

GIANNA CARLA CANNONIERI

**PLASTICIDADE CEREBRAL ASSOCIADA AO
TREINO MOTOR PROLONGADO:
um estudo com digitadores profissionais**

CAMPINAS

2007

GIANNA CARLA CANNONIERI

**PLASTICIDADE CEREBRAL ASSOCIADA AO
TREINO MOTOR PROLONGADO:
um estudo com digitadores profissionais**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para Obtenção do título de Mestre em
Fisiopatologia Médica, área de concentração Neurociências*

ORIENTADOR: PROF. DR. LI LI MIN

CAMPINAS

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira - CRB-8ª / 6044

C164p Cannonieri, Gianna Carla
Plasticidade cerebral associada ao treino motor prolongado: um estudo com digitadores profissionais / Gianna Carla Cannonieri. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientador: Li Li Min
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Plasticidade neuronal. 2. Atividade motora. I. Li, Li Min. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Brain plasticity induced by motor training: a study with professional typist

Keywords: • Neuronal Plasticity
• Motor performance

Titulação: Mestrado em Fisiopatologia Médica

Área de concentração: Neurociências

Banca examinadora: Prof Dr Li Li Min

Prof Dr Antonio Carlos dos Santos

Prof Dr Roger Frigério Castilho

Data da defesa: 02-05-2007

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

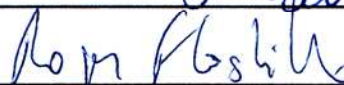
Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Li Li Min

Membros:

1. Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos



2. Prof. Dr. Roger Frigério Castilho



3. Prof. Dr. Li Li Min -



Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 02/05/2007

*Dedico este trabalho
à minha mãe,
sempre presente,
sempre amiga.*

Prof. Dr. Li Li Min, por acreditar no meu trabalho, apontar alguns caminhos e me deixar descobrir outros sozinha. Por compartilhar comigo seus conhecimentos de forma generosa, desde o que é mais básico. Pela amizade, paciência e exigência, fundamentais para o bom andamento da pesquisa.

Dr. Leonardo Bonilha, pela importante participação neste estudo.

Paula T. Fernandes Boaventura, pelo tempo dedicado às discussões, pelas correções oportunas e fundamentais. Wantuir Jacini, Paula Datti Mariuso, Ana Lúcia A. Noronha Kanashiro, Pablo Augusto Rio, pelo apoio. A amizade de vocês é muito valiosa pra mim.

Prof. Dr. Fernando Cendes, pela colaboração nessa pesquisa.

Equipe do Serviço de Ressonância do HC-UNICAMP, pelo tempo dedicado a este trabalho.

Agradeço aos voluntários participantes da pesquisa que cederam parte do seu tempo sem receber nenhum benefício próprio, mas fizeram em benefício da ciência.

Maria Carolina Salomão, Janice Carollina Polli, Rosângela Ferreira Leite, Tatiana de Próspero, sempre me incentivando nos momentos de incertezas.

Nilson Nonose, pelo carinho e paciência nesse momento importante da minha vida. O seu apoio foi decisivo para esta conquista.

Minha família, à memória de meu pai, Ernesto Cesare Cannonieri, que despertou em mim o gosto pela ciência e a minha mãe, Laurice Aparecida da Fonseca por me incentivar a iniciar esse trabalho e nunca me deixar desistir.

Esta pesquisa foi realizada com apoio da CAPES e CNPq.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>x</i>
ABSTRACT.....	<i>xii</i>
INTRODUÇÃO.....	14
1- Aprendizado e Treinamento motor.....	15
2- Plasticidade Cerebral.....	17
3- Treino Motor e Plasticidade Cerebral.....	19
4- Plasticidade Estrutural Cerebral e Treinamento Motor em Humanos.....	20
OBJETIVOS.....	23
MATERIAL E MÉTODOS.....	25
1- Sujeitos e procedimento.....	26
2- Aquisição da Imagem.....	27
3- Processamento da Imagem.....	27
4- Análise Estatística.....	32
5- Índice de Assimetria.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS.....	61
Anexo 1- Inventário de Edinburgh.....	62
Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	64
Anexo 3- Artigo Neuroreport.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

VBM	Morfometria Baseada em Voxels
VSC	Volume de substância cinzenta
ROI	Regiões de interesse
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
TMS	Estimulação Magnética Transcraniana
IA	Índice de assimetria
AMS	Área motora suplementar

