

INTRODUÇÃO

Numa primeira abordagem, a ressonância magnética pode ser definida como uma modalidade não invasiva de neuroimagem que permite visualizar, de forma indirecta, padrões de activação cerebral gerados em resposta a tarefas cognitivas e sensório-motoras.

PRINCÍPIO

A base desta modalidade assenta sobre o princípio de observação de que quaisquer alterações provocadas ao nível de exigências comportamentais e cognitivas provocam necessariamente alterações ao nível da actividade neuronal, que, por sua vez, induzem alterações hemodinâmicas. A ressonância funcional serve-se então de uma propriedade dependente da variação do conteúdo de oxigénio no sangue para avaliar os padrões de activação cerebral.

RESPOSTA HEMODINÂMICA

A estimulação de uma dada região neuronal implica, então, a passagem dos vasos sanguíneos do estado basal ao estado activo, e alterações ao nível das concentrações de oxihemoglobina — hemoglobina associada a uma molécula de oxigénio — e desoxihemoglobina, que tem propriedades paramagnéticas. A passagem para o estado activo está associada a uma diminuição da concentração de desoxihemoglobina — devido ao elevado aumento do fluxo sanguíneo — e, consequentemente, a uma diminuição da susceptibilidade magnética, provocando alterações ao nível do sinal RM. Esta situação pode parecer paradoxal, uma vez que, durante uma activação, a taxa metabólica — ou o consumo — de oxigénio no cérebro também sofre um aumento, mas este é compensado porque a magnitude do aumento do fluxo sanguíneo é bastante superior. A combinação destes dois fenómenos — o aumento do fluxo sanguíneo e a diminuição da concentração de desoxihemoglobina resultam, então, num aumento do sinal de RM.

BLOOD OXYGENATION LEVEL DEPENDENT

Este sinal é tipicamente conhecido como BOLD, de Blood Oxygenation Level Dependent, e tem o formato apresentado na imagem, ao longo do tempo. É possível observar que, embora a alteração da actividade neuronal seja imediata, a resposta hemodinâmica demora cerca de 5 a 8 segundos a atingir o pico e, por isso, considera-se que uma das limitações da ressonância funcional é o facto de apresentar uma baixa resolução temporal. Neste caso, independentemente de parâmetros como a velocidade com que se consegue fazer a aquisição ou o tamanho dos voxels, não é possível melhorar a resolução temporal, pois está intrinsecamente relacionada com a fisiologia humana.

AQUISIÇÃO

A quantificação da distorção do campo magnético que resulta dos fenómenos envolvidos na resposta hemodinâmica é obtida a partir de um tempo de relaxação — ou contraste — designado por $T2^*$ ($T2$ Estrela/ $T2$ Star), e diz respeito aos prótons que, mesmo após a aplicação de um pulso de refocagem, não regressam ao estado inicial de alinhamento devido a perturbações microscópicas no campo magnético. Para a obtenção de imagens com este tipo de contraste e a detecção das respostas de activação a estímulos muito rápidos, o tipo de sequência de pulsos mais utilizado é o EPI (Echo Planar Imaging), uma vez que apresenta uma elevada velocidade de aquisição, permitindo, em cerca de 2 a 3 segundos, obter um volume cerebral completo. As imagens, individualmente, têm este aspecto, e, embora tenham visivelmente uma resolução baixa, comparativamente com as aquisições estruturais, a ressonância funcional é, na área das neurociências cognitivas, a modalidade não invasiva com melhor resolução espacial. Assim, o padrão actual para esta modalidade consiste na aplicação de campos magnéticos de 3 Tesla e da utilização dos já referidos EPI e $T2^*$, e o que se obtém é, a cada 2 a 3 segundos, um volume cerebral completo com cerca de 30 cortes, como o da imagem, com uma resolução típica de 3 mm^3 , embora já se consiga reduzir este valor até aos 2 mm^3 .

ESTUDOS

Basicamente, é possível fazer três tipos de estudos distintos, com base nesta modalidade:

1. REDES FUNCIONAIS DE REPOUSO

Análises exploratórias dos padrões de actividade cerebral quando o sujeito em observação se encontra em repouso, que permitem, por exemplo, detectar anomalias em relação a padrões de controlo. Este tipo de estudos são úteis, por exemplo, para diferenciar as regiões activas em situações de repouso em pacientes normais e pacientes com determinadas patologias, como a esquizofrenia e a doença de Parkinson.

2. CONECTIVIDADE FUNCIONAL

Um segundo tipo de estudo diz respeito à análise da conectividade funcional existente entre diferentes regiões cerebrais, nomeadamente ao nível da contribuição de cada uma para a funcionalidade das chamadas redes funcionais, associadas a tarefas específicas e constituídas, muitas vezes, por regiões anatomicamente afastadas. Por exemplo, um estudo possível é o de verificar quais são as áreas que estão activas em simultâneo, no estado de repouso, e que constituem a designada Default Mode Network (DMN).

