes de contraste que melhoram a visibilidade de determinado tecido. Contam-se como agentes de contraste substâncias que, devido à sua susceptibilidade magnética, interfiram ao nível dos tempos de relaxação. No caso da RMN craniana, uma das substâncias mais utilizadas para este efeito é o Gadolínio. Esta substância possui a capacidade de reduzir ambos os tempos T_1 e T_2 , devido ao facto de apresentar electrões desemparelhados, resultando numa amplificação do sinal na imagem com contraste em T_1 e a redução de sinal numa imagem com contraste em T_2 . Esta é uma substância capaz de provocar alteração do tempo de relaxação *spin/spin* (T_1) devido à criação de campos magnéticos locais fortes.

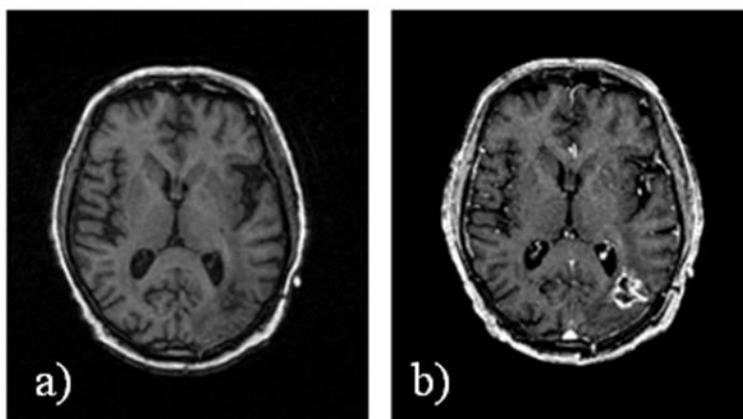


Figura 19: Comparação entre as imagens de RMN obtidas através de um cérebro com um glioma, utilizando: a) contraste em T_1 e b) contraste em T_1 com administração de Gadolínio. Nota-se que apenas com o agente de contraste o glioma se torna mais nítido [34].

2.8. Artefactos de Susceptibilidade

Os artefactos de susceptibilidade ocorrem próximo das junções entre ar e tecido, tais como os seios nasais, canais auditivos, etc., Uma vez que o ar tem uma susceptibilidade magnética diferente da cerebral. Os *spins* ficam desfasados tão rapidamente (rápido T_2^*) de tal modo que não se consegue medir o sinal (ver figura 20).

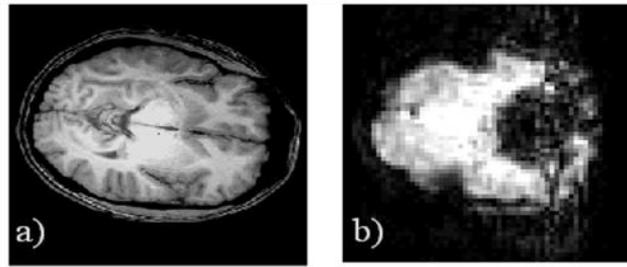


Figura 20: Artefactos de susceptibilidade. Na figura (a) pode-se observar uma imagem com contraste em T_1 , enquanto que na figura (b) uma imagem com contraste em T_2^* [27].

As variações de susceptibilidade podem ainda ser observadas em redor dos vasos sanguíneos onde a desoxi-hemoglobina afecta o T_2^* nos tecidos vizinhos.

2.9. Síntese

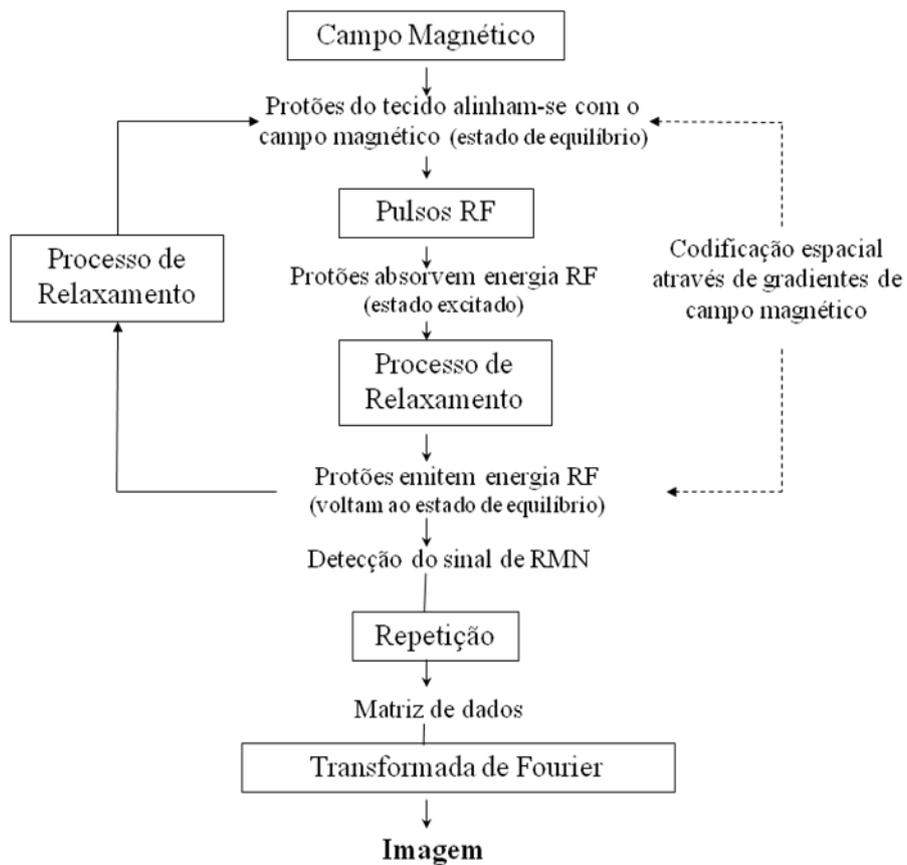


Figura 21: Esquema interpretativo do processo de formação e detecção de um sinal em RM (adaptado [9]).

III. Princípios de Formação de imagens por RM

Para criar uma imagem a partir de um processo físico, como a RMN, é necessária a codificação da informação espacial desse processo. Ou seja, dado o sinal da amostra, é necessária uma técnica que nos permita codificar a posição no corpo humano onde esse sinal foi gerado.

3.1. Gradientes de campo magnético

Em 1973 Lauterbur mostrou que se podem gerar diferentes projecções de um objecto com o intuito de reconstruir uma imagem, tal como sucede em tomografia computadorizada (TC), através da sua sobreposição do gradiente de campo linear sobre o campo estático principal. Neste caso, o termo gradiente designa a alteração dinâmica do campo magnético ao longo de uma dimensão particular, por exemplo, $G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x}$.

O gradiente do campo magnético é uma variação no campo magnético em relação a uma determinada posição.

Como foi visto anteriormente, a frequência de Larmor é proporcional ao campo magnético através da equação 1.3, $\nu = \gamma B_0$. Em RM a localização espacial do sinal baseia-se na relação fundamental, equação de *Larmor*. A codificação da posição dos elementos de volume, voxels, é possível aplicando gradientes de campo magnético:

$$G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x}, G_y = \frac{\partial B_z}{\partial y}, G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z}.$$

Ao aplicar os gradientes de campo magnético nas três direcções, a equação de *Larmor* fica:

$$\nu = \gamma(B_0 + G_x x + G_y y + G_z z); \quad (\text{equação 2.1})$$

o gradiente determina uma extensão das frequências de *Larmor*. Essas frequências podem fornecer a informação exacta da posição.

Num *scanner* de RM existem 3 bobines gradiente em conjunto com as bobines RF e com o magnete principal. Na figura seguinte pode-se ver um diagrama em blocos que esquematiza um *scanner* de RM, que mostra as localizações das bobines gradiente, bem

como a bobine de recepção/transmissão RF e o magnete, todos a envolver a amostra, neste caso, a cabeça do paciente.

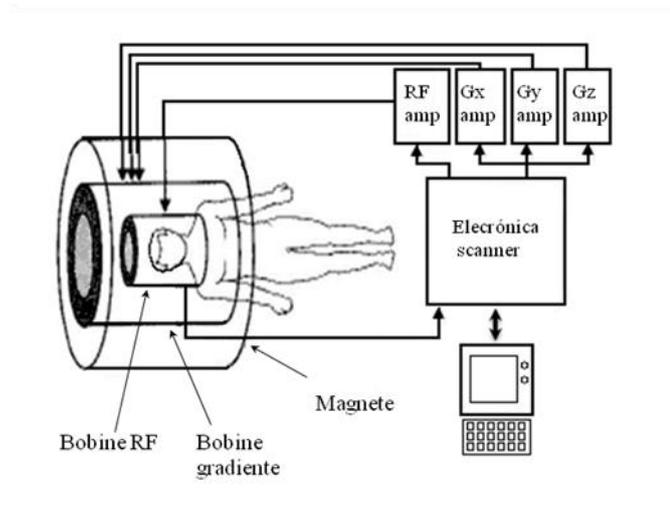


Figura 22: Diagrama de blocos de um *scanner* de RM. A electrónica do *scanner* produz sinais que são amplificados antes de serem enviados para as bobines de gradiente ou para as bobines RF. O sinal detectado é então digitalizado para processamento no computador (adaptado [28]).

Cada bobine de gradiente produz um campo magnético que varia linearmente ao longo de um determinado eixo. As três bobines de gradiente estão desenhadas para produzirem gradientes de campo ao longo das três direcções ortogonais (x, y e z).

Os gradientes fazem com que o campo magnético varie linearmente com a distância ao centro do magnete. Eles são aplicados num determinado intervalo de tempo e direcção específicos. Aumentando a distância aumenta a intensidade do campo magnético.

Para a codificação da informação espacial existem alguns elementos básicos nas sequências de MRI, isto é, elementos para a selecção da fatia (*slice selection gradient*) (G_z), para a codificação da frequência (*frequency encoding gradient*) (G_x) e para codificação de fase (*phase encoding gradient*) (G_y).

3.2. *Slice Selection*

O primeiro passo na localização espacial é denominado *Slice selection* (selecção de fatias). Um gradiente de campo magnético é aplicado perpendicularmente ao plano que possui a fatia desejada (*slice-selection gradient*) (G_z). Como o campo magnético varia linearmente na direcção do gradiente, todos os planos perpendiculares à direcção do gradiente possuem diferentes frequências de precessão. Então, aplica-se um pulso RF, à frequência de ressonância dos *spins*, no plano que possui a fatia desejada fazendo com que só os prótons pertencentes a essa fatia fiquem excitados. Uma vez que uma fatia foi selectivamente excitada, os prótons desta fatia devem estar localizados nesse plano. De seguida será explicado de que modo os gradientes de campo magnético aplicados nas direcções x e y permitem a codificação da informação espacial no plano da fatia.

3.3. *Phase encoding*

O segundo passo na localização espacial é o *phase encoding* (codificação de fase). É aplicado um gradiente de campo magnético por um curto intervalo de tempo na direcção de y (G_y). Como a alteração na frequência é muito breve, o gradiente ao ser desligado irá causar uma alteração de fase proporcional à distância. Os prótons da mesma linha da fatia possuem a mesma fase. Os prótons na mesma coluna da fatia possuem fases diferentes.

A localização espacial na direcção do *phase encoding* requer muitos passos. Como será visto mais à frente, numa sequência padrão *spin-echo*, o número de passos do *phase encoding* é igual ao número de linhas da matriz. Cada passo é realizado com incremento na força do gradiente do *phase encoding*; isto é, começa-se com valores baixos de G_y e vai-se aumentando.

3.4. *Frequency encoding*

O último passo na localização espacial é o *frequency encoding* (codificação de frequência). É aplicado um gradiente de campo magnético na direcção perpendicular à direcção do *phase encoding*, ou seja é aplicado na direcção de x (G_x). A frequência de precessão das colunas dos *spins* nucleares varia na direcção de G_x e aumenta com o aumento da força do gradiente. Este gradiente é aplicado durante a aquisição dos dados.

O sinal de RN é uma mistura de todas estas alterações de frequência e de fase necessárias para a localização espacial. A imagem será posteriormente reconstruída, a partir destes dados, através da Transformada de Fourier inversa 2D.

De modo a possibilitar uma compreensão do modo de aquisição de imagens em RM a figura seguinte mostra um diagrama típico da sequência de pulso *spin-echo*.

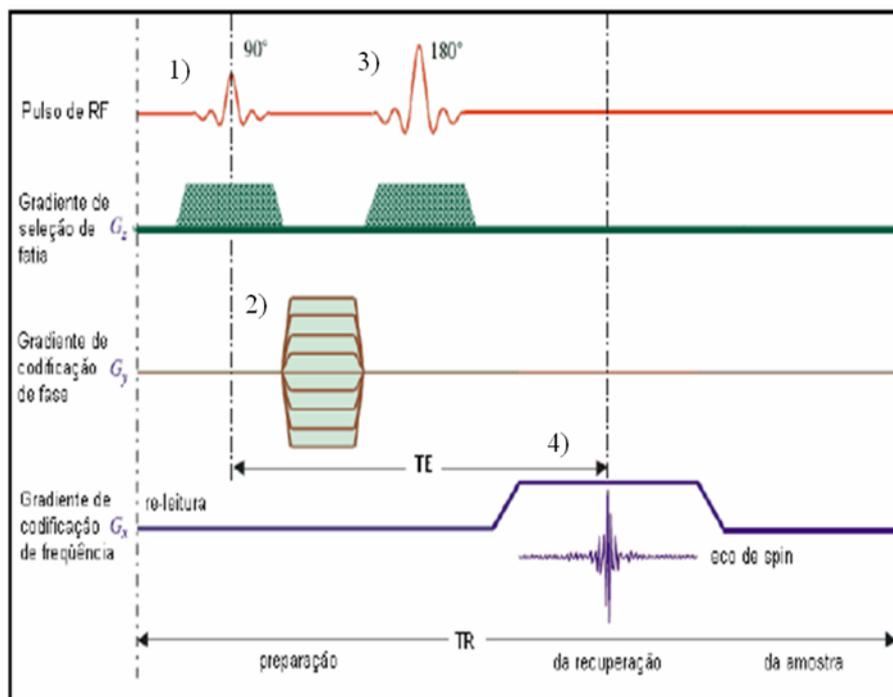


Figura 23: Diagrama que representa a combinação dos diferentes passos da localização espacial, sequência *spin-echo* de aquisição de uma imagem de RM [29].

A sequência de pulsos é composta por três fases distintas: preparação da magnetização transversal; recolha dos dados e recuperação total da magnetização longitudinal antes do início da próxima repetição.

De acordo com a figura 23, em 1) é aplicado o gradiente de *slice selection*, G_z , durante um pulso de RF de 90° . Assim que este termina é aplicado o gradiente de codificação de fase (G_y), 2). No instante 3) é aplicado um segundo pulso a RF, agora de 180° , combinado com um segundo gradiente *slice selection*. Em 4) é aplicado um gradiente *frequency encoding* (G_x), ao mesmo tempo que o sinal *echo spin* é recebido. Na repetição seguinte o processo será idêntico, só é alterada a amplitude do gradiente de codificação de fase, G_y .

O sinal obtido é posteriormente convertido de analógico para digital e é registado numa matriz de dados chamada espaço-K. O espaço-K é equivalente ao plano de Fourier. É necessária a Transformada de Fourier inversa 2D de modo a passar os dados do espaço-K para a imagem final.

3.5. Imagem Fourier

De modo a avaliar a imagem Fourier é necessário entender o conceito da transformada de Fourier. A transformada de Fourier (FT) de um sinal é um procedimento matemático que decompõe um sinal num somatório de ondas sinusoidais de diferentes frequências, fases e amplitudes. A transformada de Fourier é uma técnica matemática que permite converter uma função no domínio do tempo para uma função no domínio das frequências e vice-versa. Conhecendo a frequência, amplitude e fase de cada onda sinusoidal é possível reconstruir o sinal (aplicação da Transformada de Fourier inversa (FT^{-1})). Mesmo que o sinal detectado seja muito complexo, a transformada de Fourier será sempre capaz de o decompor nas suas componentes de frequência a partir das quais se pode reconstruir um sinal muito idêntico ao original.

A figura 24 mostra um sinal a uma dimensão (a) e a respectiva TF desse sinal (b). A informação contida em ambos os gráficos é idêntica, no entanto em (a) observa-se o perfil do objecto, enquanto que em (b) representam-se os respectivos coeficientes de Fourier. Na figura 24 pode ainda ser observada uma imagem bidimensional (c) juntamente com os seus coeficientes de Fourier 2D (d).

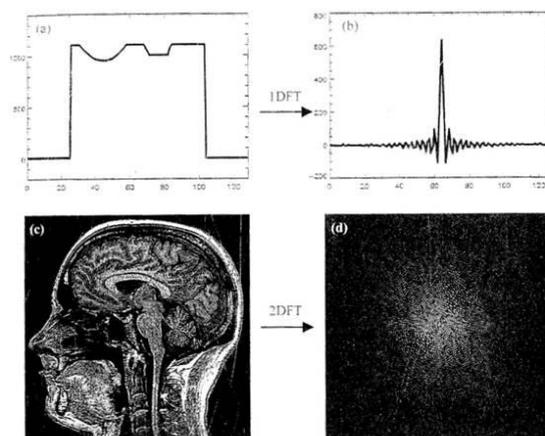


Figura 24: Aplicação da transformada de Fourier a uma e a duas dimensões [28].

O conceito de imagem de Fourier pode não ser muito intuitivo, mas enquadra-se bastante bem nos dados de RMN e permite métodos mais eficientes de aquisição de imagem.

O objectivo da imagem de Fourier é então medir os coeficientes de Fourier de tal modo que possa ser reconstruída uma imagem a partir deles. No caso de uma imagem 2D, requer um *array* N x M de coeficientes de Fourier (em que N x M é o tamanho da matriz da imagem desejada). Só quando se conhece totalmente a matriz 2D dos coeficientes de Fourier é possível a reconstrução de uma imagem.

3.6. Espaço-K

É através do uso de determinados gradientes de campo magnético juntamente com pulsos de excitação RF que se determinam os coeficientes de Fourier. Em seguida serão apresentados os princípios base do processo.

Se considerarmos a equação de Larmour para a frequência de um elemento de volume da amostra, localizado na posição (x,y), tendo em conta que o ponto z foi determinado posteriormente (através da codificação *slice selection*), vem:

$$\nu(x,y) = \gamma B_0 + \gamma G_x x + \gamma G_y y \quad (\text{equação 2.2})$$

Assim, devido à excitação com um pulso RF, o vector de magnetização inicia o seu movimento em relação ao eixo dos x, sendo a fase dada por:

$$\varphi(x,y,t) = 2\pi \nu(x,y)t, \quad (\text{equação 2.3})$$

com t o tempo após a excitação.

A contribuição do sinal que chega à bobine receptora através do elemento de volume em precessão é um vector cuja magnitude é igual ao número da densidade de *spins* na posição (x,y) multiplicado pelo tamanho desse pixel elementar dx dy e cuja fase é igual a $\varphi(x,y,t)$. A contribuição para o sinal a partir da posição (x,y) pode então ser escrita como:

$$dS(x,y,t) = \rho(x,y) \{ \cos[2\pi(\gamma B_0 + \gamma G_x x + \gamma G_y y)t] + i \text{ seno}[2\pi(\gamma B_0 + \gamma G_x x + \gamma G_y y)t] \} dx dy \quad (\text{equação 2.4})$$

em que $\rho(x,y)$ é o número da densidade de *spins* na localização (x,y) e $dS(x,y)$ é a contribuição desses *spins* para o sinal. Note-se que a equação anterior (equação 2.4) possui uma parte real (o termo co-seno) e uma parte imaginária (o termo em seno), isto é, o termo em co-seno corresponde à contribuição ao longo do eixo x e o termo seno é a contribuição ao longo do eixo y. No entanto, a equação anterior não tem em conta a “desmodulação” executada pelo *scanner* durante a recepção do sinal. A contribuição do campo magnético estático, B_0 , pode ser ignorada. O sinal que realmente o *scanner* armazena é então dado por:

$$S(t) = \iint \rho(x,y) \{ \cos[2\pi(\gamma G_x x + \gamma G_y y)t] + i \text{ seno}[2\pi(\gamma G_x x + \gamma G_y y)t] \} dx dy, \quad (\text{equação 2.5})$$

no qual é necessário integrar (somar) a contribuição do sinal de todos os pontos no plano (x,y) de modo a obter o sinal total, $S(t)$.

Neste ponto serão introduzidas duas definições que irão simplificar a equação mas não a alteram matematicamente; são elas os termos do espaço-K. Para um gradiente constante, estes termos são dados por:

$$k_x(t) = 2\pi\gamma G_x t \quad \text{e} \quad k_y(t) = 2\pi\gamma G_y t \quad (\text{equações 2.6 e 2.7})$$

Assim, substituindo na equação 2.5, vem:

$$S(t) = \iint \rho(x,y) \{ \cos(k_x x + k_y y) + i \text{ seno}(k_x x + k_y y) \} dx dy \quad (\text{equação 2.8})$$

Pode-se considerar a equação anterior como equação de Fourier, sendo o sinal, S , e a densidade de *spin*, ρ , os pares de Fourier. Esta equação também revela o propósito da medição dos coeficientes de Fourier da imagem ser tão natural numa sequência de pulso em imagiologia por RMN.

De facto, o sinal S , expresso pela equação 2.8 pode ser visto como os coeficientes de Fourier da densidade de *spin*, ρ . E o mapa de $\rho(x,y)$ é precisamente o que se pretende determinar.

Finamente, o par de equações de Fourier relacionadas com o sinal S de RMN e a densidade de *spin* ρ é dado:

$$S(k_x, k_y) = \iint \rho(x,y) \{ \cos(k_x x + k_y y) + i \text{ seno}(k_x x + k_y y) \} dx dy; \quad (\text{equação 2.9})$$

$$\rho(x,y) = \iint S(k_x,k_y) \{ \cos(k_x x + k_y y) - i \text{ seno}(k_x x + k_y y) \} dx dy. \quad (\text{equação 2.10})$$

A partir deles deve ser claro que o sinal medido pode ser visto como os coeficientes de Fourier da densidade de *spin* e que a densidade de *spin* pode ser reconstruída a partir dos coeficientes de Fourier medidos através de uma simples transformada de Fourier.

Na figura 25 pode-se ver uma representação esquemática do par de equações de Fourier enunciadas anteriormente.