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Caracterização dos Sujeitos.....	36
Tabela 2 Índices de Assimetria do Grupo Controle.....	40
Tabela 3 Índices de Assimetria dos Digitadores.....	41
Tabela 4 Média dos Índices de Assimetria por região analisada nos grupos controles e digitadores. Resultado do Teste-t comparando o IA dos controles com os digitadores.....	42

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Programa MRICro.....	28
Figura 2 Processo de Normalização.....	30
Figura 3 Processo de Segmentação.....	31
Figura 4 Processo de Suavização.....	32
Figura 5 Índice de Assimetria.....	34
Figura 6 Resultados dos ROIs Infratentoriais.....	38
Figura 7 Resultados dos ROIs Supratentoriais.....	39

RESUMO

Introdução: O treinamento prolongado de tarefas motoras está associado com a execução automática dos movimentos. A adaptação funcional induzida pelo treinamento resulta em uma melhora do desempenho motor. Não se compreende ainda inteiramente se essa adaptação funcional é refletida em mudanças plásticas na estrutura do cérebro.

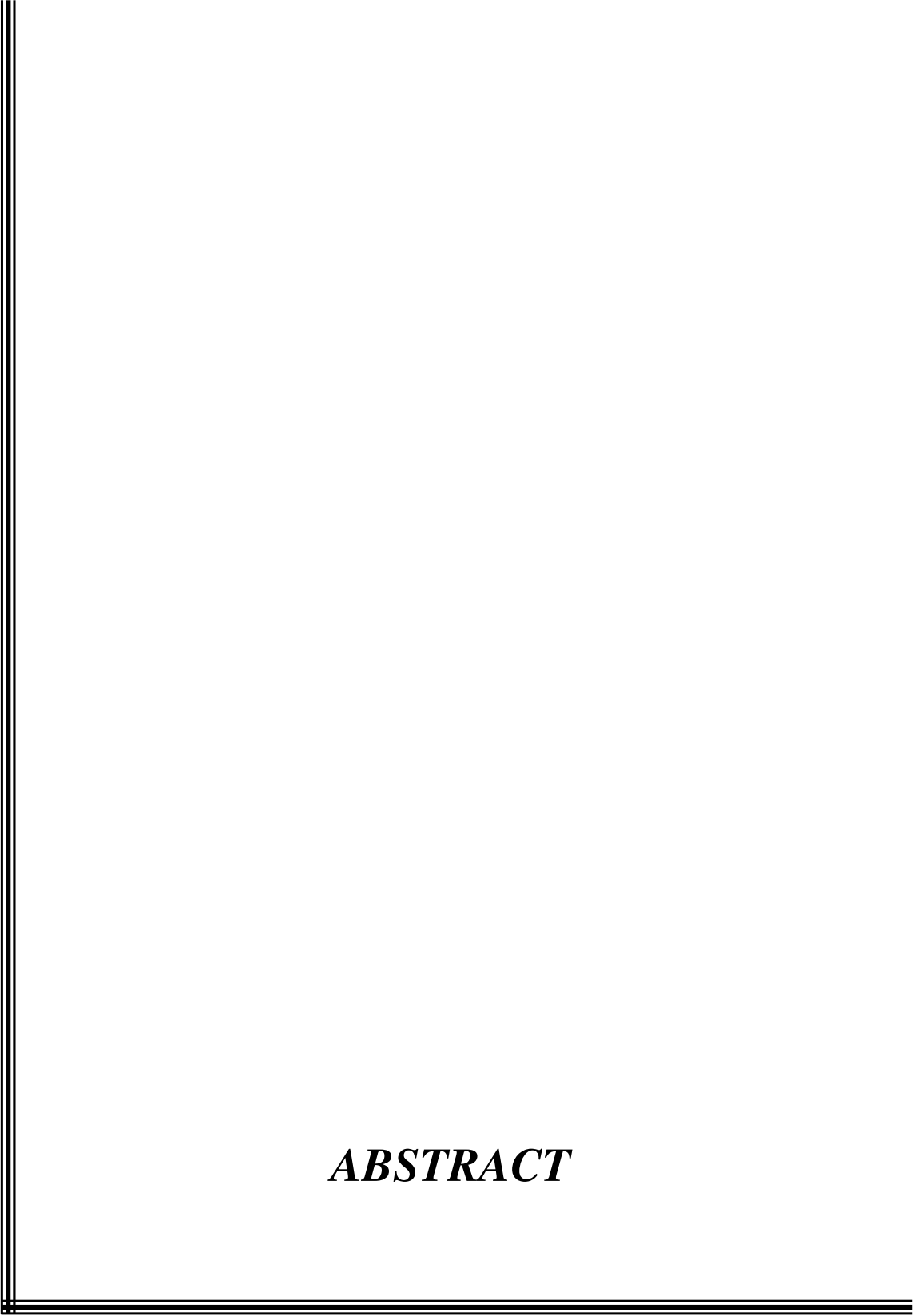
Objetivo: Investigar a presença e o grau de plasticidade cerebral estrutural do cérebro induzida por um treino motor bimanual prolongado em digitadores experientes profissionais.