3. ACTIVAÇÃO INDUZIDA POR PARADIGMAS EXPERIMENTAIS

Por último, esta modalidade permite ainda realizar estudos de activação induzida por paradigmas experimentais, que consiste na análise das regiões que são consistentemente activadas aquando da apresentação de estímulos cognitivos ou sensorio-motores. A restante apresentação focar-se-á, sobretudo, neste tipo de estudos.

PARADIGMAS EXPERIMENTAIS

Os paradigmas experimentais dizem respeito à forma como a apresentação dos estímulos é organizada, e assumem um papel quase tão fulcral como o da escolha dos parâmetros de aquisição mencionados anteriormente, uma vez que, devido ao facto de a BOLD-fMRI não representar uma medida directa da actividade neuronal, a organização dos paradigmas deve permitir o contraste estatístico da actividade de interesse com um período de repouso ou uma condição de background adequados. Existem dois paradigmas fundamentais: os paradigmas de blocos e os paradigmas de eventos.

1. PARADIGMA DE BLOCOS

O paradigma de blocos corresponde à forma mais simples de paradigma de ressonância magnética funcional, e consiste em blocos de tempo em que um dado estímulo está presente e blocos que funcionam como períodos de controlo, ambos com uma duração tipicamente longa, de aproximadamente 20 a 30 segundos. O sinal BOLD representado resulta da convolução da resposta hemodinâmica com o paradigma considerado.

Um exemplo prático deste tipo de paradigma é aquele utilizado num estudo funcional que está a ser desenvolvido actualmente no ICVS, acerca das zonas de activação envolvidas na utilização dos diferentes tipos de memória. No âmbito deste estudo, está então a ser utilizado um paradigma constituído por quatro blocos, três dos quais de estímulos — e cada um destes respectivamente associado a uma condição de memória a testar distinta — e um dos quais de controlo. No primeiro bloco, pede-se ao sujeito que, dada uma sequência de letras, prima um comando sempre que identificar, por exemplo, a letra C. Num segundo bloco, este deve premir o comando quando identificar duas letras iguais seguidas. E, num terceiro bloco, o sujeito deve ser capaz de identificar duas letras iguais separadas por uma letra diferente. O bloco de controlo é, normalmente, constituído por um fixador, neste caso uma cruz. De forma a não existir habituação, os blocos são misturados, na sequência de apresentação de estímulos.

2. PARADIGMA DE EVENTOS

Os paradigmas de eventos são utilizados quando não é fisiologicamente sustentável a aplicação de determinados tipos de estímulos durante um período de tempo longo, como seja no caso da aplicação de estímulos dolorosos, ou quando se pretende introduzir imprevisibilidade na apresentação dos estímulos. Neste caso específico, os estímulos são de duração curta e são apresentados de forma não uniforme, no tempo. No ICVS, este tipo de paradigma está a ser utilizado

para um estudo relacionado com a avaliação das áreas cerebrais envolvidas na em situações de risco, nomeadamente no sentido de compreender não só qual a zona activada nesses casos, mas também de diferenciar as zonas associadas ao alto e ao baixo risco. Inicialmente, o sujeito é informado acerca do quantia de dinheiro que possui, por exemplo, 50€, e, de seguida, são-lhe apresentados dois conjuntos de cartas não balanceados, que perfazem um total de sete cartas. Num dos conjuntos, existe um ás de copas. Pede-se, então, ao sujeito que faça uma aposta de um dado valor num dos conjuntos, sabendo que ganhará se acertar no ás, e que o ganho é proporcional ao risco, e que perderá em caso contrário. No final de cada ronda, o sujeito é informado se ganhou ou perdeu e, um intervalo de tempo aleatório depois, o estímulo volta a repetir-se.

ETAPAS

1. AQUISIÇÃO ESTRUTURAL

Numa primeira fase, submete-se o sujeito a uma aquisição estrutural, com contraste T1, de forma não só a despistar possíveis patologias graves (como AVCs e tumores), mas também a obter cálculos volumétricos e perfis de curvatura, entre outras medições. Esta aquisição é ainda importante para o processo de co-registo, que explicarei mais à frente. Adicionalmente, pode ainda considerar-se uma aquisição T2 para o despiste de outras patologias, pese embora não seja comum.

2. AQUISIÇÃO FUNCIONAL

(Que decorre conforme explicitado anteriormente.)

3. CONVERSÃO DE FORMATOS

Um dos problemas recorrentes nas aquisições funcionais diz respeito à identificação absoluta dos hemisférios esquerdo e direito do cérebro num volume, uma vez que, actualmente, existem duas convenções para esta representação:

— Uma radiológica (LAS), que considera a representação do hemisfério esquerdo no eixo dos xx, ou seja, a imagem é vista como se estivéssemos a olhar dos pés do paciente para cima — a esquerda é vista como direita;

— E uma neurológica (RAS), que considera no eixo dos xx o hemisfério direito, ou seja, a imagem é vista como se estivéssemos a olhar da cabeça do paciente para baixo — a direita é vista como esquerda.