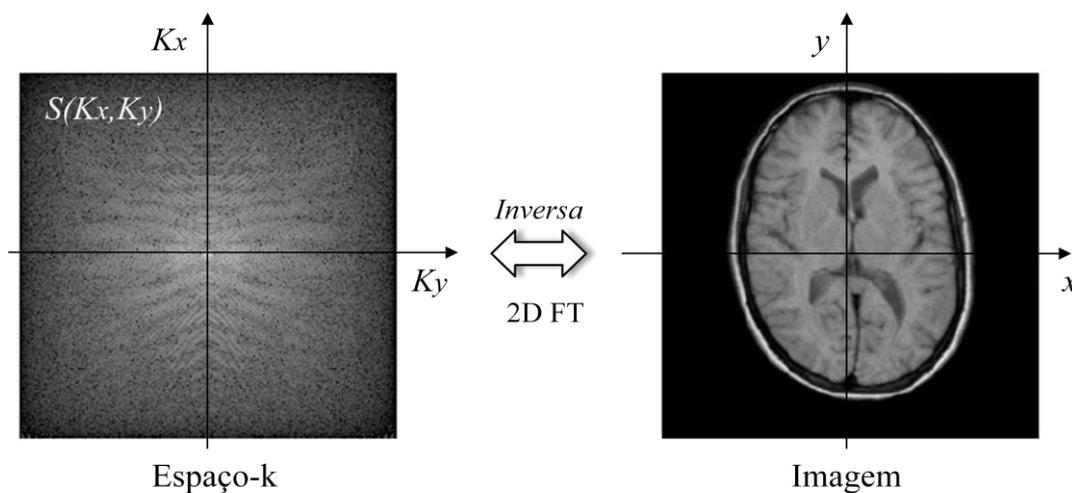


Figura 25: Representação esquemática do par de equações de Fourier. A figura à esquerda mostra o valor dos coeficientes de Fourier (s) da imagem como função das suas coordenadas k_x e k_y . Na figura da direita é apresentado o valor da densidade de *spin* ρ como função de x e y . A imagem da direita, facilmente reconhecível, pode ser gerada a partir do mapa dos coeficientes de Fourier (apresentados na figura da esquerda) através da transformada de Fourier inversa (adaptado [43][28]).

Assim, o objectivo da imagem de Fourier é recolher a informação necessária de modo a preencher a matriz $S(k_x, k_y)$. Após ter sido adquirida informação suficiente pode-se gerar uma imagem através da transformada de Fourier 2D inversa (TF^{-1}).

Usam-se determinadas sequências de pulso de modo a “navegar” pelas coordenadas (k_x, k_y) de tal modo que se consiga colectar o sinal em cada ponto no espaço-K. Como foi referido anteriormente modo como isto é feito é manipulando a magnitude e a duração dos gradientes de campo magnético.

A ideia de analisar determinadas seqüências de pulso RM no sentido de determinar como elas amostram os pontos no espaço-K mostrou ser bastante útil. Deste modo serão analisados dois exemplos distintos:

- A seqüência gradient-echo típica de FLASH (também conhecida por SPGR e T1FEE, dependendo do vendedor do *scanner*);
- A seqüência gradient echo EPI

É importante entender como estas seqüências se movimentam no espaço-K.

3.7. Sequência FLASH

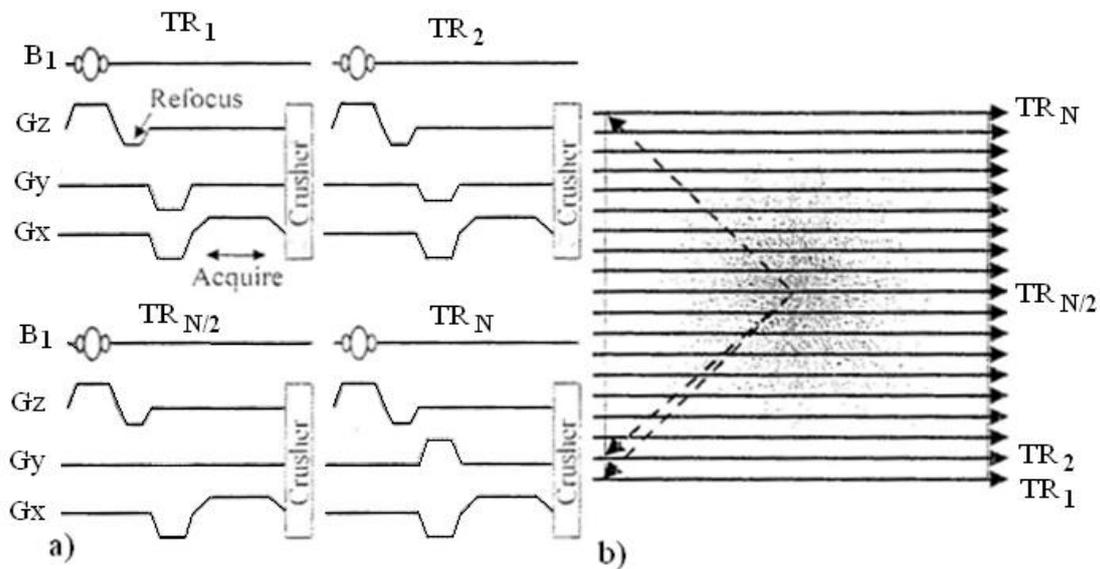


Figura 26: Sequência de pulsos FLASH (a) e representação/movimentação no espaço-K (b). [28]

Na figura 26 pode-se ver a seqüência de pulsos para a FLASH. A própria seqüência de pulsos é composta por vários percursos temporais (*time courses*), uma linha para cada percurso temporal. Ao topo está a *time course* para os pulsos excitatórios de radiofrequência que permitem a selecção da fatia simultaneamente com o gradiente de campo magnético *slice selection*, que neste caso é aplicado ao longo do eixo dos z. A combinação de um pulso RF com o gradiente de campo Gz permite que um plano z de *spins* seja excitado. Também é aplicado um gradiente *slice refocus*, necessário para que garantir que tanto os *spins* no topo da fatia como os da base regressam à fase nula após o *slice selection* (pois pode ocorrer algum desfasamento na direcção da fatia durante a

excitação RF). Assim, os dois *time courses* no topo da imagem de cada intervalo TR estão envolvidos na selecção da fatia desejada, após os quais deve ser executada a codificação espacial 2D da fatia escolhida. É neste ponto que se analisa a trajectória no espaço-K dos gradientes de campo G_x e G_y .

Existem quatro regras básicas que devem ser aplicadas ao avaliar a trajectória de uma sequência de pulso no espaço-K; são elas:

1. Imediatamente após o *slice selection*, a coordenada do espaço-K do sinal para a fatia escolhida é $k_x=k_y=0$.
2. A aplicação do gradiente G_x durante um intervalo de tempo t , move a coordenada do espaço-K ao longo da direcção k_x uma distância $2 \pi \gamma G_x t$. A aplicação do gradiente G_y durante um intervalo de tempo t , move a coordenada do espaço-K ao longo da direcção k_y uma distância $2 \pi \gamma G_y t$.
3. Se não forem aplicados gradientes G_x ou G_y então a coordenada do espaço-K permanece estacionária.
4. O efeito do pulso *spin echo* a 180° é fazer com que a coordenada do espaço-K regresse ao ponto $k_x=k_y=0$.

Deve-se ter em conta que a escolha do plano z para seleccionar a fatia e consequentemente as direcções dos gradientes x e y para a codificação espacial é arbitrária. Qualquer orientação com o apropriado gradiente de codificação espacial ortogonal pode ser usada. Usou-se o plano z como exemplo, bem como o G_x para representar a direcção de “leitura” no espaço-K e G_y para representar a direcção de codificação no espaço-K.

A aplicação destas regras à sequência de pulsos FLASH demonstra como se atravessa o espaço-K. Após a primeira *slice selection* durante a aquisição de TR_1 o sinal possui as coordenadas $(0,0)$ do espaço-K. São então aplicados gradientes G_x e G_y negativos (linhas a tracejado) durante um intervalo de tempo τ que desloca as coordenadas do espaço-K para o canto inferior esquerdo $(-k_x^{máx}, -k_y^{máx})$. Desliga-se o gradiente G_y e o gradiente G_x é alterado para valores positivos (linha contínua). Isto tem como consequência o transporte das coordenadas do espaço-K ao longo da base do espaço-K na direcção $+k_x$, preenchendo a primeira linha do espaço-K com dados relativos à

imagem. Durante o primeiro período TR (TR_1), é então adquirida, uma única linha de pontos do espaço-K ao longo da base do espaço-K. Qualquer magnetização transversal que permaneça é então desfasada (*crushed*) antes do próximo pulso excitatório a radiofrequência.

Durante o segundo período TR (TR_2) é adquirida a próxima linha no espaço-K, usando um gradiente Gy ligeiramente menos negativo que o anterior, durante o intervalo τ antes dos dados pontuais serem adquiridos. Durante cada período TR, é então registada a linha seguinte no espaço-K usando um gradiente Gy apropriado. Na figura 26 estão esquematizadas as formas de alguns gradientes para um número TR de períodos. TR_1 representa o primeiro passo de codificação de fase (valor de Gy mais negativo). TR_2 representa o passo seguinte de codificação de fase (valor ainda negativo, mas maior que o Gy anterior). $TR_{N/2}$ representa as formas das sequências temporais da linha central do espaço-K, ou seja, a linha que passa através do espaço-K quando Gy, e consequentemente ky, são zero.

O TR_n é o último período TR, quando é adquirida a última linha do espaço-K, a linha do topo. Somente quando todas as linhas do espaço-K forem amostradas é que se pode reconstruir uma imagem. De notar que para uma imagem de $N \times N$ pixels, os N passos individuais da codificação de fase devem ser executados, cada um induzindo Nk_x pontos (*read-out*) na linha. A duração total do processo de aquisição de uma imagem é portanto $N \cdot TR$ (s), em que N é tipicamente da ordem de 256 e TR está compreendido entre 10 a 50 ms, o que faz um tempo de aquisição de 2,5 a 13 segundos por fatia [23] [24] [28].

3.8. Sequência EPI

A sequência de *Echo Planar Imaging* (EPI) é particularmente útil em imagiologia funcional por ressonância magnética devido à sua velocidade de aquisição de imagem. É possível a aquisição de imagens de todo o volume cerebral em 5 segundos ou menos, o que é bastante importante no sentido de amostrar regularmente o sinal de fMRI, de modo a maximizar a significância estatística. A velocidade da EPI é devida à capacidade de amostrar uma matriz bidimensional completa do espaço-K seguindo um único pulso de excitação RF. Na figura 27 (a) pode ser apreciado esquematicamente a sequência EPI.

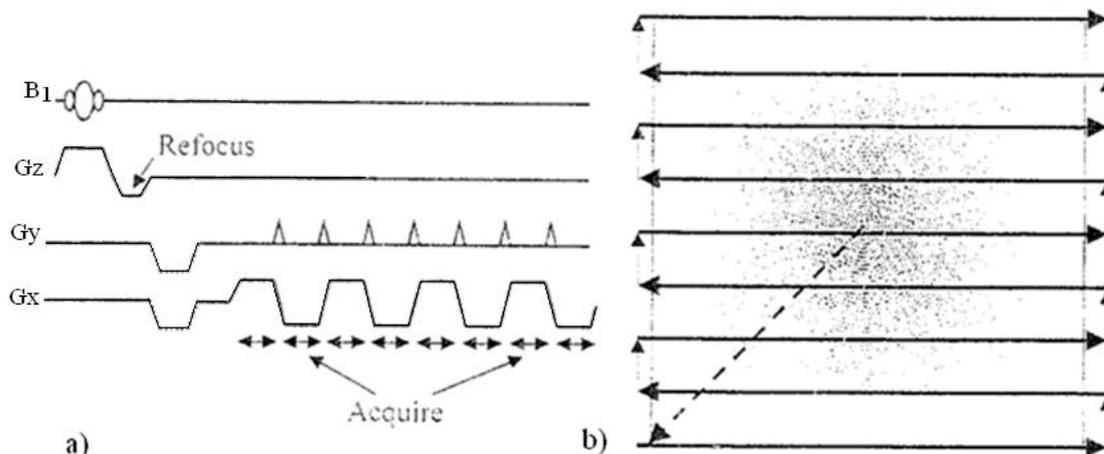


Figura 27: Representação esquemática da sequência de pulsos da EPI (a), bem como a sua trajetória no espaço-K (b) [28].

As linhas contínuas na figura 27 (b) indicam os períodos em que os dados pontuais são adquiridos. As linhas a tracejado indicam os períodos em que os gradientes se movem nas coordenadas do espaço-K em preparação para a próxima aquisição de uma linha no espaço-K.

Como para a sequência FLASH, a seguir à seleção da fatia (imediatamente após o qual as coordenadas do espaço-K estarem em (0.0)) são aplicados os gradientes G_x e G_y negativos de modo a posicionar as coordenadas do espaço-K no canto inferior esquerdo do espaço-K. É então adquirida uma única linha na direção k_x do espaço-K, tal como no processo anterior. Ao contrário da sequência FLASH, é aplicado agora um curto gradiente positivo na direção y (sem re-excitar os *spins*) de modo a mover as coordenadas do espaço-K uma linha para cima. Durante esse intervalo de tempo não são adquiridos nenhuns pontos. Então, um gradiente G_x negativo ‘conduz’ a coordenada do espaço-K para trás e varre a segunda linha do espaço-K, adquirindo dados assim que a percorre. Este processo de usar um gradiente G_y durante um curto intervalo de tempo de tal modo que eleve as coordenadas do espaço-K uma linha e depois a aplicação de um gradiente positivo ou negativo G_x de modo a mover a trajetória pelo k_x (para a frente ou para trás) é repetido até que todos os pontos necessários no espaço-K tenham sido adquiridos.

Os dados da imagem devem ser adquiridos após uma única excitação da fatia, como o sinal decai com a constante de tempo T_2^* durante a aquisição do espaço-K impõe que

apenas um determinado número de linhas do espaço-K possam ser adquiridas. Isto significa que apenas se pode obter uma imagem com um número limitado de pixels de resolução. Tipicamente com a aplicação de uma única sequência de pulso EPI são possíveis apenas imagens 64 x 64 pixels ou no máximo 128 x 128 pixels, ao contrário da sequência FLASH que permite a aquisição de imagens com resolução 256 x 256 ou até mesmo 512 x 512. No entanto esta desvantagem na resolução é compensada pelo aumento da resolução temporal, redução do tempo de aquisição de imagens. Uma imagem FLASH 256 x 256 pode levar entre 2,5 a 10 s a ser adquirida (e um volume de 24 fatias entre 60 a 240 s), uma imagem EPI de 64 x 64 ou 128 x 128 pixels pode ser adquirida em 30 – 50 ms, com um *scan* do volume total em 2 ou 4 segundos. A principal desvantagem do método EPI é a baixa resolução espacial.

Os dois exemplos apresentados, as sequências FLASH e EPI, representam apenas duas estratégias para a aquisição de dados das imagens de Fourier. Existem muitas outras sequências, cada uma com mecanismos distintos de preenchimento do espaço-K, mas o princípio é o mesmo.

Dois parâmetros importantes utilizados em MRI são o *field of view* (FOV) e a resolução espacial δ . FOV é a dimensão da imagem, que pode ser expressa tanto no espaço-K como no espaço da imagem. No espaço-K, o FOV é dado pela equação 2.11:

$$FOV = \frac{1}{\Delta k} \quad (\text{equação 2.11})$$

com Δk o intervalo entre amostras.

A resolução espacial mede a mínima distância para a qual é possível diferenciar dois pontos próximos. Se os valores máximo e mínimo de k são $k_{\text{máx}}$ e k_{min} , respectivamente, a resolução espacial é dada por:

$$\delta = \frac{1}{k_{\text{máx}} - k_{\text{min}}} \quad (\text{equação 2.12})$$

IV. Ressonância magnética funcional

A imagem funcional é o estado da arte no diagnóstico por imagiologia médica. É um dos mais recentes desenvolvimentos na neuroimagiologia. As técnicas de aquisição ultra-rápida de imagem por RMN permitiram observar as variações no nível de consumo de oxigénio devido ao efeito BOLD. A imagiologia por ressonância magnética funcional (fMRI) é uma técnica que permite avaliar indirectamente a actividade cerebral pois funciona através da detecção de alterações na oxigenação e fluxo sanguíneos que ocorrem em resposta à actividade neuronal.

A fMRI tem vindo a ser utilizada para um estudo aprofundado do funcionamento cerebral e tem-se revelado uma ferramenta bastante útil no planeamento cirúrgico neurológico. Esta técnica pode ser usada para produzir mapas de activação que mostram quais as zonas cerebrais que estão envolvidas num determinado processo mental. A fMRI promove estudos de modo a entender a dinâmica cerebral. Neste sentido, têm vindo a ser realizadas várias experiências com o objectivo de activar determinadas áreas cerebrais com o intuito de aprofundar o conhecimento cerebral o que tem revelado ser uma mais valia na precisão e exactidão no tratamento de determinadas doenças. A capacidade de ser o menos invasivo possível e de preservar ao máximo as estruturas do corpo humano é importante e decisiva para a integridade e qualidade de vida do paciente.

As qualidades da fMRI tornaram-na uma ferramenta popular para a obtenção de imagens funcionais de cérebros normais. Ao longo da última década promoveu a investigação do processo de formação das memórias, linguagem, dor, aprendizagem e emoção, entre outras; no entanto também é usada para fins clínicos e comerciais.

4.1. fMRI e contraste BOLD

Os neurónios são a unidade funcional básica do sistema nervoso. O oxigénio é distribuído aos neurónios através da hemoglobina, uma proteína presente nos glóbulos vermelhos. As propriedades magnéticas da molécula de hemoglobina depende da sua ligação ao oxigénio. Quando uma molécula de oxigénio se liga à hemoglobina, esta

passa a chamar-se oxi-hemoglobina (HbO₂) e possui propriedades diamagnéticas³. Quando a molécula de hemoglobina não está ligada a nenhuma molécula de oxigénio chama-se desoxi-hemoglobina (dHb) e tem propriedades paramagnéticas⁴, possui dois electrões desemparelhados e um momento magnético diferente de zero. A dHb influencia o sinal de RMN, pois devido às suas propriedades paramagnéticas reforça localmente os efeitos do campo magnético externo.

Quando se executa uma determinada actividade há uma região cerebral que é fisiologicamente activada (aumenta a actividade neuronal nessa zona) e por isso requer mais glucose e ATP para os processos de metabolismo. A necessidade de oxigénio aumenta e a resposta local é a de aumentar o fluxo sanguíneo para essas regiões. Consequentemente, aumenta o número de moléculas de hemoglobina que transportam o oxigénio através dos vasos sanguíneos (oxi-hemoglobina) que, ao chegarem à zona activa libertam as moléculas de oxigénio e passam a denominar-se moléculas de desoxi-hemoglobina. Aumenta a concentração de desoxi-hemoglobina na zona em questão.

Verifica-se um aumento do fluxo e do volume sanguíneo de modo a suprir a procura de oxigénio, o que faz com que a concentração de desoxi-hemoglobina diminua relativamente ao nível basal. As regiões corticais activas têm um nível de oxigénio superior em comparação com as regiões em repouso. Este fenómeno é denominado efeito BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent effect*). O método de fMRI baseia-se no sinal BOLD. A imagem adquirida quando determinada região cerebral está activa irá apresentar diferentes níveis de intensidade, comparativamente ao estado inactivo. A técnica BOLD explora a propriedade diamagnética da hemoglobina e paramagnética da hemoglobina desoxigenada como um mecanismo de contraste natural. O contraste BOLD depende da quantidade de dHb presente na região cerebral, o que, por sua vez, depende do balanço entre o consumo de oxigénio e o fornecimento de oxigénio. A BOLD fMRI cria mapas espaciais da variação da concentração de oxigénio na zona cortical.

³ Substância diamagnética: substância que na presença de um campo magnético muito forte é ligeiramente repelida.

⁴ Substância paramagnética: substância que na presença de um campo magnético muito forte é ligeiramente atraída.

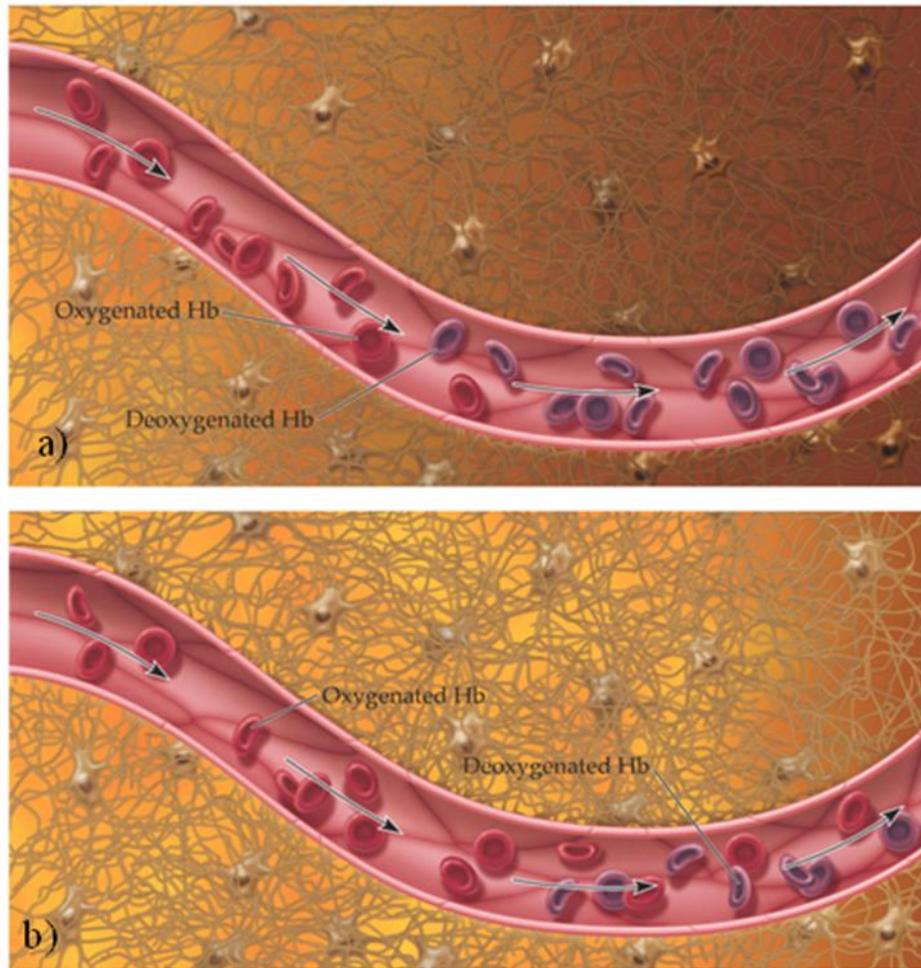


Figura 28: Esquema relativo às concentrações das moléculas de HbO_2 e de dHb para um estado de repouso (a) e para um estado activo (b) na corrente sanguínea cerebral [9].

Poder-se-ia esperar que a oxigenação sanguínea diminuísse com a activação, no entanto, o que acontece realmente é ligeiramente mais complexo. Existe uma diminuição momentânea na oxigenação sanguínea imediatamente após o aumento da actividade neuronal, conhecida como *initial dip* na resposta hemodinâmica. Segue-se um período onde aumenta o fluxo sanguíneo, devido à vasodilatação das arteríolas, não apenas para um nível proporcional à demanda de oxigénio, mas superior. Isto significa que de facto a oxigenação sanguínea aumenta após uma activação neuronal. Após alguns segundos atinge-se um pico no fluxo sanguíneo que depois decai para a linha de base, normalmente acompanhado de um “*post-stimulus undershoot*”. No entanto, se a estimulação for contínua, como na figura 29, após ser atingido o pico na resposta BOLD a resposta manter-se-á constante, o sinal satura após aproximadamente 10 segundos de estimulação. É incluído sempre um período de linha de base, de modo a corrigir o desvio do *scanner* ao longo do tempo.