Sujeitos/Métodos: Foram avaliados 17 digitadores profissionais. Através da técnica de Morfometria Baseada em Voxels (VBM), que utiliza imagens de ressonância magnética de alta resolução, correlacionamos o tempo de prática como digitador com o volume de substância cinzenta cerebral (VSC). Utilizamos as regiões de interesse (ROI) disponibilizadas pela AAL (*anatomical automatic labeling*) library e o programa MARSBAR para o SPM2.

Resultados: Encontramos uma regressão positiva significativa entre VSC e tempo de prática em seis regiões cerebrais: hemisfério cerebelar inferior medial esquerdo, hemisfério cerebelar inferior medial direito, região frontal orbital medial direita, lóbulo paracentral direito e o pólo temporal direito.

Discussão: Nosso estudo sugere que a prática prolongada de digitação pode produzir mudanças macroscópicas estruturais no cérebro de adultos saudáveis. Uma atividade motora coordenada, bimanual e sequencial dos dedos impõe uma demanda neural nas regiões corticais relacionadas à programação e execução da tarefa motora, incluindo a área motora suplementar, córtex pré-frontal e cerebelo.

Conclusão: A plasticidade cerebral pode ocorrer em adultos. O treino motor prolongado pode aumentar o VSC em áreas específicas do córtex cerebral e cerebelo, relacionadas à coordenação e planejamento motor, importantes para a execução da atividade de digitação.



ABSTRACT

Background: Long-term training of specific motor tasks is associated with automatic execution of movements. Functional adaptation induced by training results in performance improvement. It is not yet fully understood whether functional adaptation is reflected by plasticity changes in brain structure.

Objectives: We aimed to investigate the presence and degree of structural brain plasticity induced by long-term bimanual motor activity executed by professional typists.

Subjects/Methods: We studied 17 right-handed professional typists. Using voxel-based morphometry (VBM), we correlated duration of practice and gray matter volume. Local regions of interest (ROI) -VBM was applied using predefined 116 previously segmented brain sites (from the anatomical automatic labeling library) and MARSBAR package.

Results: We found a significant positive regression between GMV and duration of practice in six regions: left medial inferior cerebellar hemisphere, right medial inferior cerebellar hemisphere, right medial orbital region, right paracentral lobule and the right temporal pole.

Discussion: Our study suggests that long-term typewriting practice may yield macroscopic changes in brain structures of healthy adults. Non-mirror sequential bimanual finger activity coordination creates a demand in cortical regions related to the programming of motor task, including the supplementary motor area, prefrontal cortices and cerebellum.

Conclusion: Neural plasticity occurs in adult brain. Long-term bimanual training may increase GMV in specific brain areas of cerebral cortex and cerebellum. These regions are related to bimanual motor coordination and planning, which are important for typing.

INTRODUÇÃO

O treinamento motor é alvo de interesse dos pesquisadores, que buscam determinar as fases do aprendizado e correlacioná-la com melhora da *performance* motora. É importante determinar qual o substrato neural envolvido nessa melhora de *performance*, visando tanto aprimorar uma habilidade prévia, quanto à aquisição de novas habilidades. A comprovação da existência de potencial plástico cerebral em adultos abre um leque de possibilidades e questionamentos sobre como estimular essa plasticidade para aprimorar as atividades que um indivíduo pode executar e possibilitar a melhora do desempenho motor. Esses novos conhecimentos poderão ser aplicados não só em indivíduos com algum tipo de déficit ou incapacidade, mas também em indivíduos saudáveis que buscam melhora da *performance* motora. A relação entre treino motor e plasticidade estrutural cerebral em adultos é enfocada nesse estudo.