Embora o formato mais comum dos ficheiros de fMRI — denominado de ANALYZE — assuma uma convenção LAS e não suporte formalmente a outra convenção, os templates estruturais utilizados pela grande maioria dos softwares utiliza a convenção RAS. Assim, torna-se necessário fazer a conversão do ficheiro para um formato denominado de NIfTI-1, que permite a interoperabilidade entre os diferentes softwares, independentemente da convenção adoptada.

PRÉ-PROCESSAMENTO

1. REALINHAMENTO

Esta primeira fase diz então respeito à correcção dos movimentos da cabeça ao longo da aquisição. Uma primeira verificação que se torna essencial fazer é a de garantir que a magnitude dos movimentos não ultrapassa o tamanho do voxel, caso em que o sujeito deve ser excluído do estudo. Em caso contrário, deve escolher-se um volume como base, normalmente o primeiro ou o volume do meio, e fazer a correcção dos restantes relativamente a essa base.

2. CORRECÇÃO DO SLICE TIMING

Tendo em conta que os cortes dentro de um mesmo volume são adquiridos em instantes diferentes, mas que, para efeitos estatísticos, o volume como um todo é adquirido no mesmo instante no tempo, é necessário garantir o alinhamento temporal de todos os cortes de cada um dos volumes adquiridos como se tivessem ocorrido no mesmo instante, partindo novamente de um corte

de referência, normalmente o primeiro.

3. CO-REGISTO

Caso se tenha adquirido previamente uma imagem estrutural, é desejável efectuar o co-registo das mesmas, que consiste basicamente na tentativa de sobreposição de ambas as aquisições (estrutural e funcional). Este processo, embora seja mais moroso do que passar directamente para a normalização, permite obter uma melhor resolução.

4. NORMALIZAÇÃO

Contando que os estudos funcionais são normalmente realizados recolhendo dados de um grupo de sujeitos, verificam-se necessariamente diferenças ao nível da orientação, do tamanho e da forma dos cérebros, pelo que se torna necessário fazer uma correspondência espacial entre todas as instâncias, adaptando-as a um *template* comum.

5. SUAVIZAÇÃO

(FWHM - Full Width at Half Maximum)

O último passo do pré-processamento é a suavização, que consiste na aplicação de um *blur* às imagens, o que pode parecer contra-intuitivo, uma vez que degrada claramente a resolução espacial, conforme se pode observar. Contudo, o que se pretende atingir através deste passo é, sobretudo, a eliminação do ruído, que é codificado nas altas frequências espaciais, contrariamente às alterações hemodinâmicas, que são codificadas nas baixas frequências.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A etapa que segue a do pré-processamento é a análise estatística, através da qual se mapeia a actividade cerebral, através da detecção dos voxels que são especificamente activados pela estimulação. Esta análise dá-se a dois níveis: no primeiro nível, é feito o tratamento dos dados de cada sujeito envolvido no estudo individualmente; sendo que, apenas depois, numa análise de segundo nível, também denominada de análise de grupo, se engloba a totalidade da população. Por exemplo, considere-se uma experiência em que se pretende avaliar os padrões de activação cerebral envolvidos no movimento da mão direita e da mão esquerda.

1. ANÁLISE DE 1º NÍVEL

Na análise de primeiro nível, o primeiro passo consiste em criar uma matriz que traduza as condições experimentais que definimos no estudo. Neste caso, a matriz é composta por dois conjuntos de estímulos, associados a duas condições: uma correspondente ao movimento da mão direita e outra pelo movimento da mão esquerda. Após a definição do modelo, o que se faz é adaptar as condições às aquisições do sujeito correspondente, operação que é normalmente levada a cabo utilizando um método denominado de Generalized Linear Model (GLM), que permite obter as estatísticas individuais de um sujeito, a partir das quais é possível construir as visualizações dos padrões de activação.

2. ANÁLISE DE 2º NÍVEL/DE GRUPO

Uma vez concluída a análise de 1º nível para cada um dos sujeitos da população, passa-se à chamada análise de grupo, que permite avaliar as regiões cerebrais que são consistentemente activadas numa população, em resposta a um dado contraste de condições experimentais. Dependendo do estudo em causa, o grupo de sujeitos pode ou não ser dividido em sub-grupos, para efeitos de comparação. No caso do estudo do movimento das mãos, a população é dividida em dois grupos: um grupo de sujeitos com esclerose múltipla e um grupo de controlo. Agrupando as estatísticas individuais de cada sujeito, a análise decorre, praticamente, de forma semelhante àquela explicada anteriormente, embora, neste caso, se considerem apenas as condições que se pretendem testar, na construção da matriz. No final, o que se obtém é uma representação dos padrões de activação que se verificam consistentemente em cada um dos grupos, relativamente ao

movimento da mão direita e da mão esquerda, sendo que é possível, posteriormente, fazer uma análise comparativa e extrair, por exemplo, as regiões em que se observa uma activação aumentada nos cérebros dos sujeitos afectados por esclerose múltipla, relativamente aos sujeitos pertencentes ao grupo de controlo.