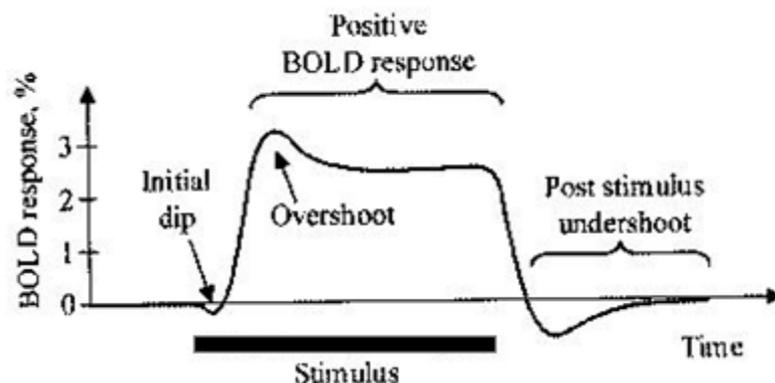


Figura 29: Evolução temporal do efeito BOLD após um determinado estímulo [9].

O sinal medido na figura anterior corresponde ao efeito BOLD e é conhecido como função de resposta hemodinâmica, *Hemodynamic Response Function* (HRF). A HRF é uma função que descreve o tempo de resposta dos neurónios a um determinado estímulo. A figura apenas ilustra o comportamento geral do sinal, no entanto, as características da HRF variam consoante a região cerebral em causa.

A resposta hemodinâmica é variável entre indivíduos, entre sessões de um mesmo indivíduo, entre regiões cerebrais ou até mesmo entre estímulos.

O sinal BOLD é devido ao efeito do sangue oxigenado no campo magnético local.

As imagens de ressonância magnética funcional conseguem localizar regiões de actividade neuronal através de um processo indirecto, utilizando técnicas de sensibilidade à susceptibilidade. O grau de heterogeneidades do campo magnético local depende das quantidades relativas de sangue oxigenado e desoxigenado. A desoxi-hemoglobina introduz um maior nível de heterogeneidades nos campos magnéticos aplicados que a oxi-hemoglobina, logo, se aumenta a concentração de oxi-hemoglobina local aumenta o sinal local.

Normalmente as sequências de pulsos utilizadas são de *spin-echo* ou sequências de *gradiente eco*, de modo a obter imagens com contraste em T_2^* .

A figura 30 ilustra a diferença de sinal para dois estados diferentes, estado de repouso e estado de activação. Para um TE óptimo observa-se um aumento do T_2^* , que corresponde a um aumento de oxi-hemoglobina devido ao aumento local do fluxo

sanguíneo na área do córtex cerebral activada, reflectindo a actividade neuronal que pretendemos localizar.

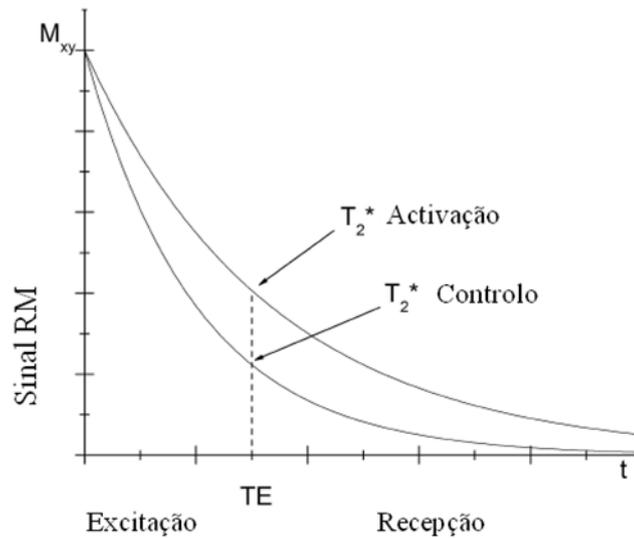


Figura 30: Variação de T_2^* para um TE ótimo (adaptado [16])

O objectivo é obter voxels mais claros para regiões com actividade neuronal correspondente ao estímulo apresentado durante a experiência, no entanto, a reduzida diferença no contraste (entre 4 a 6%), é necessária a aquisição de muitas imagens em pouco tempo, de modo a aumentar o poder estatístico, facilitando o processamento e a obtenção das regiões de interesse.

É possível melhorar o contraste BOLD alterando algumas componentes durante o processo de aquisição das imagens, como o uso de campos magnéticos mais fortes ou a optimização dos parâmetros de aquisição das imagens, isto é, usar um TE ótimo de modo a maximizar o sinal BOLD e/ou usar um TR ótimo para aumentar o número de imagens adquiridas e diminuir os artefactos de movimento.

Uma imagem BOLD é uma imagem adquirida em contraste T_2^* . A orientação das *slices* é normalmente axial, podendo no entanto ser coronal nalguns casos. São adquiridas entre 20 a 30 *slices* e a sua espessura pode ser regulada.

A figura seguinte sintetiza o processo de formação de uma imagem por fMRI.

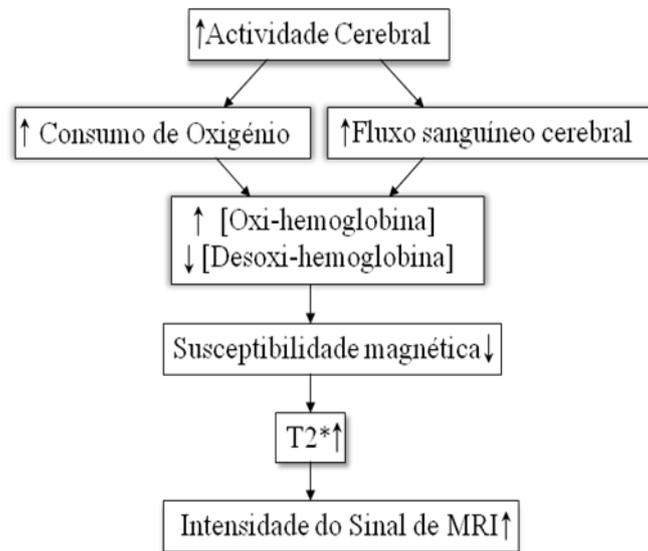


Figura 31: Esquema interpretativo do processo de formação de uma imagem em fMRI (adaptado [9])

V. Organização funcional do córtex visual

Os recentes melhoramentos na resolução temporal do sinal de fMRI tornaram possível o conhecimento aprofundado e detalhado da organização funcional do córtex visual humano e a sua relação com a percepção visual. Desde então, os estudos científicos na área de fMRI têm vindo a crescer exponencialmente.

As áreas visuais corticais são regiões do córtex cerebral com uma topografia consistente entre indivíduos e que diferem umas das outras ao longo de fronteiras reais bem definidas, segundo as suas propriedades funcionais globais e/ou propriedades retinotópicas [22].

Korbinian Brodmann, no início do séc. XX propôs uma identificação histológica do córtex cerebral, isto é, de acordo a forma das células, a forma das fibras condutoras etc. Através da citoarquitettura ele tentou elaborar um mapa cerebral, córtex – função. Assim, dividiu o córtex cerebral em 47 áreas distintas considerando as diferentes funções desempenhadas pelas respectivas regiões. Na figura 32 podem-se distinguir as diferentes áreas, bem como a função associada.

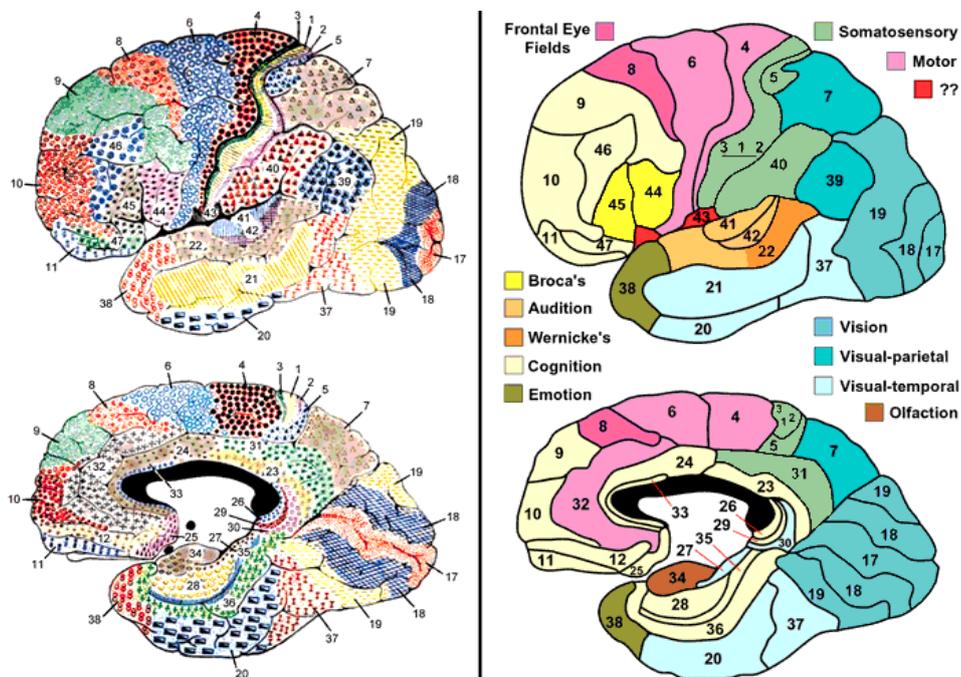


Figura 32: Áreas de Brodmann num cérebro humano: (1) mapa de Brodmann original, (2) esboço da correspondência funcional. [11]

Avanços na imagiologia por ressonância magnética funcional permitiram o desenvolvimento de mapas retinotópicos e de organização funcional do córtex visual humano.

O mapeamento retinotópico (ou retinotopia), através da técnica de imagiologia por fMRI fornece-nos informação detalhada relativamente à correspondência entre o campo visual e a sua representação cortical [41]. É uma ferramenta bastante útil, pois permite mapear as diferentes áreas retinotópicas em cérebros normais e compará-los com as organizações retinotópicas de indivíduos que possuam disfunções a nível cortical ou até mesmo na retina. [3] [4]

Através da fMRI é possível avaliar a organização retinotópica do córtex visual. O método baseia-se na aplicação de um estímulo visual que vai criar uma onda de actividade neuronal através destas áreas corticais visuais. A técnica de fMRI permite a localização destas áreas e a criação de mapas.

A retinotopia é um método simples, que permite a identificação das diferentes áreas visuais corticais e que pode ser usado *in vivo*. A principal vantagem é que permite medir muitas dimensões, tais como a excentricidade do campo visual, o ângulo polar, o factor de magnificação cortical, e permite a criação de mapas de acordo com as coordenadas do campo visual (parte superior/inferior do campo visual, campo visual direito/esquerdo).

A topografia do campo visual é usada para identificar e mapear as diferentes áreas corticais visuais [22]. Os mapas relativos ao campo visual preservam a disposição da “tela” visual, ou seja, regiões próximas no campo visual estão próximas no córtex cerebral; lado esquerdo do campo visual é codificado no hemisfério direito, enquanto que o lado direito do campo visual é codificado no hemisfério esquerdo (ver figura 33); a parte superior do campo visual codifica regiões na parte ventral do córtex visual (sob a cisura calcarina), enquanto que a parte inferior do campo visual codifica regiões na parte dorsal (sobre a cisura calcarina).

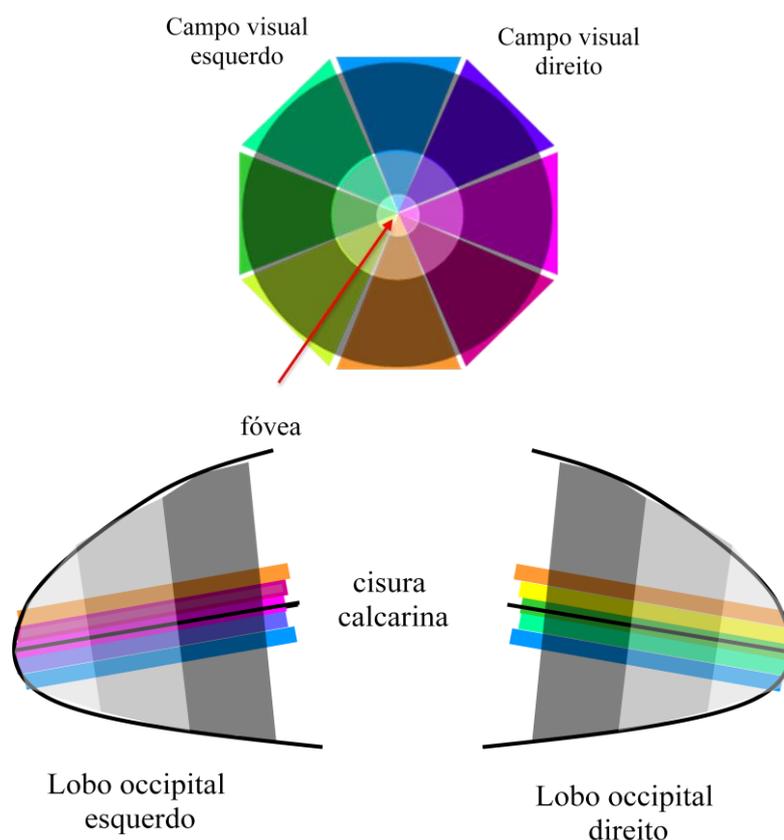


Figura 33: Representação esquemática da correspondência entre o campo visual e a respectiva representação cortical (adaptado [39]).

A Magnificação cortical descreve quantos neurónios de uma determinada área do córtex visual são responsáveis por processar um estímulo, como função da posição do campo visual. A zona central do campo visual, fóvea, a qual fixamos mais facilmente, tem uma maior área de activação no córtex.

O córtex visual primário localiza-se no lobo occipital, em ambos os lados da cisura calcarina. Os neurónios que pertencem a esta área estão retinotopicamente organizados através de um sistema próximo das coordenadas polares (ver figura 33). Se for considerado o movimento do centro para a periferia do campo visual, vai-se criar uma onda de actividade neuronal desde o córtex posterior até ao córtex anterior. Esta dimensão retinotópica tem o nome de excentricidade. Se for considerado um movimento desde o meridiano vertical superior do campo visual, passando pelo meridiano horizontal até ao meridiano inferior (ver figura 34) vai ser criada no córtex visual uma onda de actividade neuronal desde o interior da cisura calcarina até ao exterior. Esta dimensão retinotópica tem o nome de ângulo polar.

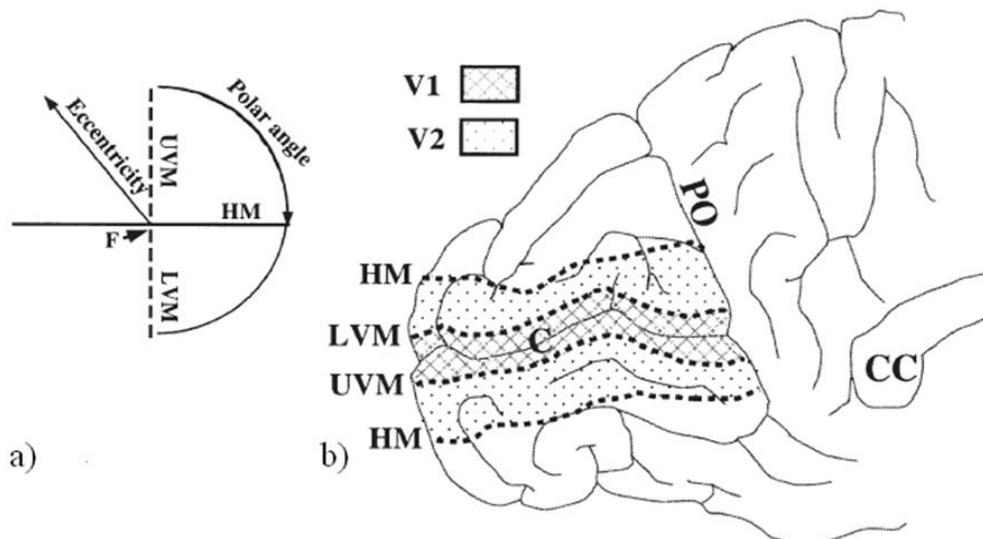


Figura34: Coordenadas no campo visual e respectiva representação cortical. Na representação do campo visual, a), F é o ponto de fixação, HM o meridiano horizontal, UVM e LVM são os meridianos verticais superior e inferior respectivamente. Em b) é representado esquematicamente o lobo occipital; C corresponde à cisura calcarina, e a respectiva correspondência ao campo visual [12].

Na figura 34 (a) a área delimitada pelo LVM e pelo UVM equivale à área V1. A área V2 é delimitada pelo UVM e pelo HM, e pelo LVM e pelo HM.

A figura 35 mostra a localização das áreas corticais visuais (A e C) definidas pela fMRI através de uma estimulação visual específica (retinotopia e movimento). As figuras (B) e (D) mostram o mesmo cérebro, no entanto as áreas foram desenhadas tendo em conta as áreas de Brodmann. Verifica-se uma correspondência entre as áreas de Brodmann e os mapas de fMRI, com exceção da área V1 [38].

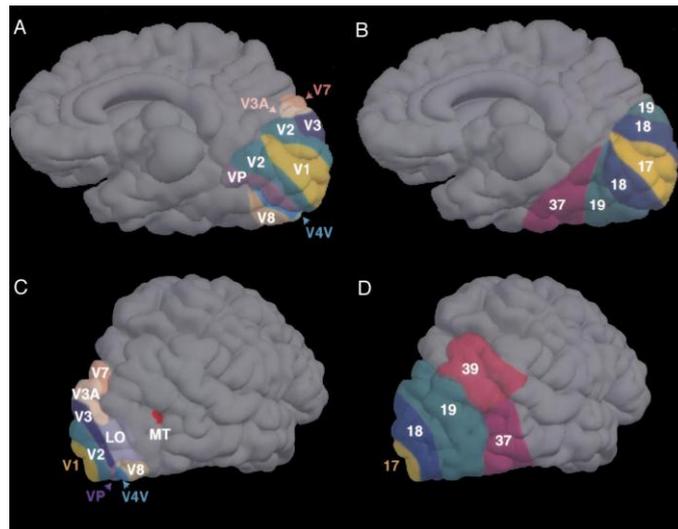


Figura 35: Localização das áreas corticais visuais humanas [38].

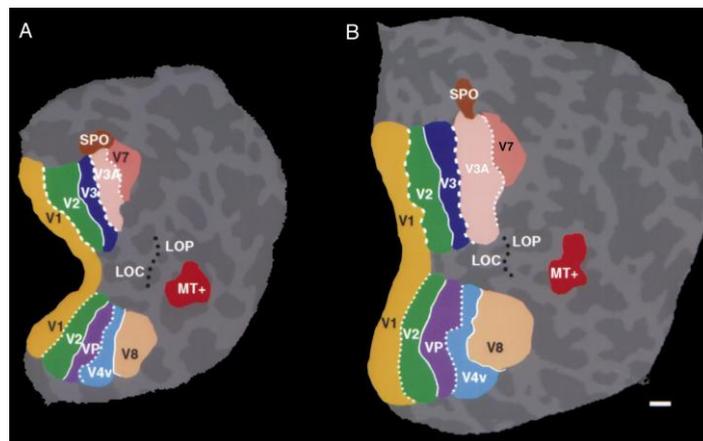


Figura 36: Mapas 2D das áreas corticais visuais de dois indivíduos distintos.

As figuras 35 e 36 indicam as áreas conhecidas do córtex visual humano, reveladas através de testes de fMRI. Na figura 35 está representado um cérebro normal, vista anatómica 3D, enquanto que na figura 36 o cérebro é representado a duas dimensões através de uma reconstrução plana. As áreas V1, V2, V3, VP, V3A 3 V4v são as áreas retinotópicas clássicas. As áreas V7, V8 e LOC/LOP são as áreas retinotópicas localizadas na margem. Na figura 38 também se pode ver a área MT+ que inclui a área MT e a área adjacente MST (*motion selective satellite areas*). Sabe-se que existe uma ligeira variação na topografia cerebral entre sujeitos, no entanto, de uma forma geral, a topografia e a localização das diferentes áreas não varia muito entre indivíduos [38].

A área V1 localiza-se no lobo occipital, em redor da cisura calcarina. É uma área única. As áreas de ordem superior já se dividem em áreas dorsais ou áreas ventrais consoante a sua posição. Em geral, áreas corticais de níveis superiores são mais difíceis de mapear e não existe um consenso em relação a essas áreas. Na bibliografia encontram-se algumas discrepâncias em relação a esse aspecto.

De um modo geral consideram-se as áreas retinotópicas V1, V2, V3, VP, V3A e V4v. Ao avançar progressivamente desde as áreas visuais inferiores para as superiores deparamo-nos com uma perda de retinotopia, mas um aumento na selectividade. Na ausência de propriedades retinotópicas, as áreas visuais distinguem-se tendo em conta a sua função global. Assim, encontram-se áreas globalmente sensíveis ao movimento visual (*visual motion*), cor, faces, locais e *kinetic motion boundaries*.

A área V1 é a área do córtex visual mais explorada e a que possui as fronteiras anatómicas mais bem definidas. É a maior área cortical conhecida e é uma área importante no processamento da informação visual; normalmente associada à orientação. A área V2 pensa-se que está associada ao contorno subjectivo de figuras. A área V3a está associada ao movimento e à noção de profundidade. Pensa-se que a superfície ventral do córtex visual é importante no processamento da cor, área V4v.

No âmbito deste relatório foram ainda estudadas as áreas não retinotópicas LOC, PPA, FFA e V5/MT+.

A área LOC, *lateral occipital complex* é uma região do córtex visual responsável pelo processamento dos objectos e forma. A área PPA, *parahippocampal place area* é responsável pelo processamento de locais (cenas, casas). A área FFA, *fusiform face area* é responsável pelo processamento de faces (uma lesão nesta área provoca prosopagnosia, incapacidade de distinguir/reconhecer faces humanas) [15].

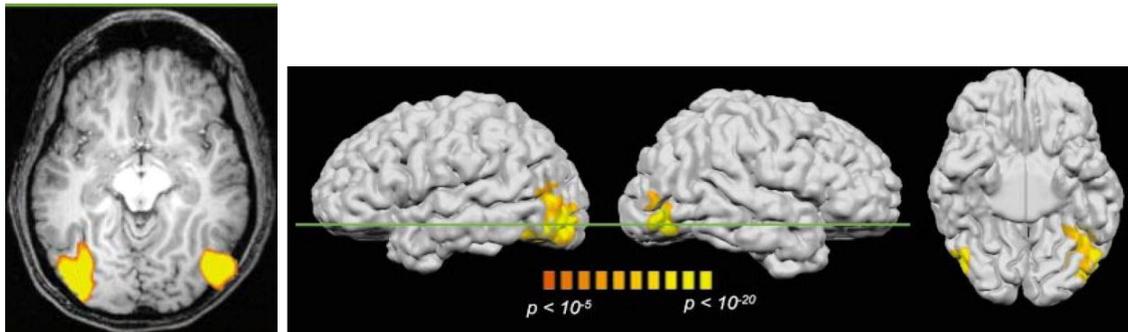


Figura 37: Localização cortical da área LOC [8].

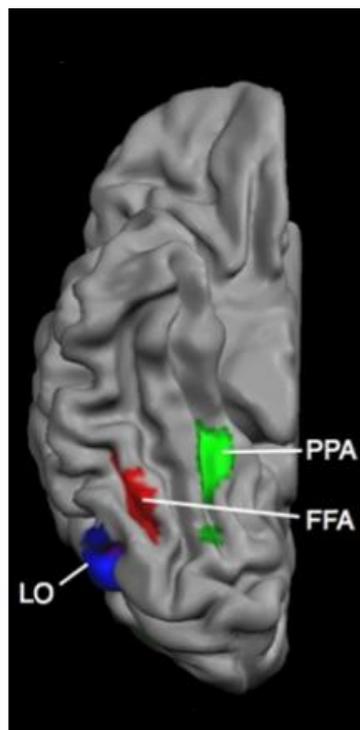


Figura 38: Localização cortical das áreas LOC, PPA e FFA [18].

A área $V5/MT^+$ é uma área que responde fortemente a estímulos em movimento. O sinal “+” em MT significa que não se considera apenas a área MT, mas também todas as outras áreas adjacentes, MSTd, MSTl, FST. A área MT^+ considera-se a área homóloga da área MT nos macacos. Normalmente esta área localiza-se na superfície lateral do lobo occipial (ver figuras 37 e 38). [25]

VI. Procedimentos para a obtenção de mapas funcionais do córtex cerebral

Os diferentes passos necessários à obtenção de mapas funcionais do córtex cerebral encontram-se esquematicamente representados na figura seguinte:

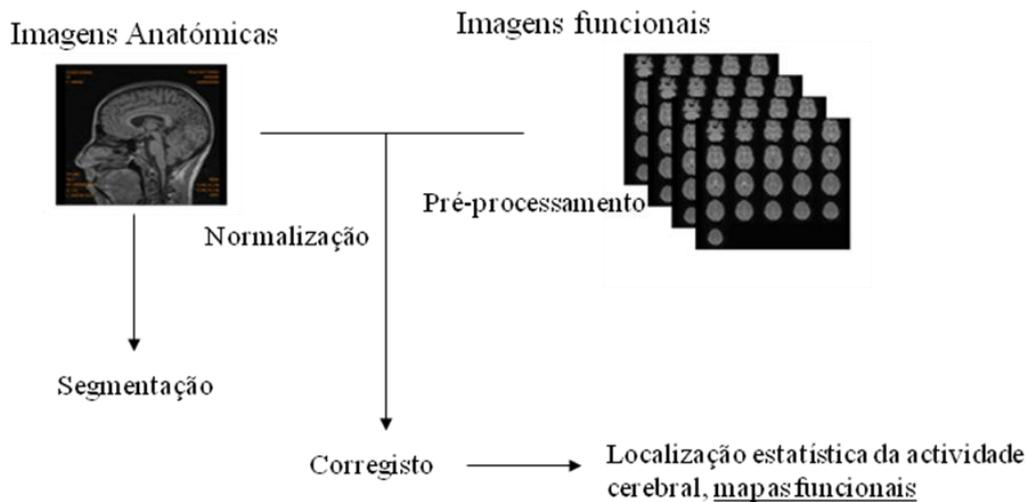


Figura 39: Diferentes passos na obtenção de mapas funcionais.

O sujeito é colocado num *scanner* de ressonância magnética. É colocado na sua cabeça um suporte que serve de imobilizador, de modo a minimizar os movimentos durante o processo de aquisição das imagens anatômicas e funcionais. Nesse suporte encontra-se um espelho ajustável que irá reflectir os estímulos que são projectados numa tela colocada no exterior do magnete, aos pés do sujeito (ver figura 42).



Figura 40: *Scanner* de RMN(a) [32] e suporte de cabeça com o espelho (b) [33].

Em vez do espelho pode-se usar sistema ocular, através são visualizados os estímulos, aumentando consequentemente o campo de visão. Os estímulos são apresentados conoante as áreas cerebrais que se pretende activar.

São adquiridas as imagens estruturais (anatômicas) (figura 41) e as imagens funcionais (Figura42).

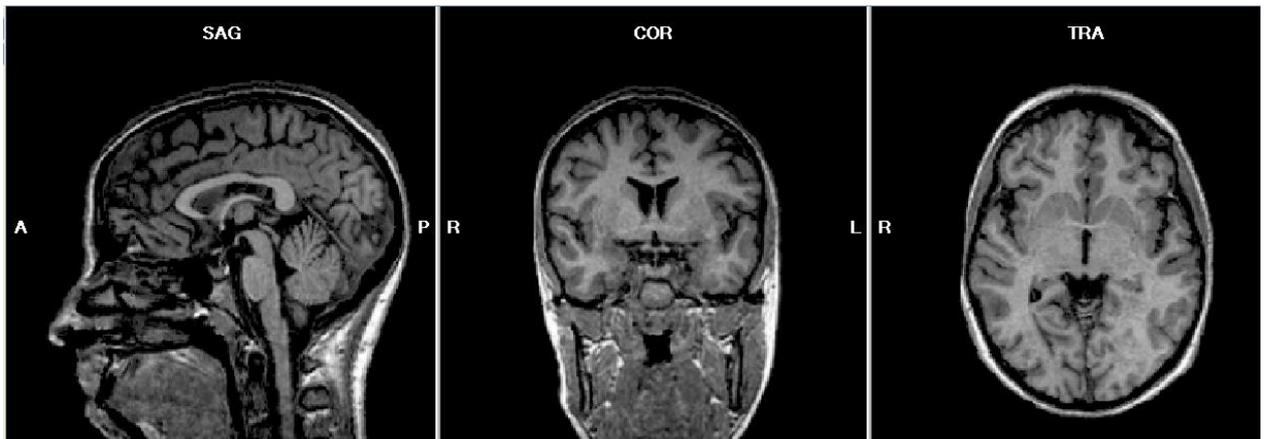


Figura 41: Imagens estruturais obtidas num *scanner* de RMN de 1.5 T.

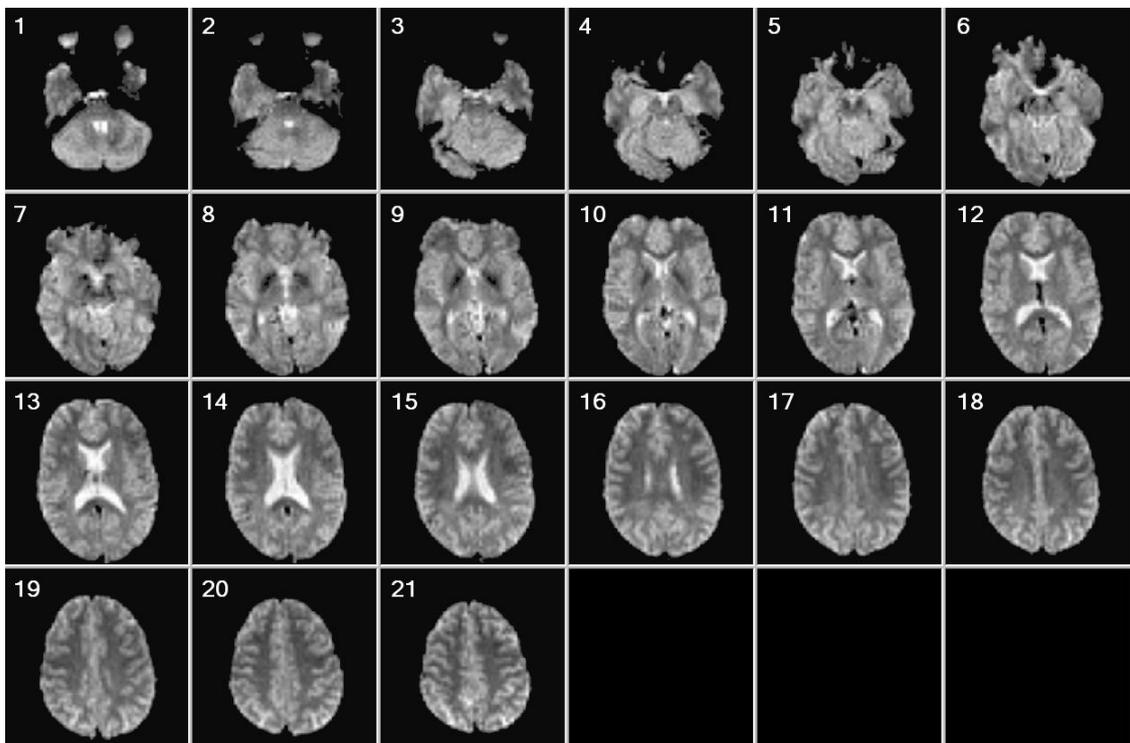


Figura 42: Imagens funcionais obtidas num *scanner* de RMN de 1.5T.

Nas imagens funcionais a orientação das *slices* é normalmente axial, podendo no entanto ser coronal nalguns casos. São adquiridas entre 20 a 30 *slices* e a sua espessura pode ser regulada.

Após a aquisição das imagens estruturais e funcionais é necessário um processamento dos dados obtidos de modo a melhorar os resultados.

6.1. Paradigmas de estimulação

Os paradigmas em fMRI correspondem a uma série de tarefas ou estímulos que são apresentados ao indivíduo durante o processo de aquisição de imagens de fMRI de modo a observar as áreas de actividade cerebral. O objectivo é, através da estimulação, activar os circuitos neuronais que se pretende estudar.

Os paradigmas são desenhados a partir de estímulos. O seu planeamento deve ser feito com bastante cuidado de modo a obter bons resultados na análise estatística posterior.

Os estudos de fMRI utilizam dois tipos de paradigmas: os paradigmas em bloco e os paradigmas evento-relacionados (*event-related*).

Neste trabalho apenas serão referidos os estímulos visuais, visto terem sido os únicos utilizados na análise de fMRI, uma vez que o objectivo era o de mapear as áreas corticais visuais.

6.1.1. Block design

Os paradigmas em bloco foram o primeiro tipo de paradigmas utilizados.

Este tipo de paradigma alterna períodos de actividade (“*on*”) com períodos de repouso (“*off*”), ou seja, os estímulos são apresentados em blocos alterando entre bloco de repouso e bloco de activação da respectiva área que se pretende estudar. Embora a duração dos blocos seja variável a duração óptima de cada bloco de modo a obter a máxima resposta do sistema foi calculada entre 20 a 40 segundos [26].

Para melhor compreensão imagine-se um protocolo de estimulação projectado para o mapeamento da área visual cerebral que responde ao movimento. Enquanto as imagens

funcionais estão a ser adquiridas será aplicado um paradigma experimental em bloco que alterna entre apresentação de estímulos em movimento (imagem dinâmica) e estímulos fixos (imagem estática). Na figura 43 pode-se ver um paradigma experimental em bloco; este alterna entre a linha de base (estímulos fixos) e condições activas (estímulos em movimento). O processo é repetido até ter sido obtido um número suficiente de imagens. Note-se que na figura consideram-se dois tipos diferentes de condições activas (A e B), podem ser por exemplo, dois tipos diferentes de movimento, por exemplo em A o movimento dos estímulos para a direita e em B o movimento dos estímulos para a esquerda.

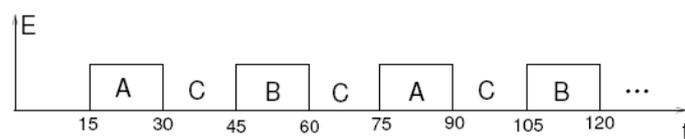


Figura 43:Diagrama de blocos [16]

Como resultado, os pixels da imagem situados nas regiões corticais activas irão sofrer uma alteração de contraste. Uma vez que os estados de actividade são intercalados com estados de repouso, o sinal proveniente também irá sofrer flutuações ao longo do tempo, como pode ser visto na figura seguinte:

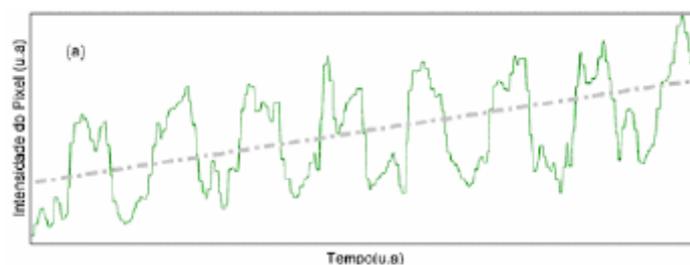


Figura 44: Sinal típico de um pixel ao longo do tempo num paradigma de bloco [29].

As principais vantagens deste tipo de paradigma são a flexibilidade para estudar a resposta a distintos estímulos, e a capacidade de ser de implementação bastante simples.

6.1.2. *Event-related*

Só recentemente foi possível a implementação desta técnica, devido ao melhoramento da resolução temporal das imagens de fMRI.

Aqui os estímulos são apresentados durante apenas um curto intervalo de tempo e são intercalados com longos períodos de repouso. Os paradigmas *event-related* (evento-relacionados) associam processos cerebrais com eventos discretos, tempos curtos, de aproximadamente 2 segundos, ao contrário do que acontece com os paradigmas em bloco que duram entre 20 a 40 segundos.

A principal vantagem é permitir a estimativa da função da resposta hemodinâmica para diferentes eventos. A principal desvantagem deve-se ao facto desta técnica possuir uma relação sinal-ruído muito baixa o que implica o aumento do número de estímulos.

Dentro deste tipo de paradigmas distinguem-se outros dois. O mais simples, evento-relacionado lento, onde a sequência dos eventos é fixa bem como o intervalo entre estímulos (ISI), e com duração suficiente para que a resposta hemodinâmica possa voltar completamente ao nível de base entre 12 a 20 segundos. O outro tipo de paradigma, denominado evento-relacionado rápido, tem como objectivo otimizar o tempo da sessão de fMRI e reduzir os artefactos cognitivos. Neste caso, o protocolo pode variar de acordo com a ordem de apresentação dos estímulos e do tempo entre eventos, isto é, pode-se fixar o intervalo entre estímulos e apresentar os estímulos de forma aleatória (ou predeterminar esta ordem) ou ainda implementar um intervalo entre estímulos aleatório e apresenta-los também de forma aleatória. Na figura 45 pode-se ver o aspecto destes paradigmas.

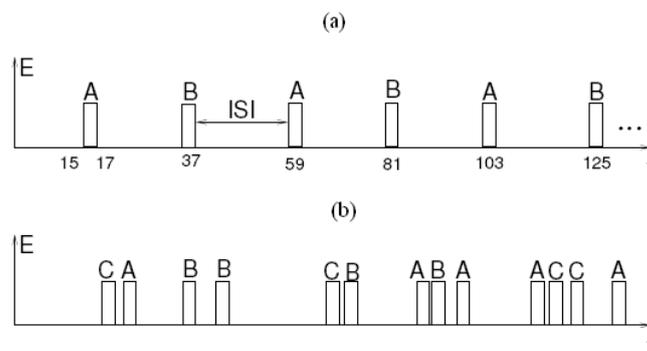


Figura 45: Paradigmas de evento-relacionado simples (a) e de evento relacionado rápido com o intervalo entre estímulos aleatório (b) [16].

Ao comparar ambos os paradigmas, o block design com o *event related* conclui-se que apesar do segundo se ajustar mais facilmente aos dados, o diagrama de blocos acaba por ser mais eficiente [30] [10].

Também existem paradigmas contínuos ou paramétricos, em que os estímulos são apresentados de um modo contínuo, em geral de forma aleatória.

VII. Mapeamento Retinotópico

Um ponto no espaço retinotópico é caracterizado pela excentricidade e pelo ângulo polar. Assim, para mapear as áreas retinotópicas usam-se dois tipos de estímulos distintos: o estímulo da excentricidade e o estímulo do ângulo polar. A partir destes estímulos criam-se dois mapas funcionais distintos.

É essencial a criação de ambos os mapas para identificar correctamente as áreas visuais. Quando se faz a junção destes dois mapas obtém-se um *field sign map*. Este tipo de mapas obtém se da combinação de mapas da excentricidade e ângulo polar a 2D (*flat map*). (ver figura 46)

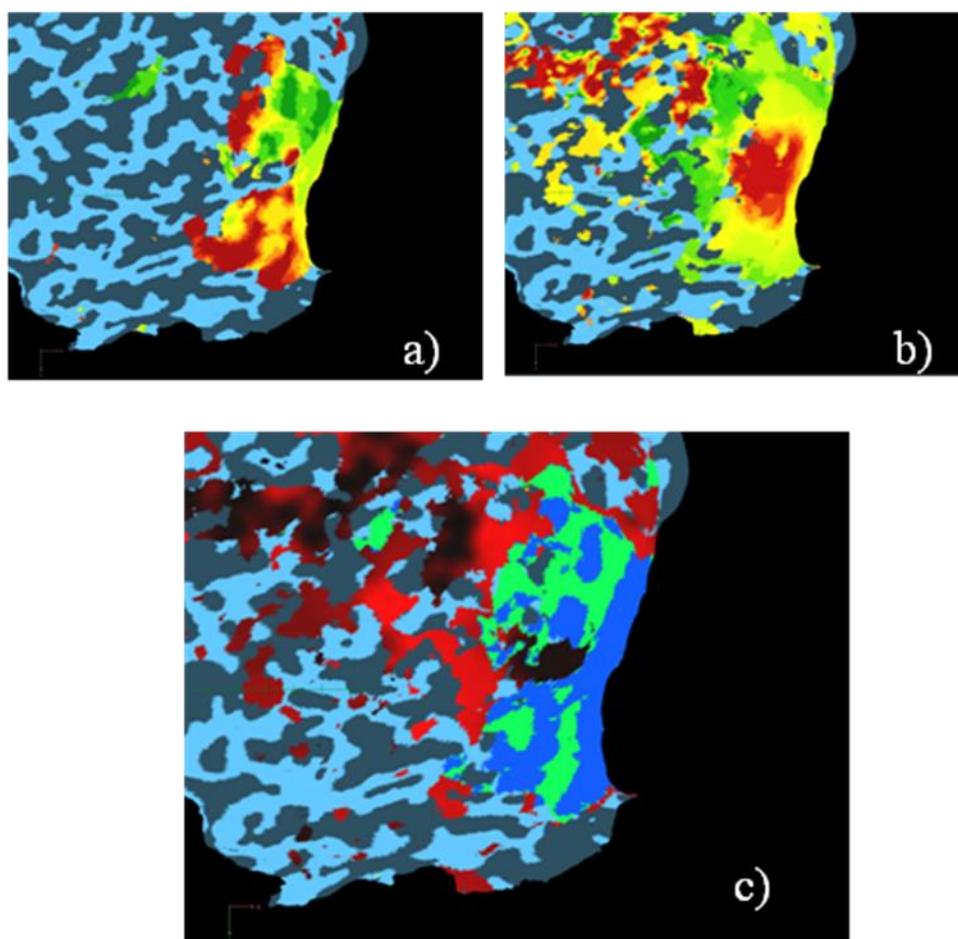


Figura 46: *Field sign map* (c) criado pela junção de mapas da excentricidade (a) e ângulo polar (b). [37]

O mapa obtido pode ser melhorado de modo a evidenciar as várias áreas retinotópicas activadas.

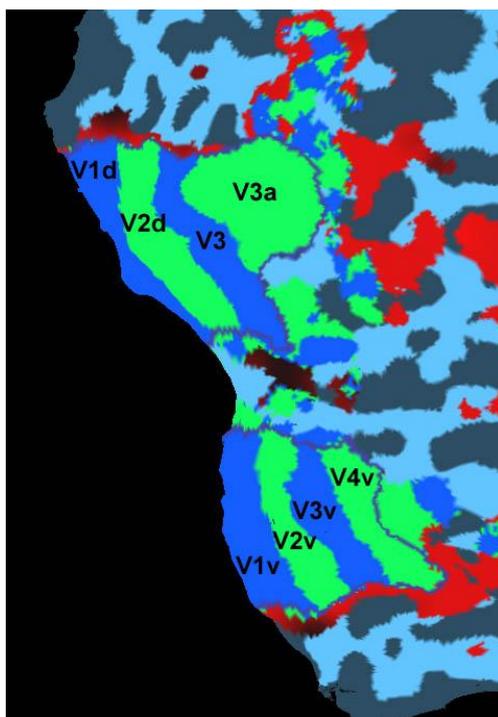


Figura 47: Mapa retinotópico [13].

7.1. Estímulo do ângulo polar

O estímulo do ângulo polar é bastante importante em retinotopia pois permite mapear as fronteiras entre as diferentes áreas visuais retinotopicamente organizadas.

Este estímulo corresponde a uma “cunha” com aproximadamente 30° de amplitude, que roda no sentido anti-horário e percorre todo o campo visual. Este estímulo apresenta um padrão xadrez, preto e branco que serve para aumentar o contraste. Ao longo do tempo, o padrão vai alternando, isto é, no instante t um determinado quadrado que compõe o estímulo é negro e no instante a seguir, $t+\Delta t$ já é branco e assim sucessivamente. Esta alteração é muito rápida e quase imperceptível.

O estímulo é composto também por um ponto de fixação, de cor vermelha, ao centro, no início da “cunha”. Este ponto de fixação está sempre presente ao longo de toda a estimulação e é pedido ao sujeito que o fixe durante todo o processo.

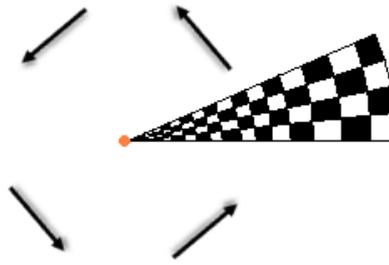


Figura 48: Estímulo polar

O estímulo demora 64 segundos a percorrer todo o campo visual. Durante o processo de estimulação, o estímulo é apresentado continuamente oito vezes consecutivas. No início e no final da estimulação é apresentado apenas o ponto de fixação durante 12 segundos. Assim, o processo de estimulação demora $(8 \times 84) \text{ s} + (2 \times 12) \text{ s} = 536$ segundos, ou seja, aproximadamente nove minutos.

Como foi referido anteriormente, este estímulo permite a criação de mapas polares no córtex visual. Este estímulo isolado permite a divisão das diferentes áreas retinotópicas através dos meridianos, isto porque, ao percorrer os quadrantes do campo visual (começando pelo quadrante superior direito, passando pelos quadrantes superior e inferior esquerdos e terminando no quadrante inferior direito) vão sendo mapeadas as respectivas áreas no córtex cerebral.

Quando o estímulo aparece no topo do campo visual, a área cerebral activa será ventral, enquanto que quando o estímulo aparece na base do campo visual, a área cerebral activa será dorsal. Por outro lado, seguindo esta analogia, a área direita do campo visual é mapeada no hemisfério esquerdo enquanto que a área esquerda do campo visual é mapeada no hemisfério direito. A figura 48 representa esquematicamente o movimento do estímulo polar ao longo de meio campo visual (campo visual esquerdo) e a respectiva activação do córtex visual (hemisfério direito).

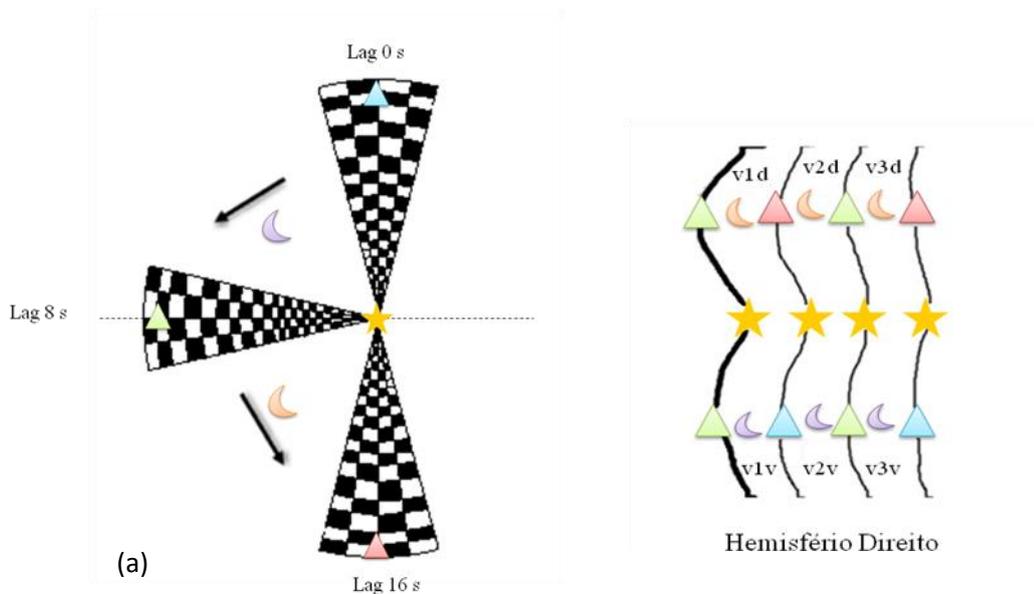


Figura 49: Esquema do movimento do estímulo polar ao longo do campo visual esquerdo (a) e respectiva zona do córtex cerebral activada. Note-se que (b) é apenas um esquema que correlaciona as diferentes áreas do campo visual com as áreas do córtex visual. (adaptado [13])

Através da figura é fácil perceber a organização destes mapas. O centro da imagem 49 (a) (símbolo amarelo) corresponde à fóvea. No início deste processo de estimulação, lag 0 segundos, a “cunha” encontra-se no topo do campo visual (símbolo azul), portanto irá activar as regiões ventrais. Assim que a “cunha” roda do topo para a base do campo visual, a onda de activação neuronal deslocar-se-á para as regiões dorsais do córtex visual (ver figura 49). Aos 8 segundos, a “cunha” encontra-se na posição horizontal (símbolo verde). Aos 16 segundos (após ter sido percorrido meio ciclo do campo visual, ou por outro lado o último passo para a codificação do hemisfério direito), a “cunha” está na base do campo visual (símbolo vermelho).

A partir da figura 49 também é claro perceber que os diferentes quadrantes são responsáveis pela codificação dos meridianos no córtex visual, que correspondem às diferentes fronteiras entre as áreas visuais. Quando a “cunha” passa pelos diferentes quadrantes é obtida uma nova fronteira de uma área visual. Quando se explorar o protocolo de estimulação para este estímulo voltar-se-á a falar desta sequencia.

7.2. Estímulo da Excentricidade:

O estímulo relativo à excentricidade é composto por um anel com o mesmo padrão que o estímulo para o mapeamento do ângulo polar. Este estímulo é um anel que expande do centro para a periferia do campo visual.

Tal como o estímulo anterior este estímulo tem a duração de 64 segundos e o processo de estimulação é composto por 8 ciclos de expansão do anel mais dois intervalos de fixação, no início e no final da estimulação, com 12 segundos cada um. Assim, tal como o anterior esta estimulação terá uma duração de aproximadamente nove minutos.

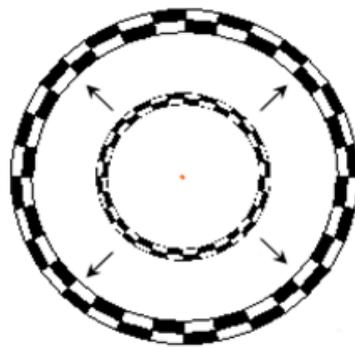


Figura 50: Estímulo de excentricidade (note-se que na figura encontram-se dois estímulos, cada um em intervalos de tempo distintos).

Os mapas de excentricidade diferenciam entre as zonas centrais (fóvea) e as zonas periféricas. A figura 51 mostra de um modo simples e esquemático o aspecto deste estímulo bem como as regiões do córtex visual que ele activa.

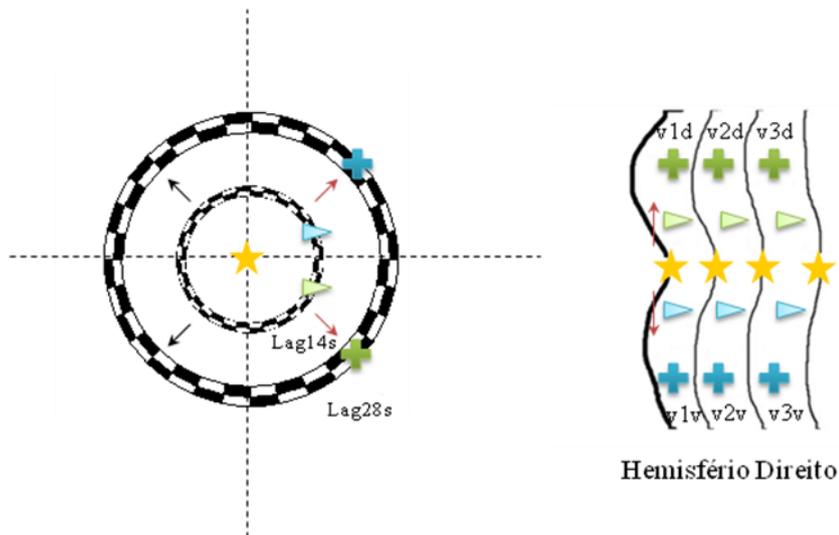


Figura 51: Esquema do estímulo de excentricidade (a) e respectivas regiões do córtex visual que são activadas. (adaptado [13])

Ao longo da expansão do anel vão sendo mapeadas as zonas cada vez mais distantes da zona central (fóvea).

VIII. Mapeamento de outras áreas visuais

8.1. Mapeamento da área MT:

O estímulo usado serve essencialmente para activar as áreas que respondem à percepção do movimento. O paradigma, representado de forma esquemática na figura 52, é composto por três blocos distintos: um bloco de fixação (cinzento), um bloco de *flowfield* (amarelo) e um bloco estacionário (azul).

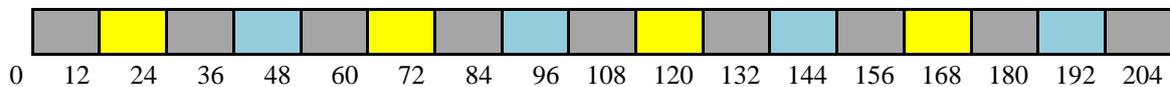


Figura 52: Diagrama do protocolo de estimulação para a área MT ao longo do tempo.

O bloco de fixação é composto por um único ponto, colocado no centro do campo visual e é pedido ao sujeito que fixe esse ponto durante todo o processo. O bloco *flowfield* é composto por uma imagem dinâmica constituída por um conjunto de pequenos pontos (brancos) em movimento espalhados aleatoriamente por todo o campo visual (negro) (ver figura 52). O bloco estacionário corresponde a uma imagem estática do bloco *flowfield*, ou seja, uma imagem composta por vários pontos que cobrem todo o campo visual.



Figura 53: Estímulo *flowfield*. [42]

O paradigma é composto por 17 blocos de estímulos: 9 blocos de fixação, 4 blocos estacionários e 4 *flowfield*. Cada bloco tem uma duração de 12 segundos, logo a duração total da estimulação é de 204 segundos, aproximadamente 3 minutos e 24 segundos.

8.2. Mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA

O paradigma usado para mapear as áreas PPA, LOC e FFA é composto por vários tipos de estímulos. Possui blocos de fixação intercalados com blocos onde o estímulo é composto por uma sequência de imagens. Esta sequência de imagem pode ser de objectos, *Scrambled objects*, casas/locais ou faces.

No nosso trabalho foram realizados três sessões, em que se variavam as sequências de aparecimento dos diferentes blocos, de modo a aumentar o poder estatístico da análise final. (ver figura 54). Cada *run* é composto por 9 blocos de fixação e dois blocos de cada estímulo.

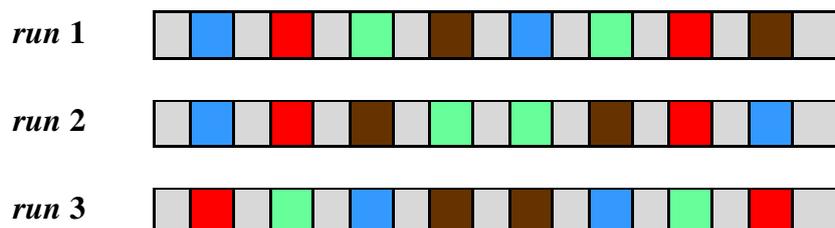


Figura 54: Paradigma de estimulação para as áreas PPA-LOC-FFA

Na figura 54, os intervalos a cinzento representam blocos de fixação, os azuis blocos onde são apresentados sequencialmente imagens de objectos, a vermelho faces, a verde casas e a castanho *Scrambled objects*.

Cada bloco de fixação tem uma duração de 21 segundos. Cada um dos outros blocos tem uma duração de 31.5 segundos cada. Como tal, cada *run* tem uma duração de 441 segundos, ou seja aproximadamente 7 minutos e 21 segundos.

IX. Tratamento dos dados adquiridos

Após terem sido adquiridas as imagens anatómicas e as imagens funcionais pelas técnicas de ressonância magnética é necessário o tratamento das imagens funcionais de modo a melhorar os resultados finais. As imagens anatómicas são normalizadas espacialmente e segmentadas. No final realiza-se um correção dos dados anatómicos com os dados funcionais e aplicam-se os respectivos testes estatísticos de modo a mapear as áreas cerebrais que foram activadas.

9.1. Pré-processamento dos dados funcionais

O contraste devido ao efeito BOLD, aliado a técnicas de aquisição rápida, permite a visualização de determinados processos cerebrais. No entanto, tais alterações de contraste não são visíveis directamente, o que implica a utilização de algoritmos computacionais para a visualização dessas mesmas áreas. Como já foi referido no capítulo 1.8 as alterações de contraste dependem da intensidade do campo magnético estático, B_0 , aplicado. Nas situações mais habituais, quando se trabalha com um campo B_0 da ordem de 1,5T, as variações de contraste podem chegar a 3-4% [13].

Antes de analisar as séries temporais de imagens de fMRI é necessário que elas passem por algumas etapas de pré-processamento, de modo a eliminar alguns artefactos nas imagens para maximizar a sensibilidade nas posteriores análises estatísticas e assim obter melhores resultados. O pré-processamento permite melhorar a razão sinal/ruído.

Nos procedimentos computacionais comuns no pré-processamento das imagens de fMRI são removidos os movimentos da cabeça e corrigidas as flutuações temporais e espaciais.

9.1.1. Correção dos movimentos (*3D motion correction*)

Durante a aquisição das imagens de ressonância magnética funcional é pedido ao sujeito que mantenha a cabeça imóvel e que tente reduzir ao máximo os movimentos corporais. No entanto, movimentos devidos à respiração, ou movimentos involuntários não podem ser controlados e como tal é necessária uma correção final.

Ligeiros movimentos da cabeça, numa escala menor que 1 mm, são considerados uma das maiores fontes de erro na análise dos dados de fMRI se não devidamente e corrigidos.

Para uma análise estatística posterior bem sucedida é necessário que a localização dos pixels permaneça invariante no tempo ao longo de toda a aquisição de imagens. Um movimento, por muito pequeno que seja, faz com que a localização de um pixel numa *slice* possa corresponder a outra localização completamente diferente na *slice* seguinte.

Esta opção de pré-processamento ajusta os pequenos movimentos da cabeça. É especificado um determinado volume de referência (normalmente o primeiro) em relação ao qual todos os outros são espacialmente alinhados/transformados. O movimento da cabeça detectado num determinado volume, em relação ao volume de referência, será analisado de acordo com os seus parâmetros de translação e rotação. Estes valores detectados são usados para rodar e mover o respectivo volume, de modo a tentar eliminar o movimento. Durante o processo de correcção dos movimentos vai sendo construído um gráfico relacionado com os parâmetros de rotação e translação referidos anteriormente. São três os parâmetros de rotação e três os parâmetros de translação. Todos eles possuem um determinado código de cor. (ver figura 54).

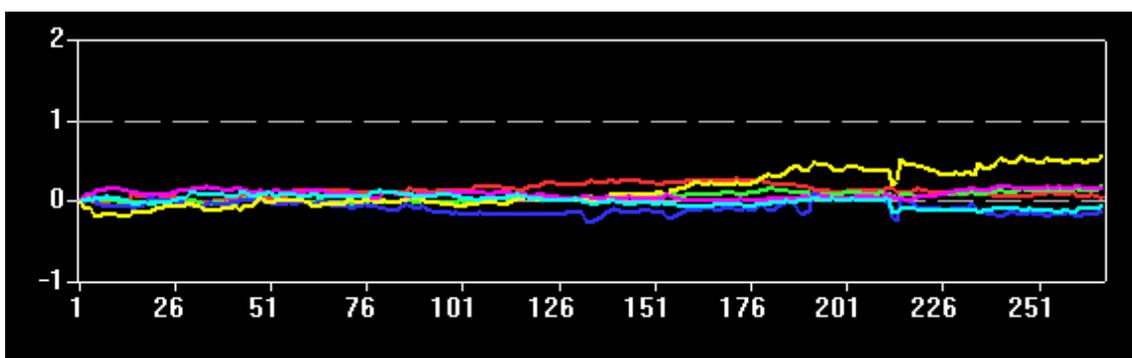


Figura 55: Gráfico resultante da aplicação do *3D motion Correction* aos dados funcionais.

- Vermelho** → translação na direcção do eixo dos x;
- Verde** → translação na direcção do eixo dos y;
- Azul** → translação na direcção do eixo dos z;
- Amarelo** → rotação ao longo do eixo dos x;

Magenta → rotação ao longo do eixo dos y;

Azul claro → rotação ao longo do eixo dos z.

Note-se que os eixos são definidos no espaço da imagem (isto é, não são definidos no espaço transformado, espaço de Talairach). O x refere-se à direcção da esquerda para a direita na imagem; o y refere-se do topo à base da imagem e o z a direcção pelas *slices* (da primeira à última imagem).

Os artefactos de movimento podem ser classificados em intrínsecos ou extrínsecos. Os artefactos de movimento intrínsecos são devidos a processos fisiológicos, como a respiração e batimento cardíaco. São difíceis de detectar e de corrigir afectando consequentemente as imagens resultantes. Eles levam a um aumento na variação de sinal de RM. Além de provocarem o movimento dos tecidos, estes ritmos fisiológicos são responsáveis por heterogeneidades de campo.

Os movimentos extrínsecos referem-se ao movimento involuntário da cabeça do indivíduo. São mais facilmente detectáveis e de mais fácil controlo.

9.1.2. Correção temporal entre fatias (*Slice Scan Time Correction - SSTC*)

Os exames de fMRI são executados de modo a adquirir várias imagens de uma determinada região cerebral em instantes de tempo distintos. Cada uma das aquisições é formada por um conjunto de fatias. A esse conjunto dá-se o nome de volume funcional. Porém, as fatias que compõem um volume funcional não são adquiridas todas ao mesmo tempo. No entanto, numa análise funcional, isto é, *event related designs*, um volume funcional é tratado como um conjunto de dados, como se todas as fatias tivessem sido obtidas no mesmo instante de tempo. De modo a validar o tratamento de dados, para uma posterior a análise estatística, as séries temporais devem ser corrigidas, de tal modo que fiquem alinhadas em fase. As *slices* adquiridas sequencialmente devem ser interpoladas no tempo, neste caso através de um *sinc interpolation*. Para uma correcta interpolação temporal das *slices*, deve ser conhecida a ordem de aquisição de todas as fatias (que pode ser ascendente, descendente e/ou intercalada), assim como o TR e o *inter slice time value*. A interpolação temporal utiliza a informação dos pontos

temporais vizinhos para estimular a amplitude do sinal de RM. O método de interpolação pode perfeitamente recuperar as informações perdidas entre as fatias.

9.1.3. Filtragem espacial (*spatial smoothing*)

Os filtros de suavização ou de alisamento, mais conhecidos por filtros *smoothing* são filtros passa-baixo que eliminam ou atenuam as altas frequências da imagem. A aplicação deste tipo de filtros é útil quando se pretende a diminuição do ruído da imagem, mas esbate os contornos desta. O ponto-chave nesta ferramenta de pré-processamento é reduzir o nível de ruído dos dados de fMRI (uma variação aleatória inevitável, na intensidade da imagem, o qual está presente mesmo quando nenhum estímulo é aplicado), enquanto mantém o sinal subjacente. Consequentemente qualquer redução no ruído aleatório na imagem irá aumentar a capacidade de uma determinada técnica estatística detectar as activações reais. A aplicação do *smoothing* espacial a cada imagem irá aumentar a relação sinal ruído (SNR), mas irá reduzir a resolução de cada imagem; de tal modo que deve haver um equilíbrio tal, que se consiga aumentar a SNR mantendo intacta a resolução da imagem funcional.

Os filtros normalmente utilizados são do tipo Gaussiano, que realizam a convolução das imagens EPI com funções do tipo:

$$f(x, y, z) = \exp \left\{ - \left[\frac{x^2}{2s_x^2} + \frac{y^2}{2s_y^2} + \frac{z^2}{2s_z^2} \right] \right\} \quad (\text{equação 8.2})$$

em que x , y e z correspondem às posições geométricas das imagens e s_x , s_y e s_z são os desvios padrão da função Gaussiana. As características do filtro são bem definidas pelo parâmetro largura a meia altura, ou FWHM (*Full Width at Half Maximum*), que determina a forma de actuação do filtro sobre a imagem. A relação entre os valores de s e FWHM é dada por: $\text{FWHM} = 2,35 s$.

Para imagens de fMRI normalmente usam-se FWHM's na ordem dos 5 a 8 mm. No trabalho foi usado um FWHM de 4mm.

9.1.4. Filtragem temporal (*high pass temporal filtering*)

A filtragem temporal também é uma ferramenta algumas vezes utilizada no pré-processamento das imagens funcionais, no entanto este tipo de filtragem não foi usado durante o processamento dos nossos dados funcionais, pois o risco de vir a perder informação essencial à posterior análise estatística era muito elevado.

9.2. Processamento dos dados anatômicos

Após terem sido adquiridos os dados anatômicos também passam por um processo de melhoramento de qualidade da imagem. Inicialmente é importante que os dados estruturais tenham uma resolução espacial apropriada, isto é, próxima de 1 mm x 1 mm x 1mm. Se os voxéis não possuírem 1mm de resolução, deverá ser aplicado um algoritmo de interpolação de modo a transformar os voxéis iniciais para voxéis isotrópicos de 1mm. É sempre importante que os voxéis das imagens estruturais sejam isotrópicos, isto é, que possuam o mesmo comprimento ao longo das três direcções ortogonais.

Também é importante normalizar a intensidade da imagem, que muitas vezes é afectada devido a heterogeneidades do campo magnético e/ou artefactos de susceptibilidade. Os voxéis extra cerebrais também são removidos de modo que se considerem apenas os voxéis pertencentes ao volume cerebral.

9.2.1. Transformada de Talairach: Normalização espacial

Muitas vezes é útil a normalização dos resultados, ou seja, através de um processo de transformação espacial, colocar as imagens anatômicas adquiridas num espaço padrão.

Quando se estuda um caso particular, apenas um sujeito, não é importante a normalização dos dados, a não ser que se pretenda comparar diferentes sessões do mesmo indivíduo (comparação intra-sujeito), aumentando assim o poder estatístico da análise final. No entanto, quando se pretende uma análise de múltiplos sujeitos (inter-sujeitos) e comparar os resultados obtidos entre eles, a normalização espacial é uma ferramenta indispensável, pois todos os dados são transformados segundo um novo

sistema de coordenadas. Note-se que o interesse da comunidade de neuroimagem é um estudo populacional, e como tal os dados têm de estar normalizados para deste modo se correlacionarem.

Neste trabalho, a normalização utilizada foi através do atlas de Talairach [35] que estabelece um padrão espacial (um sistema de coordenadas padrão) com a finalidade de mapear as estruturas cerebrais. É um atlas pois estabelece um sistema de coordenadas em relação ao qual as estruturas cerebrais são referenciadas.

Inicialmente é feita uma transformação para um espaço estereotáxico comum (ver figura 55).

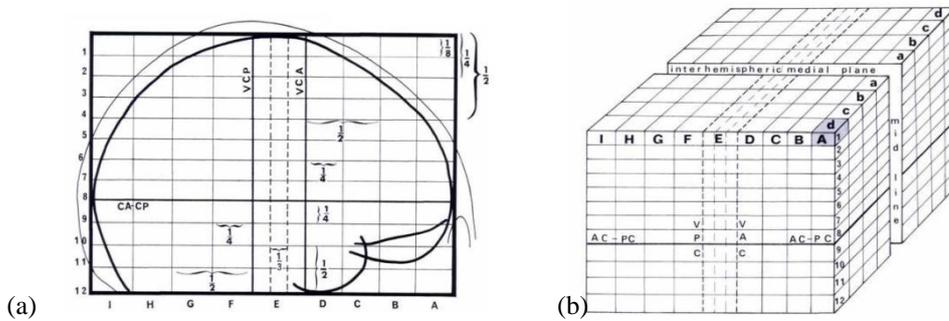


Figura 56: Espaço estereotáxico: (a) sistema de grelha de Talairach. (b) O cérebro é dividido paralelogramos ortogonais [34].

O sistema de coordenadas de Talairach assenta em duas referências anatómicas essenciais: a comissura anterior (AC) e a comissura posterior (PC) (ver figura 56).

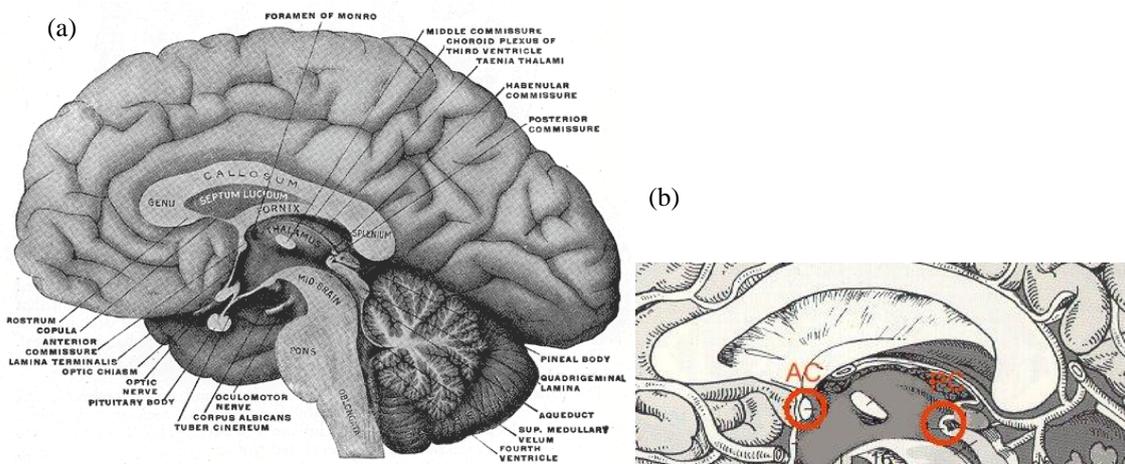


Figura 57: (a) Corte sagital do cérebro humano [2]; (b) Figura esquemática da localização da comissura anterior e comissura posterior. [1]

Identificados estes dois pontos, traça-se um plano que une o eixo superior da comissura anterior com o eixo inferior da comissura posterior, plano AC-PC. Após a definição do novo plano de coordenadas são estabelecidas as fronteiras do córtex ao longo de cada um dos três eixos: ponto anterior (AP), ponto posterior (PP), ponto superior (SP), ponto inferior (IP), ponto à direita (RP) e ponto à esquerda (LP). Pretende-se através destes parâmetros enquadrar o volume cerebral em questão na caixa (no espaço) de Talairach.

Após terem sido marcadas as fronteiras do cérebro este vai passar por um processo de contracção ou expansão de tal modo que preencha o sistema de grelha de Talairach. No final as coordenadas x , y e z iniciais sofrem uma transformação para as novas coordenadas de Talairach x' , y' , z' de tal modo que sobre o plano AC-PC as novas coordenadas são nulas.

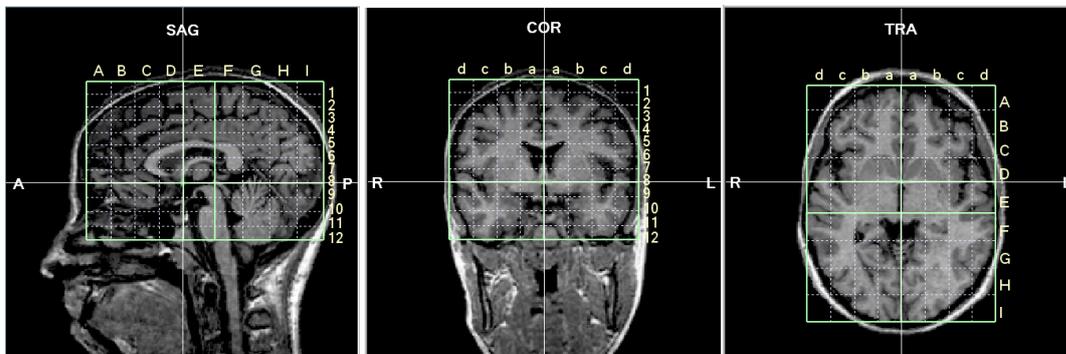


Figura 58: Grelha de Talairach.

Note-se que ao normalizar os dados corre-se o risco de perder alguma actividade devido ao *smooth* dos dados.

Quando se analisa um cérebro que possui uma lesão, este processo de normalização deve ser cauteloso de modo que a área lesionada permaneça intacta. Isto porque quando se pretende alinhar um cérebro padrão com um cérebro que possui uma lesão muitas vezes surgem distorções no local da lesão, bem como nas áreas em redor.

9.2.2. Segmentação

Outro processo relevante na análise é o processo de segmentação, em que as imagens anatômicas são segmentadas (diferenciadas) em matéria cinzenta e matéria branca. Uma identificação precisa da matéria branca é crucial para a análise posterior ao longo da superfície cortical.

As figuras seguintes resumizam o processo de segmentação.

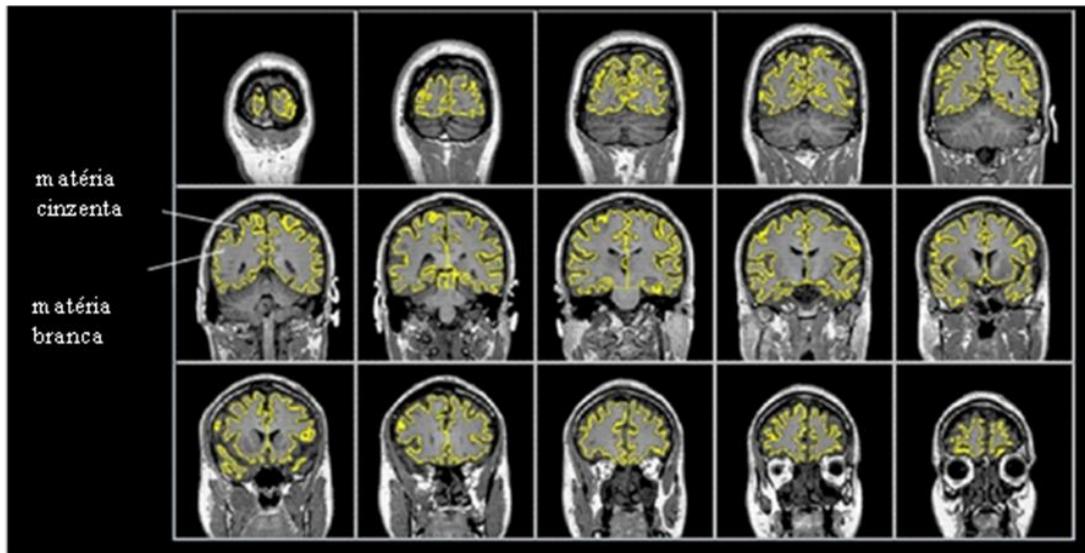


Figura 59: Processo de separação matéria branca e matéria cinzenta (adaptado [18]).

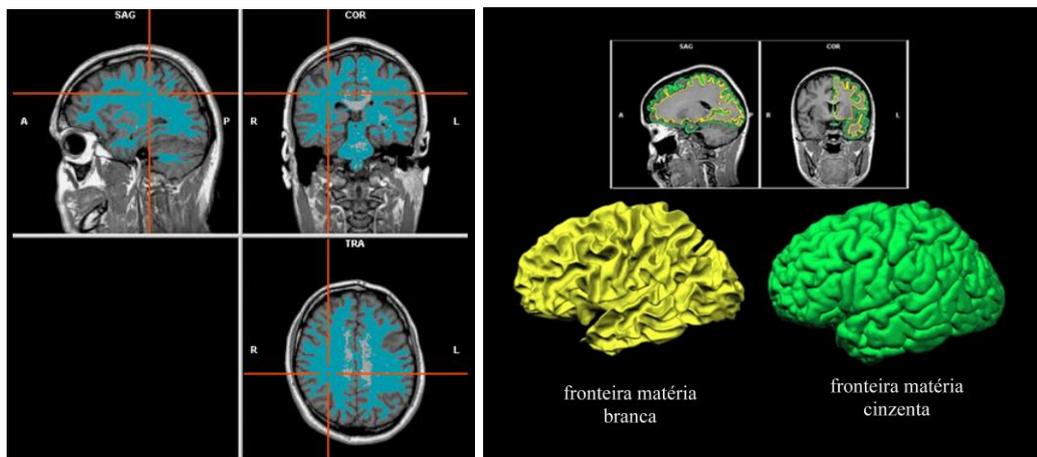


Figura 60: Outros passos do processo de segmentação (adaptado [18]).

9.3. Corregisto

No final de todos estes passos de pré-processamento das imagens funcionais e de transformação das imagens anatómicas é importante fazer o correção de ambas, ou seja, associar as imagens funcionais, que possuem dados relativos à activação das diferentes áreas durante o processo de estimulação, com os dados estruturais de elevada qualidade. Note-se que os dados funcionais têm uma qualidade muito inferior do que os dados anatómicos devido ao método de aquisição das imagens; são dados *blurred* e com fraca resolução espacial.

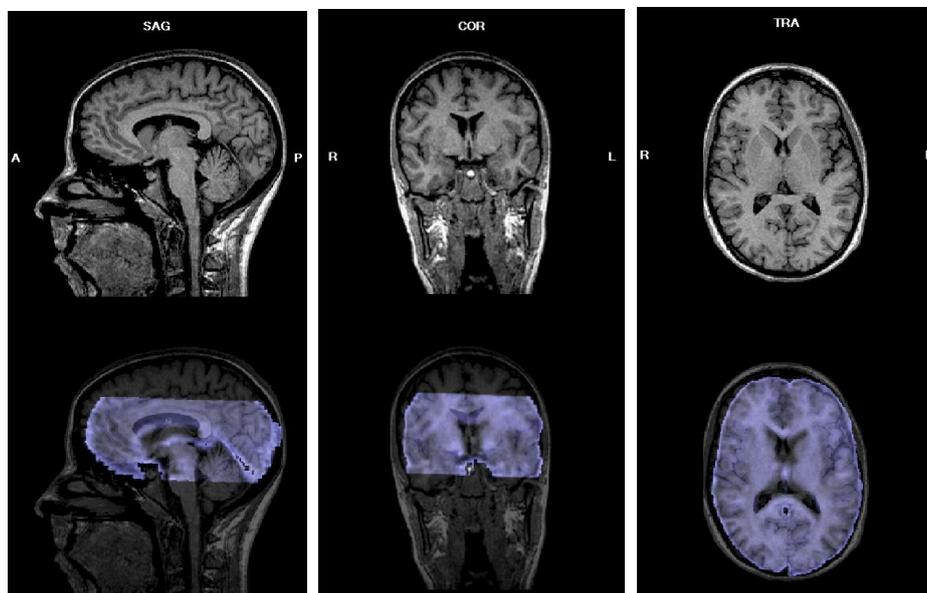


Figura 61: Corregisto dos dados anatómicos com os dados funcionais.

No final do correção obtém-se um ficheiro que contém dados 4D, ou seja é um ficheiro que considera não só as coordenadas espaciais como também as temporais.

9.4. Representação plana

Muitas vezes a visualização dos dados finais pode ser simplificada, transformando o córtex cerebral (3D) numa representação plana, 2D (*flat mapped brain*). Este tipo de representação é útil pois facilitam a representação das áreas corticais visuais aos longo das regiões da superfície cortical, pois muitas vezes é difícil (ou praticamente impossível) visualizar os dados que se encontram no fundo das cisuras.

Após o correção o cérebro é extraído, insuflado e cortado de modo a obter uma representação plana (ver figura 61). Neste tipo de representação, as zonas a cinzento-escuro correspondem às zonas que inicialmente se encontravam nas cisuras.

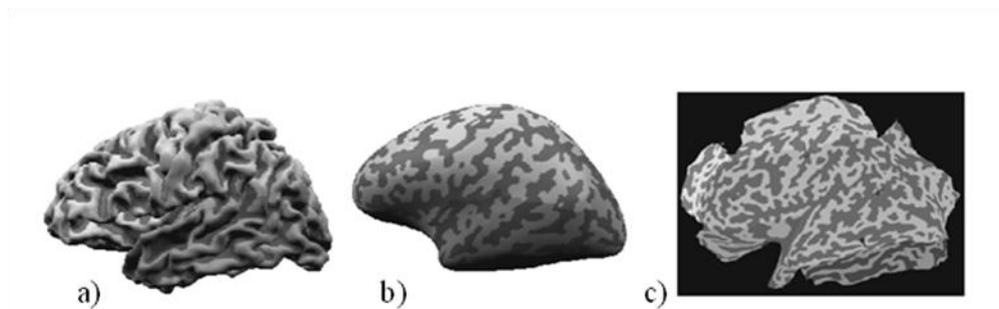


Figura 62: Diferentes tipos de representação cerebral (neste caso do hemisfério esquerdo). (a) Cérebro extraído; (b) insuflado e (c) representação plana (*flat map*) [18].

X. Ferramentas de análise estatística

A análise estatística dos dados funcionais é provavelmente o passo mais importante na análise de fMRI.

Após o pré-processamento dos dados funcionais, realiza-se a análise estatística para determinar quais os voxels que são estatisticamente significativos, que indica uma elevada probabilidade de estes terem respondido a determinado estímulo. O objectivo principal é detectar os voxels que foram activados durante o processo de estimulação, indicando o nível de significância estatística, facilitando assim a interpretação dos resultados.

A maioria dos testes estatísticos utilizados em fMRI possui três pontos em comum. Primeiro, expressam a significância como a probabilidade do resultado ocorrer sobre a hipótese nula (no caso da técnica de fMRI, a hipótese nula é o caso em que a diferença entre as condições não possui efeito nos dados de fMRI) e utilizam mapas coloridos para expressar essa probabilidade. Segundo, os voxels cujo nível de probabilidade está abaixo de um limiar, conhecido como valor *alfa*, são marcados como significativos, enquanto os voxel cuja probabilidade está acima do limiar estatístico é marcado como não significativo. De notar que o valor *alfa* pode originar falsos positivos, ou seja, um voxel pode ser marcado como activo quando na realidade não é. Terceiro, as aproximações são geralmente conservativas, pois muitas vezes enfatizam a exclusão a voxels activos, resultando em falsos negativos, ou seja, um determinado voxel é marcado como inactivo, quando na realidade é activo.

No âmbito deste trabalho apenas será explorada a análise de correlação e o modelo GLM, uma vez que a primeira foi a análise aplicada no mapeamento retinotópico e a segunda a análise aplicada no mapeamento das outras áreas funcionais.

10.1. Modelo Linear Geral (GLM)

O uso da análise GLM, modelo geral linear, na interpretação de dados funcionais de imagiologia cerebral foi introduzido por Friston e sua equipa em 1994.

Este tipo de análise estatística vai mais além do que os testes de correlação, pois permite especificar modelos estatísticos avançados que contêm vários preditores. Ela é adequada a muitos paradigmas usados em fMRI.

A análise GLM é matematicamente idêntica à análise de regressão múltipla pois é usada uma combinação linear composta por vários preditores para explicar ou prever a variação de determinada variável y .

A palavra “linear” é devida ao facto de se pretender explicar ou prever o comportamento temporal através de uma combinação linear de funções de referência, preditores. É um modelo “geral” pois permite a implementação de qualquer teste estatístico paramétrico com uma variável dependente, incluindo a análise de variância (ANOVA) e análise de co-variância (ANCOVA).

Este método linear utiliza a sessão experimental como uma única série temporal e compara-a a uma série temporal preditora composta por várias respostas hemodinâmicas individuais. A equação para o modelo é dada por:

$$y(t) = y'(t) + e(t) = b_0 + b_1x_1(t) + b_2x_2(t) + \dots + b_Nx_N(t) + \varepsilon(t), \text{ (equação 10.2)}$$

em que y é o sinal observado ao longo do tempo, x_i são as variáveis explicativas, b_i são os valores da regressão (ou parâmetros de peso β) que indicam quanto cada factor contribui para os dados absolutos e $\varepsilon(t)$ é um termo de erro para o desvio não explicado do cálculo de $y'(t)$ do sinal medido $y(t)$ para cada elemento temporal, t . O termo b_0 é a contribuição de todos aqueles factores constantes ao longo do processo, por exemplo, valores brutos de $T2^*$ gravados num determinado voxel na ausência de activação BOLD.

Tal como as outras análises, a análise GLM é executada de forma independente para a série temporal de cada voxel.

O resultado da análise GLM de uma série temporal de um voxel são estimativas para os pesos da regressão b_i , de tal modo que os valores predictivos $y'(t)$ estejam o mais

próximo possível dos valores medidos $y(t)$ para cada valor de tempo (t). Uma vez que normalmente existem muito menos preditores do que elementos de tempo (valores de t – *time points*), esta previsão não é exacta, a não ser que o sinal possua um valor constante ao longo do tempo. Como tal existe um valor de erro, positivo ou negativo para cada valor de t ; $e(t) = y(t) - y'(t)$. Este termo de erro é denominado erro residual.

O modelo GLM pode ser descrito pela forma matricial (10.3). Os dados experimentais são representados por uma matriz bidimensional constituída por pontos temporais (n) e voxels (V). Os valores da regressão e o termo de erro são calculados independentemente. Os voxels organizam-se ao longo de uma dimensão de modo a simplificar os cálculos. A *design matrix* especifica o GLM a ser estimado. A matriz dos coeficientes contém k linhas, de tal forma que cada elemento indica a amplitude de um preditor. O termo de erro é um vector com n linhas.

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & X_{11} & \dots & \dots & \dots & X_{1K} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & X_{n1} & \dots & \dots & \dots & X_{nK} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_0 \\ \vdots \\ b_K \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_1 \\ \vdots \\ e_n \end{bmatrix} \quad (10.3)$$

ou na notação matricial:

$$y = Xb + \varepsilon \quad (\text{equação 10.4})$$

Nesta última notação, o sinal de fMRI observado é dado por $y = Xb + \varepsilon$; o sinal de fMRI previsto $\hat{y} = Xb$ e o erro de previsão $e = y - \hat{y}$.

Após ter sido estabelecido o GML para uma determinada condição, calculam-se quais as combinações dos coeficientes (pesos β) que, quando multiplicados pela *design matrix* retribuem o menor termo de erro.

De um modo esquemático:

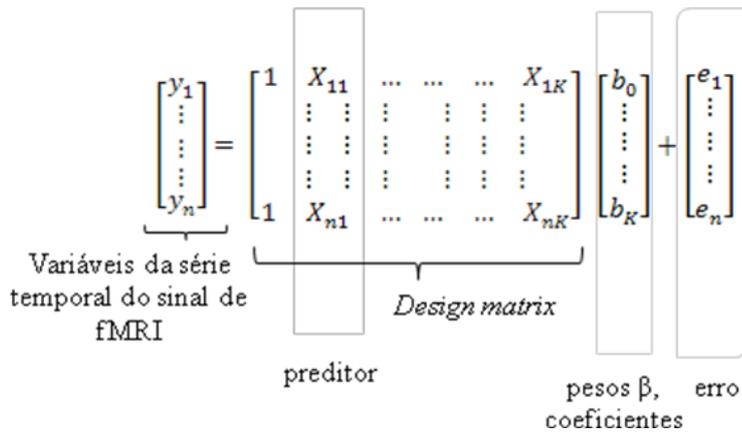


Figura 63: Esquema de uma análise GLM

Para entender este processo, considere-se uma sessão de fMRI muito simples, em que um indivíduo observa sequencialmente uma imagem estática que alterna com uma imagem dinâmica a cada 20 segundos durante a aquisição de imagens. Supondo que os dados são adquiridos em 100 segundos ter-se-á o seguinte protocolo:

	IE	IM	IE	IM	IE	
0	20	40	60	80	100	segundos

Figura 64: Protocolo estimulação auxiliar à análise GLM. A zona IE corresponde ao intervalo de tempo em que o sujeito observa uma imagem estática, por outro lado a zona IM corresponde à apresentação de uma imagem dinâmica.

Se considerarmos um voxel que responde ao movimento, durante este processo esse voxel deverá mostrar duas respostas hemodinâmicas distintas, uma para cada imagem dinâmica. A análise GLM avalia de que modo esse série temporal hipotética contribui para os dados reais, comparando a variabilidade fora do modelo. Na figura 64 é apresentado um esquema que ajuda a compreender a forma da matriz GLM. São definidos dois preditores X_1 e X_2 . O preditor X_0 , constante, serve para estabelecer a linha de base do sinal. As séries temporais esperadas são obtidas pela convolução dos preditores com a HRF.

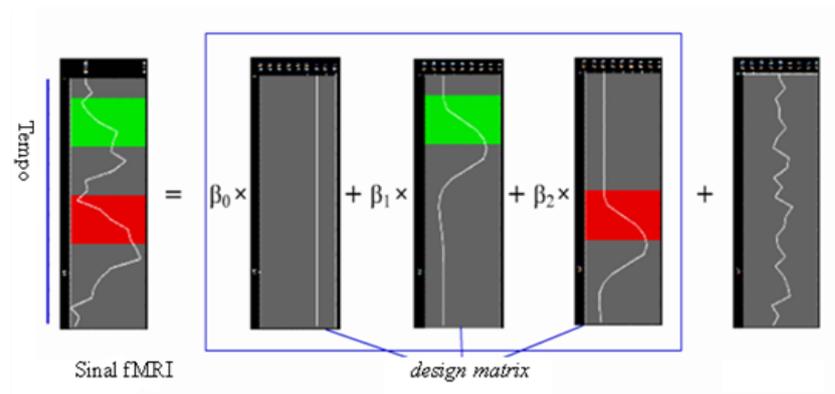


Figura 65: Figura esquemática das séries temporais do sinal, preditores e erro para um voxel que responde ao movimento (ou seja que está presente num área cerebral que é activa na presença de uma imagem dinâmica) [19].

10.2. Apresentação dos mapas estatísticos

É importante discutir o modo de visualização do resultado da aplicação dos testes estatísticos sobre os dados de fMRI. Normalmente, cada pixel que compõe a imagem recebe uma cor que varia de acordo com a sua significância estatística formando um mapa de cores. No entanto, o significado dessas cores varia consoante o teste aplicado.

XI. Análise e apresentação dos resultados no BrainVoyager QX

O BrainVoyager QX, versão 1.7, foi o software usado na análise e processamento de dados de ressonância magnética estrutural e funcional.

11.1. Mapeamento das áreas retinotópicas

11.1.1. Parâmetros de aquisição dos dados de retinotopia:

Dados adquiridos num *scanner* de ressonância magnética de 3 T ($B_0= 3T$), da unidade de *Maastricht brain imaging center*.

Dados funcionais: TR: 2000 ms; TE: 30 ms; 28 *slices*, 2 mm de espessura da *slice*, 71 ms de tempo entre *slices*; 266 volumes.

Dados anatômicos: 129 volumes adquiridos.

11.1.2. Criação do protocolo de estimulação para os diferentes estímulos e respectiva análise estatística

O protocolo de estimulação define o início e o final das condições experimentais, ou seja, das diferentes formas de estímulos apresentadas ao longo do processo de estimulação.

Quando se estabelece um protocolo de estimulação usam-se cores diferentes para representar as diferentes fases da estimulação.

Para o mapeamento das áreas retinotópicas o protocolo de estimulação é composto por 8 preditores que correspondem a diferentes fases de estimulação. Assim, para o mapeamento do ângulo polar, iremos ter 8 preditores, correspondendo cada um a 45 graus do campo visual e para o mapeamento da excentricidade iremos ter 8 preditores, correspondendo cada um ao nível de expansão do anel.

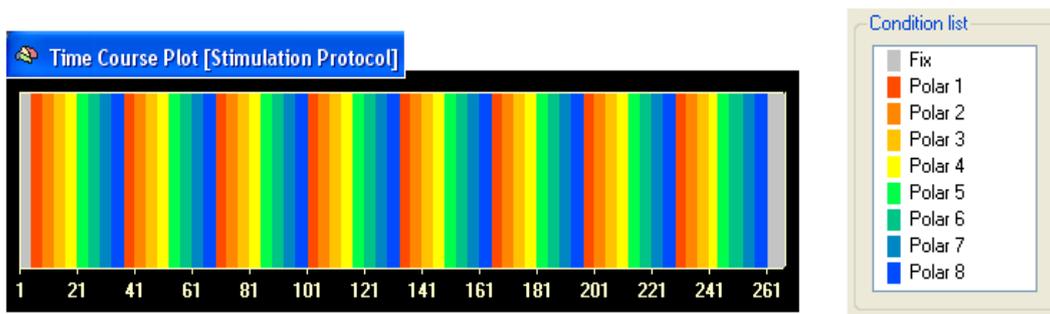


Figura66: Protocolo de estimulação para retinotopia.

Como foi referido anteriormente, o estímulo usado para o mapeamento do ângulo polar é uma “cunha” que roda em sentido anti-horário, levando 64 segundos a percorrer 360°. Divide-se este estímulo em intervalos de 45° de modo a obter intervalos de interesse para os diferentes quadrantes do campo visual. Isto é, o primeiro quadrante será o quadrante superior direito, que corresponde aos 2 primeiros intervalos de 45° do protocolo de estimulação. O segundo quadrante irá corresponder aos terceiro e quarto intervalos e assim sucessivamente (ver figura 65).

Para mapear todo o campo visual o estímulo demora 64 segundos, ao dividi-lo por 8 intervalos iguais, cada intervalo irá corresponder a 8 segundos (ou quatro volumes, tendo em conta os parâmetros de aquisição de imagem utilizados para retinotopia, TR = 2000 ms).



Figura 67: Protocolo de estimulação para o estímulo do ângulo polar e respectiva análise de correlação para mapear o hemisfério direito.

Este estímulo é apresentado 8 vezes consecutivas e por isso o protocolo de estimulação é composto por 8 ciclos, cada um de 64 segundos, resultando numa duração total de 512 segundos, 268 volumes.

De notar que, antes de ser apresentado o estímulo é apresentado um ponto central de fixação durante 12 segundos. Os volumes adquiridos durante este intervalo de tempo podem ser rejeitados no início do processamento dos dados funcionais, durante a criação do projecto funcional, ou tidos em conta no protocolo de estimulação. No entanto, eles são úteis pois servem de linha de base à posterior análise estatística.

Em retinotopia é feita uma análise de correlação.

Relativamente ao mapa polar a análise de correlação é feita tendo em conta o hemisfério que se pretende mapear. Para mapear o hemisfério direito começa-se o teste na variável polar 3, por outro lado, para mapear o hemisfério esquerdo começa-se na variável polar 7. (ver figura 66 e 67)

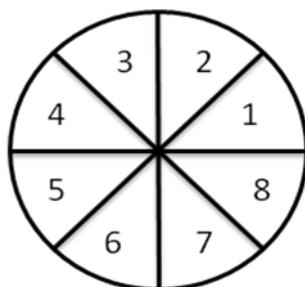


Figura68: Explicação do ciclo polar. O ponto 1 significa o início da estimulação. O hemisfério direito começa a ser mapeado a partir do ponto 3 ao ponto 6, enquanto que o hemisfério esquerdo começa a ser mapeado no ponto 7 até ao ponto 2.

O ciclo completo é coberto por 32 passos. Consequentemente, metade do círculo é composta por 16 passos. Tendo em conta o atraso hemodinâmico, será considerada na análise estatística *lags* de 14 segundos de modo a cobrir todo o semi-círculo, ou seja, meio campo visual e consequentemente cada hemisfério cerebral.

É sempre necessário ter em conta a função HRF, ou seja o atraso do sinal de fMRI devido à resposta hemodinâmica descrita no capítulo 3.1.

Relativamente ao mapeamento da excentricidade, utiliza-se um estímulo em forma de anel em expansão, do centro para a periferia do campo visual, como foi referido

anteriormente. Este estímulo, tal como o anterior é repetido 8 vezes, é composto por 8 ciclos, sendo a duração de cada ciclo de 64 segundos.

O protocolo de estimulação para este estímulo é muito semelhante ao utilizado na análise anterior. No entanto, neste caso, quando se faz a análise de correlação consideram-se 28 lags, começando sempre no valor 1. No estímulo da excentricidade não se faz distinção entre hemisférios pois o estímulo é igual para ambos (vai sempre aumentando de raio).

11.1.3. Apresentação de Resultados

Na figura 68 observa-se o protocolo de estimulação com a respectiva análise de correlação que começa no ponto 7 (pretende-se mapear o hemisfério esquerdo) e nas figuras seguintes observam-se os resultados obtidos.

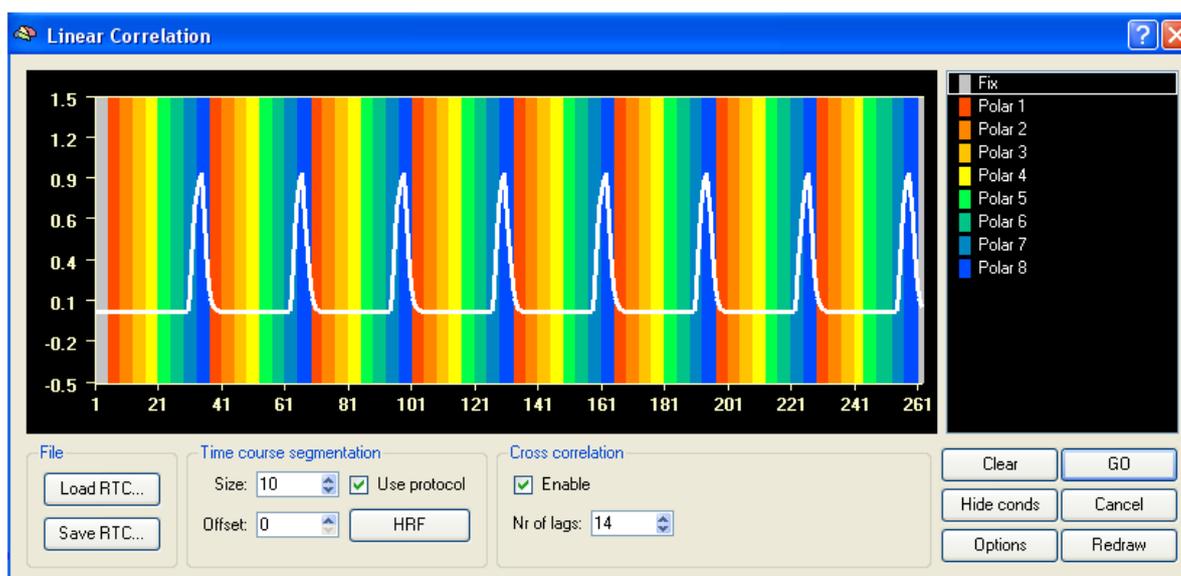


Figura 69: Análise de correlação linear.

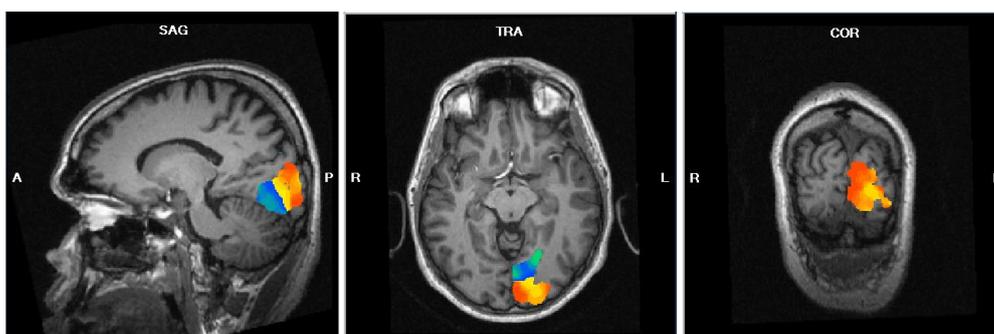


Figura 70: Mapa polar (3D).

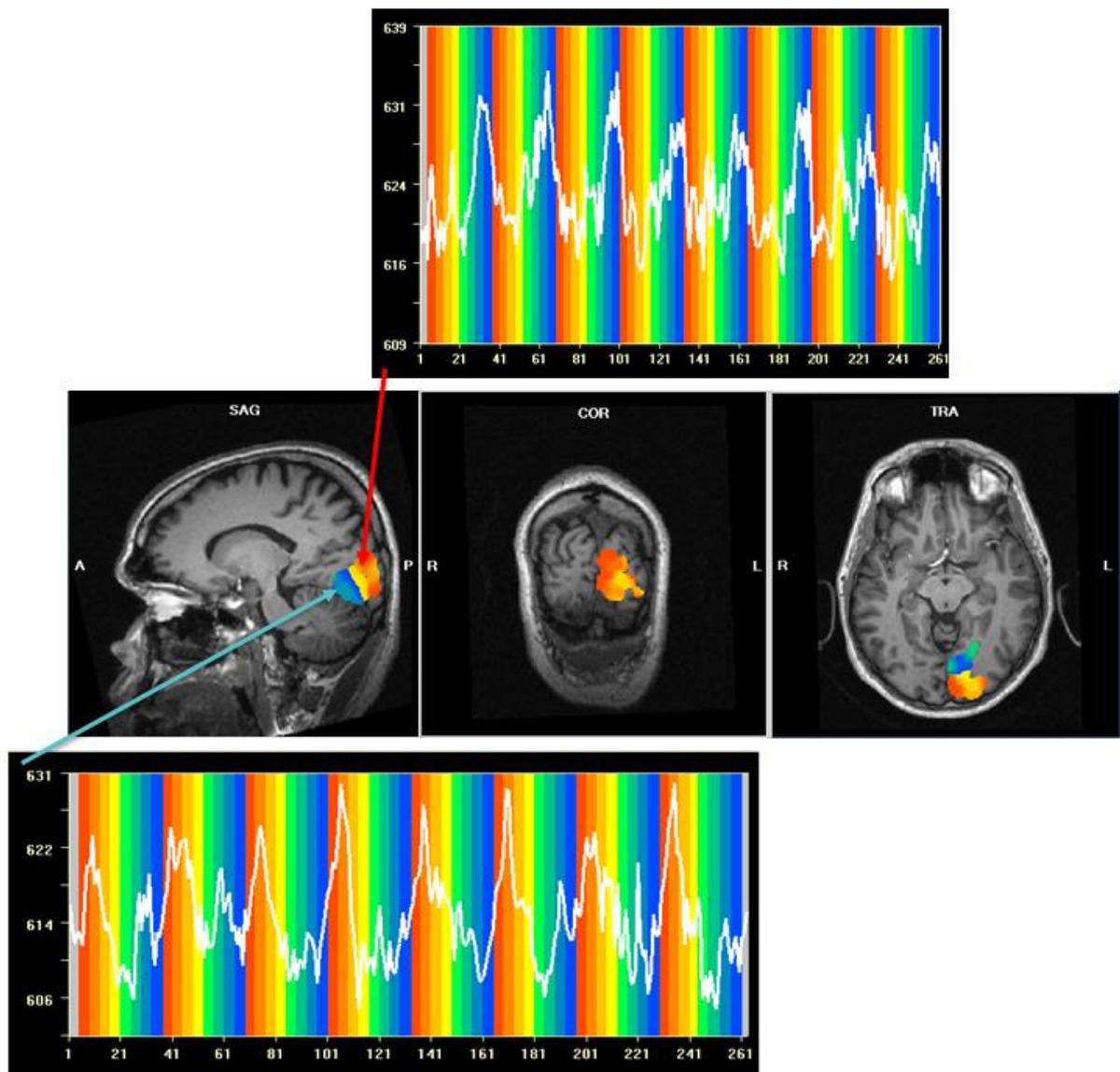


Figura 71: Mapa polar com a actividade correspondente para duas regiões de interesse distintas

O mapa polar permite a diferenciação das áreas retinotópicas como tal optou-se pela sua apresentação em vez do mapa da excentricidade. De modo a obter resultados mais claros e conseguir delimitar algumas áreas retinotópicas é necessário a aplicação de algumas ferramentas descritas anteriormente (extração cerebral, segmentação, etc.).

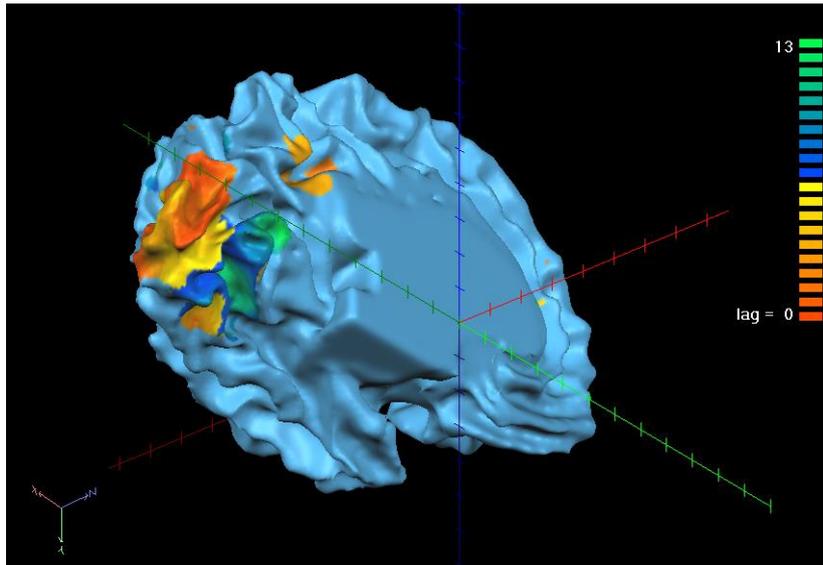


Figura 72: Mapa polar da superfície cortical do cérebro, hemisfério esquerdo

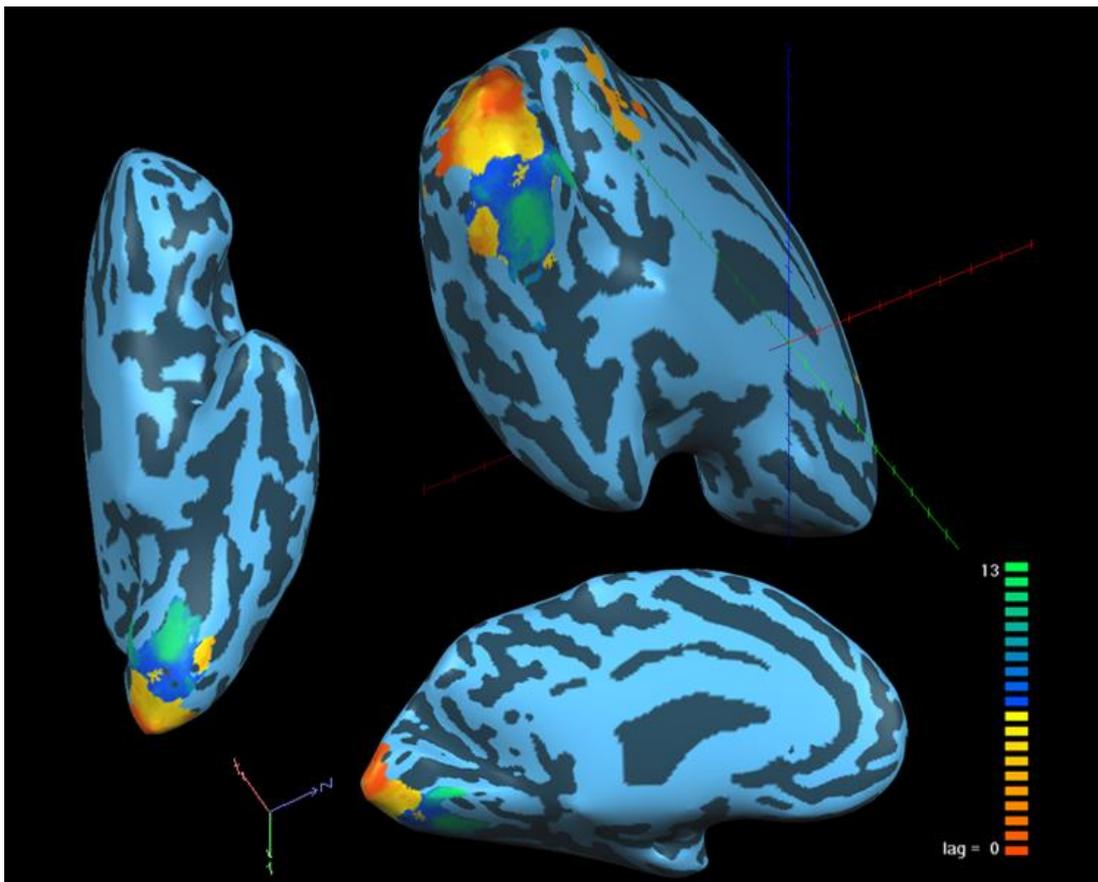


Figura 73: Mapa polar do hemisfério esquerdo, representação insuflada.

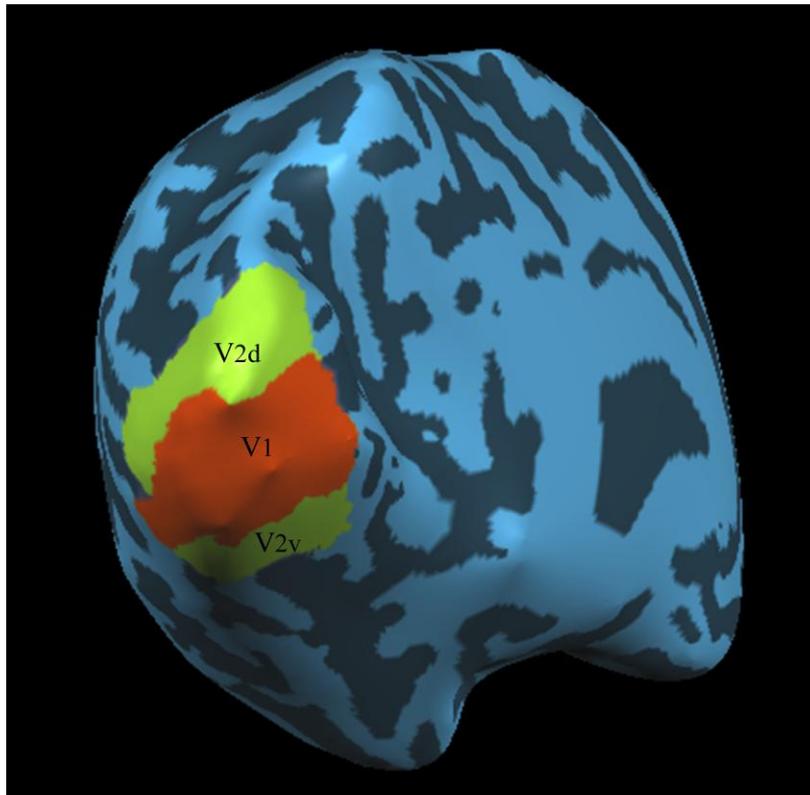


Figura 74: Mapa retinotópico.

11.2. Mapeamento da área MT

11.2.1. Parâmetros de aquisição o mapeamento da área MT

Dados adquiridos num *scanner* de ressonância magnética de 1,5 T ($B_0 = 1,5T$), da unidade de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

Dados funcionais: TR: 2000 ms; TE: 50 ms; tamanho da matriz: 64 x 64; FOV: 192 x 192 mm²; 21 *slices*; 3,5 mm de espessura da *slice*; 106 volumes.

Dados anatómicos: Imagens adquiridas no modo T1-mpr-ns-sag; TR= 1900; TE = 3; FOV: 240 x 240 mm²; 128 volumes.

11.2.2. Criação do protocolo de estimulação, análise estatística e apresentação dos resultados

É feita uma análise GLM. Inicialmente cria-se o protocolo de estimulação e definem-se os dois preditores (um para o estado estacionário e outro para o estado de movimento (*flowfield*)) (ver figura 74).

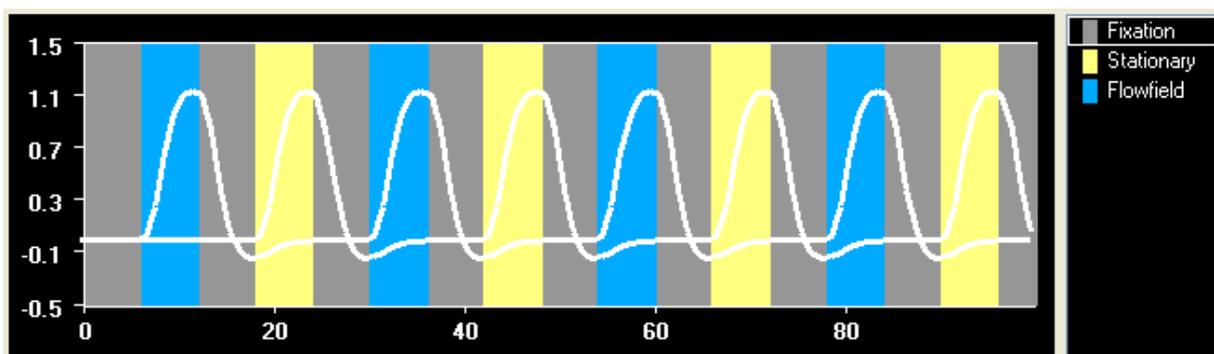


Figura 75: Protocolo de estimulação para mapeamento da área MT.

Na análise é importante definir o contraste adequado uma vez que se pretende mapear apenas as áreas cerebrais que respondem ao movimento. Assim o contraste aplicado será o da figura 75:

Predictor Nr.	Predictor Name
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Flowfield
<input checked="" type="checkbox"/> 2	Stationary

Conjunction analysis Contrast name:

Figura 76: Contraste definido para a análise GLM de modo a revelar as áreas que respondem unicamente ao movimento.

Na figura 76 observa-se o resultado do teste estatístico. A área MT é facilmente identificável a laranja. O sinal da região de interesse mostra claramente que a região cerebral em causa responde fortemente a um estímulo em movimento do que um estímulo estático.

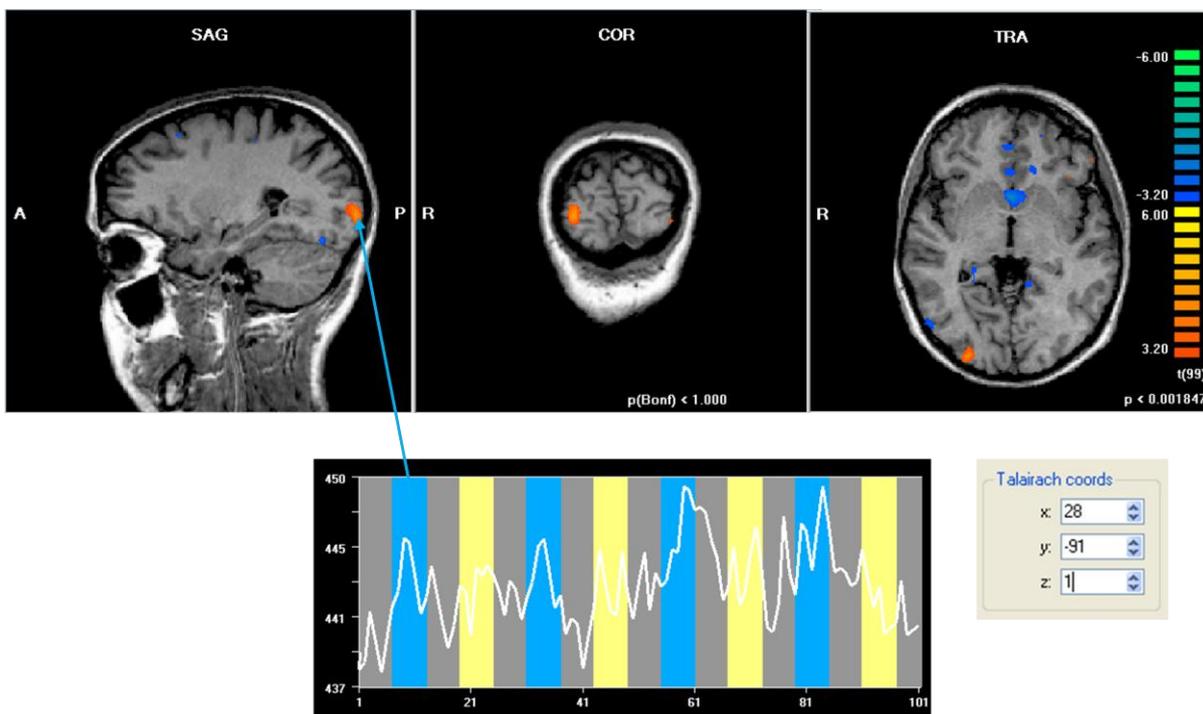


Figura 77: Resultado da análise GLM para a área MT:

11.3. Mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA

11.3.1. Parâmetros de aquisição para o mapeamento das áreas PPA, LOC, FFA

Dados adquiridos num *scanner* de ressonância magnética de 1,5 T ($B_0 = 1,5T$), da unidade de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

Dados funcionais: TR: 2000 ms; TE: 50 ms; tamanho da matriz: 64 x 64; FOV: 192 x 192 mm²; 21 *slices*; 3,5 mm de espessura da *slice*; 106 volumes.

Dados anatómicos: 192 volumes.

11.3.2. Criação do protocolo de estimulação, análise estatística e apresentação dos resultados para as diferentes áreas

É feita uma análise GLM. Inicialmente cria-se o protocolo de estimulação e definem-se os preditores (casas, faces, objectos e *sramble objects*) (ver figura 77).

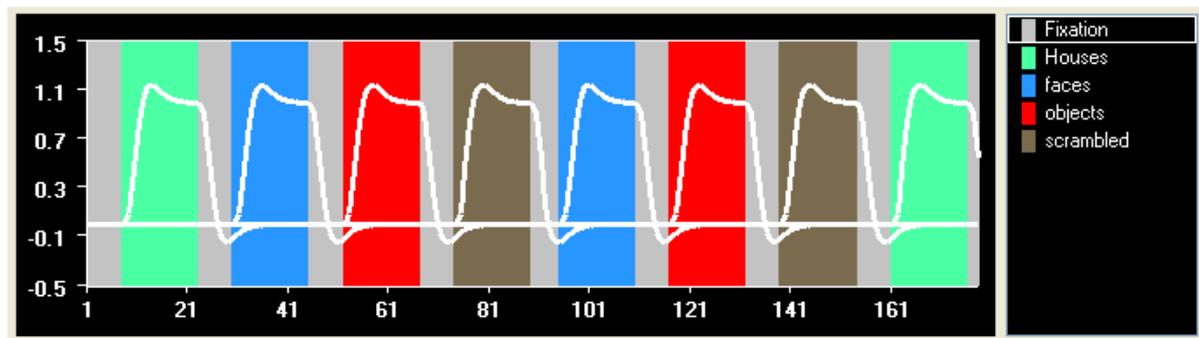


Figura 78: Protocolo de estimulação e análise GLM para o mapeamento das áreas PPA, LOC e FFA.

Durante a aquisição dos dados funcionais realizaram-se 3 sessões (como foi referido no capítulo 8.2). Sendo assim, nesta análise terão de ser considerados os resultados de todas as sessões de modo a aumentar o poder estatístico. Efectua-se uma análise GLM *multi study, multi subject* (figura 78).

VTC files	Design matrix files	Names of predictors in design matrix files
MC_run4LOC1_SCSAI_3DMCT_LTR_THP3c_TAL.vtc	LOC1.rtc	Houses, faces, objects, scrambled
MC_LOC2_SCSAI_3DMCT_LTR_THP3c_TAL.vtc	LOC2.rtc	Houses, faces, objects, scrambled
MC_LOC3_SCSAI_3DMCT_LTR_THP3c_TAL.vtc	LOC3.rtc	Houses, faces, objects, scrambled

Figura 79: Análise multi study, multi subject.

Nas figuras seguintes pode ser visto o contraste usado para o mapeamento das diferentes áreas, o resultado da aplicação da análise GLM e a actividade correspondente a à região em causa. Note-se que o contraste vai sendo alterado consoante as áreas que se pretendem observar.

Área PPA

Predictor Nr.	Predictor Name
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Houses
<input type="checkbox"/> 2	faces
<input type="checkbox"/> 3	objects
<input type="checkbox"/> 4	scrambled

Conjunction analysis Contrast name:

Figura 80: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área PPA.

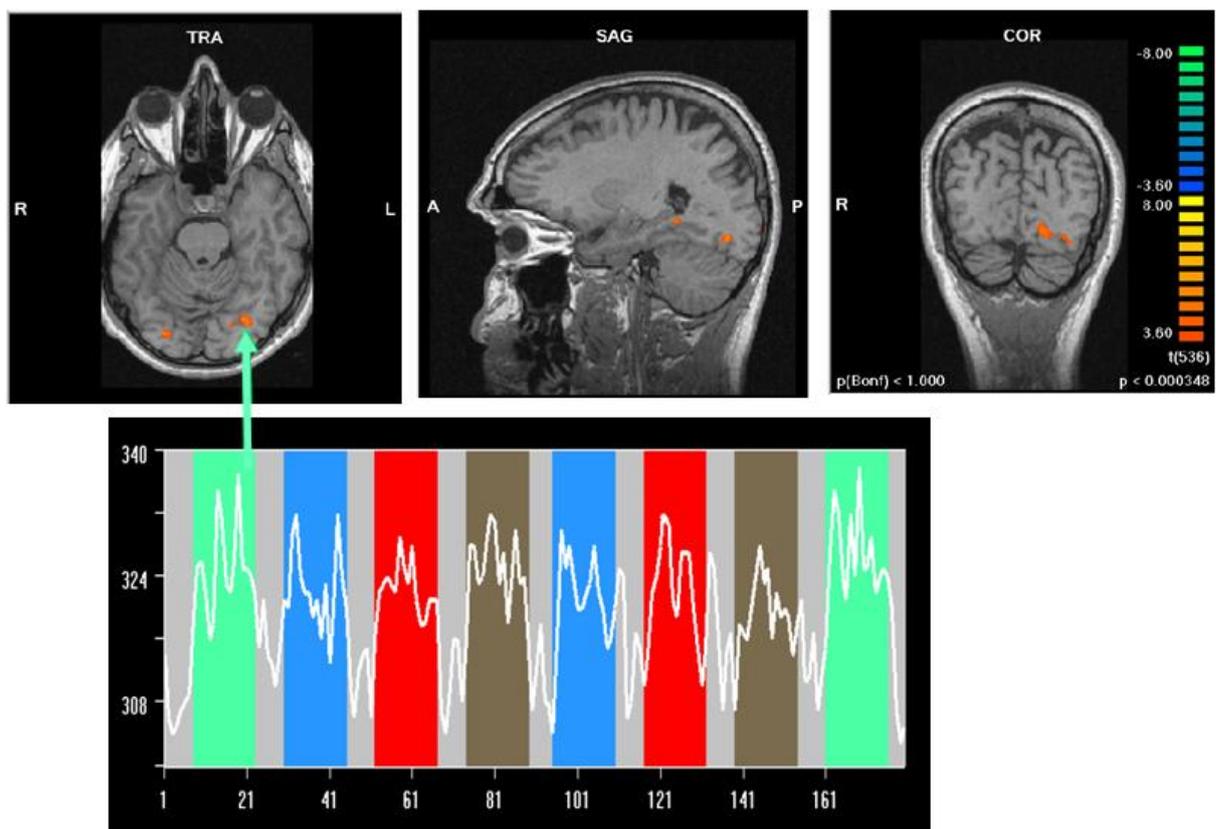


Figura 81: Área PPA.

Neste caso, verifica-se um ligeiro aumento da actividade cerebral quando o estímulo apresentado é "casas".

Área FFA

Predictor Nr.	Predictor Name
<input type="checkbox"/> 1	Houses
<input checked="" type="checkbox"/> 2	faces
<input type="checkbox"/> 3	objects
<input type="checkbox"/> 4	scrambled

Conjunction analysis Contrast name:

Figura 82: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área FFA.

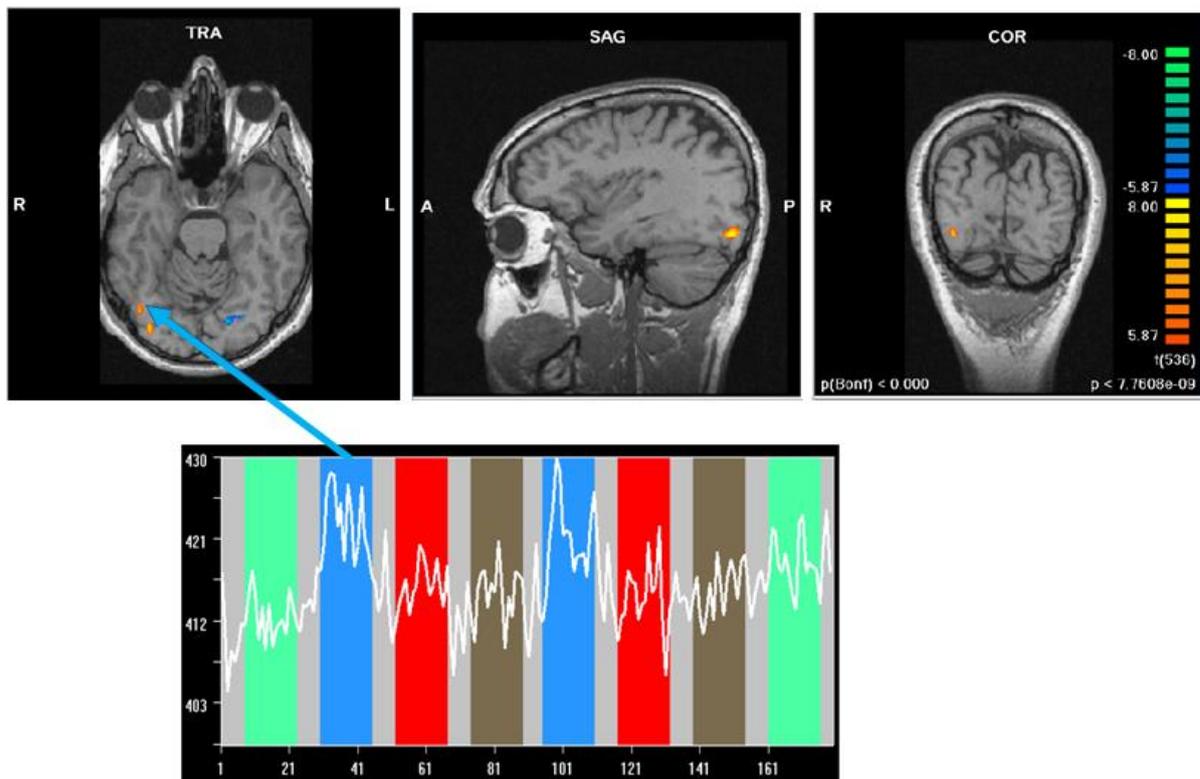


Figura 83: Área FFA.

Verifica-se um ligeiro aumento da actividade cerebral quando o estímulo apresentado é “faces”.

Área LOC

Predictor Nr.	Predictor Name
<input type="checkbox"/> 1	Houses
<input type="checkbox"/> 2	faces
<input checked="" type="checkbox"/> 3	objects
<input type="checkbox"/> 4	scrambled

Conjunction analysis Contrast name:

Figura 84: Contraste utilizado na análise GLM para o mapeamento da área LOC.

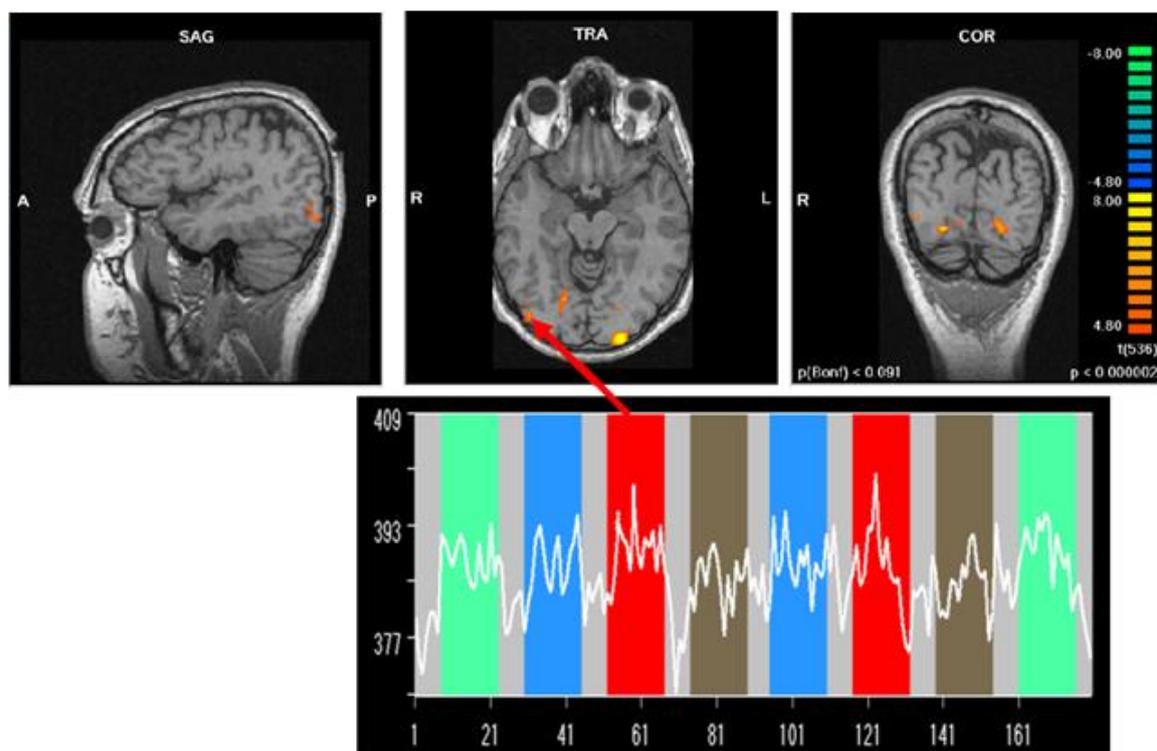


Figura 85: Área LOC.

Por último, verifica-se um ligeiro aumento da actividade cerebral quando o estímulo apresentado é "objectos".

Referências Bibliográficas

- [1] *AC-PC Transform* [em linha]. [Consult. Dezembro 2006]. Disponível em: <URL: http://www.cns.atr.jp/neuroinfo/vbmeg/BrainVoyagerUsers_en1-4.html >.
- [2] *Anterior Commissure* [em linha]. [Consult. Dezembro 2006]. Disponível em: <URL: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d7/Gray715.png> >
- [3] BASELER, Heidi A. [et al] - Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. *Nature Neuroscience*. Nature America. ISSN 1097-6256. Vol. 5 (2002), p. 364–370.
- [4] BASELER, Heidi A. [et al] - Topographic organization of human visual areas in the absence of input from primary cortex. *The Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience. ISSN 0270-6474/99. Vol 19, n.º 7 (1 April 1999), p. 2619-2627.
- [5] Basic fMRI Physics [em linha]. [Consult Junho 2007]. Disponível em: <URL: http://defiant.ssc.uwo.ca/Jody_web/fMRI4Dummies/pdfs_and_ppt/Basic_MR_Physics_grey.pdf >
- [6] BUXTON, Richard B. - *Introduction to functional magnetic resonance imaging : principles and techniques*. Cambridge: University Press, 2002. Xi, 523 p. il. ISBN 0521581133.
- [7] CLARE, Stuart - *Functional Magnetic Resonance Imaging: Methods and Applications* [em linha]. [Consult. Setembro 2006]. Disponível em: <URL: <http://users.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/thesis/fmri.pdf>>
- [8] *Cognitive Neuroscience ; visual system* [em linha]. [Consult. Agosto 2007]. Disponível em: URL:http://pissaro.soc.huji.ac.il/~leon/CogNeuroSci/presentations/CogNeuro06a_VisusalSys3%20_ventral%20pathway2007.ppt
- [9] CULHAM, Jody – *Basics of fMRI and the BOLD response* [em linha]. [Consult. Maio 2007] Disponível em : <URL: <http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies/Tutorials.html> >

- [10] *Design efficiency in fMRI* [em linha]. [Consult. Junho 2007]. Disponível em: <URL: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DesignEfficiency> >
- [11] DUBIN, Marck – *Brodmann Areas in the Human Brain with an Emphasis on Vision and Language* [em linha]. [Consult. Junho 2007]. Disponível em: <URL: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html> >
- [12] ENGEL, Stephen A. [et al.] - Retinotopic Organization in Human Visual Cortex and the Spatial Precision of Functional MRI. *Cerebral Cortex*. ISSN 1047-3211/97. Vol 7 (1997), p. 181-192.
- [13] FERNEYHOUGH, Emma - *Functional MRI Methods Workshop* [em linha]. [Consult. Setembro 2006]. Disponível em: <URL: <http://vuiis.vanderbilt.edu/~rogersbp/fmriworkshop.html>>
- [14] FOSTER, M.A. - *Magnetic Resonance in Medicine and Biology*. Nova York: Pergamon Press, 1984.
- [15] *Functional Brain Areas in the Human* [em linha]. [Consult. Junho 2007]. Disponível em: <URL:http://defiant.ssc.uwo.ca/Jody_web/fMRI4Dummies/functional_brain_areas.htm#retinotopic%20and%20visual%20areas >
- [16] GIACOMANTONE, Javier O. – *Ressonância magnética funcional com filtragem pela difusão anisotrópica robusta* [em linha]. [Consult. Junho 2007]. Disponível em: <URL: <http://www.lps.usp.br/~hae/dissert-javier.pdf> >
- [17] GIL, Victor M. S., Geraldês, Carlos F.G.C. -*Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações*. Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa, 2002. ISBN 972 31 0969 7.
- [18] GOEBEL, Rainer - *BrainVoyager QX Presentations - BrainVoyager QX Overview Nov2005*. [Consult. Maio 2007]. Disponível em: < URL: <http://www.brainvoyager.com/>>
- [19] GOEBEL, Rainer - *BrainVoyager QX Presentations –Principles of GLM Analysis*. [Consult. Maio 2007]. Disponível em: < URL: <http://www.brainvoyager.com/>>
- [20] GOEBEL, Rainer ; JANSMA, Henk - *BrainVoyager QX Getting Started Guide* [em linha]. [Consult. Outubro 2006]. Disponível em: <URL: <http://www.brainvoyager.com>>

- [21] GONZALES, Rafael C; Woods, Richard E. – *Digital Image Processing*. Prentice Hall, 2002. ISBN 0130946508.
- [22] GRILL-SPECTOR, K.; MALACH, R. – The Human Visual Cortex. *Annual Review of Neuroscience*. Annual Reviews. ISSN 0147-006X/04/0721. Vol 27 (2004), p. 649 – 677.
- [23] HOA, Denis [et al.] - *Campus Medica* [em linha]. [Consult. Outubro 2006]. Disponível em: <URL: <http://www.e-mri.org>>
- [24] HORNAK, Joseph P. - *The Basics of MRI* [em linha]. [Consult. Outubro 2006]. Disponível em: <URL: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>>
- [25] HUK, Alexander C. [et. al.] - Retinotopy and functional subdivision of human visual areas MT and MST. *The Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience. ISSN 0270-6474/02. Vol 22, n.º 16 (15 Aug. 2002), p. 7195-7250
- [26] HUTTON, C. [et al.] - The effect of inter-stimulus interval on signal responses in fMRI. *Neuroimage*, Vol. 3 (1998), p. 85–91.
- [27] *Introduction: fMRI for Newbies*. [em linha]. [Consult. Agosto 2007] Disponível em:<URL:<http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies/Tutorials/01%20Intro/Introduction.pdf>>
- [28] JEZZARD, Peter; Matthews, Paul M. ; M. Smith, Stephen - *Functional MRI: an introduction to methods*. Oxford [etc.]: Oxford University Press, 2001. xiii, 390 p. il. ISBN 0192630717.
- [29] JUSTINA, Hellen M. D. - Variabilidade da actividade cerebral em resposta a estímulos [em linha]. [Consult. Janeiro 2007]. Disponível em: <URL: http://www.neuroimago.usp.br/dissertacoestes/Dissertacao_Hellen.pdf>
- [30] MECHELLI, Andrea [et al.] - Estimating efficiency a priori: a comparison of blocked and randomized designs. *NeuroImage*. Elsevier Science. ISSN 1053-8119/03. Vol 18 (2003), p. 798-805.
- [31] MCKEEFRY, Declan – *Imaging the Visual Brain* [em linha]. [Consult. Maio 2007]. Disponível em: <URL:[http://www.opticsvision.gr/pdf/14_Brain%20Imaging\(pres\).pdf](http://www.opticsvision.gr/pdf/14_Brain%20Imaging(pres).pdf)>

[32] *Perception and Neuroscience- Resources*. [em linha]. [Consult. Junho 2007] Disponível em:<URL: <http://www.psy.vanderbilt.edu/tonglab/resources.html> >

[33] *Philips, Magnetic Resonance Imaging – Achieva 1.5 MRI Head and Neck Coils*. [em linha]. [Consult. Junho 2007] Disponível em:<URL:http://www.medical.philips.com/main/products/mri/products/achieva15t/coils/head_neck/index.html >

[34] SILVA, Carla – *Ressonância magnética nuclear* [em linha]. [Consult. Maio 2007]. Disponível em: <URL: http://w3.ualg.pt/~cmsilva/documentos/RMN_Mestrado.pdf >

[35] TALAIRACH, J.; TOURNOUX, P. - *Co-Planar stereotaxic Atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers, 1988, ISBN 0865772932.

[36] TOGA, Arthur ; MAZZIOTTA, John C. - *Brain mapping : the methods*. 2nd ed. Amsterdam [etc.] : Academic Press, 2002. xvii, 877 p. il. ISBN 0126930198.

[37] TONG, Frank – *Retinotopic flat.mapping with BainVoyager QX* [em linha]. [Consult. Setembro 2006]. Disponível em: <URL: <http://www.psy.vanderbilt.edu/tonglab/presentations.html> >

[38] TOOTELL, Roger B.H. [et al.] - From retinotopy to recognition: fMRI in human visual cortex. *Trends in cognitive sciences*. S.l.: Elsevier Science. Vol. 2, n.º 5 (1998), p. 174-183.

[39] *Topographic maps - fMRI for Newbies*. [em linha]. [Consult. Setembro 2007] Disponível em:<URL:<http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies/Tutorials/04%20Cortical%20Anatomy/Topography.ppt> >

[40] WANDELL, Brian A. [et al.] - Functional imaging of the visual pathways. *Neurologic Clinics of North America*. Elsevier. ISSN 0733-8619/03. Vol. 21 (2003), p. 417-443.

[41] WARNKING, J.; DOJAT, M. [et al.] – fMRI retinotopic mapping : step by step. *NeuroImage*. Elsevier Science. ISSN. 1053-8119/02. Vol. 17 (2002), p. 1665-1683.

[42] Warp starfield [em linha]. [Consult. Setembro 2007]. Disponível em: <URL: <http://mfdh.ca/technique/warp-stars>>.

[43] WINKLER, Anderson M. – Imagem por ressonância magnética: revisão [em linha]. [Consult. Setembro 2007]. Disponível em: <URL: www.labiem.cpgei.cefetpr.br/Members/anderson/lectures/2007/2007_1_review_mri.pdf/download>