1- Aprendizado e Treinamento motor

O aprendizado motor engloba uma série de processos mentais envolvidos na execução de uma ação hábil (Shumway-Cook and Woollacott 1995). Esses processos envolvem cognição e percepção, porém esse tipo de aprendizado só ocorre na presença de uma ação motora. Isto significa que é necessário o treinamento de uma atividade motora para que ela seja realmente aprendida. O treinamento motor é então a base para o processo de aprendizado.

Com o treinamento motor, ocorrem adaptações no funcionamento cerebral, resultando em uma maior eficiência do movimento (melhor *performance*) e menor necessidade de atenção para executá-lo.

Estudos funcionais utilizando RMf (ressonância magnética funcional) (Debaere, *et al.* 2004b; Floyer-Lea and Matthews 2005) e PET (tomografia por emissão de pósitrons) (Jueptner, *et al.* 1997a; Jueptner, *et al.* 1997b) demonstram que as rotas de ativação cerebral vão sendo modificadas durante os diferentes estágios do aprendizado motor. Esses estágios foram esquematizados por Doyon and Benali (2005) e envolvem cinco fases de aprendizado: 1) rápida, 2) lenta, 3) consolidação, 4) automatização e

5) retenção. A fase inicial do aprendizado é caracterizada pela ocorrência de melhora considerável da *performance* na primeira sessão de treinamento. Na fase lenta, os ganhos podem ser detectados após várias sessões de treinamento (aproximadamente três semanas de prática). Atualmente foi proposta uma fase intermediária, de consolidação, na qual é observada melhora espontânea da *performance*, sem treino adicional, após um período de latência de mais de seis horas após o primeiro treino. O quarto estágio refere-se à automatização do movimento, no qual a execução da habilidade aprendida demanda atenção mínima para sua execução e permanece resistente às interferências externas e à passagem do tempo. A última fase é denominada retenção e o comportamento aprendido pode ser prontamente executado mesmo após longos períodos sem treino.

Quando ocorre a retenção da habilidade motora, outras atividades podem ser executadas em concomitância com a habilidade aprendida. Estudos mostram que o indivíduo pode manter uma conversação durante a execução da atividade ou repetir cinco dígitos na ordem inversa ao mesmo tempo em que executa a tarefa (Petersen, *et al.* 1988). Passingham (1996) demonstrou em um estudo sistematizado que, quando a tarefa está memorizada, os sujeitos podiam realizar o teste de geração verbal (onde são dados substantivos concretos e solicitada à geração de uma ação semanticamente apropriada para cada nome) durante a atividade, com interferência mínima. Esses estudos demonstram que, uma tarefa motora, ao se tornar automatizada, permite que o indivíduo desloque seu foco atencional para outras atividades.

Há indícios de que, durante a execução destas tarefas automatizadas, ocorra uma diferenciação das redes neurais envolvidas nessa fase. Segundo Doyon and Benali (2005), durante a fase de adaptação motora, os circuitos envolvendo a via córtico estriatal e os gânglios da base, são mais ativados. Em contrapartida, quando o movimento já está bem aprendido, há uma transferência gradual da atividade deste sistema neural para o sistema córtico-cerebelar, que é suficiente para manutenção da execução do novo comportamento aprendido.

Outros estudos, entretanto, não mostram diferenças na ativação cortical quando o movimento treinado torna-se automático. A hipótese levantada nesses estudos é que, durante a fase de retenção do aprendizado, poderia ocorrer uma maior eficiência das conexões já utilizadas (Wu and Hallett 2005).

Em relação aos substratos neurais e anatômicos, ainda não está totalmente esclarecido quais deles estão envolvidos nesta melhora da *performance* em indivíduos adultos que treinam uma determinada habilidade motora. Devido a este fato estudos vêm sendo realizados buscando relacionar o conceito de plasticidade cerebral e a ocorrência da plasticidade no cérebro adulto.

2- Plasticidade Cerebral

O termo plasticidade é utilizado em áreas distintas da neurociência referindo-se a processos diversos. No entanto, Stiles (2000), ressalta três características comuns nas diversas aplicações do termo:

- *Referência ao processo*: o termo plasticidade refere-se a alguma característica dinâmica do sistema neural, que gera mudança a nível estrutural ou funcional.
- *Adaptação*: a mudança observada é geralmente uma adaptação na organização do sistema plástico ou recruta novas ou diferentes estratégias em resposta a uma demanda externa.
- *Organização*: o processo é sistemático e não aleatório, refletindo uma interação das características estruturais do sistema com os *inputs* do ambiente.

Neste estudo pretendemos avaliar, de forma indireta, a plasticidade estrutural cerebral decorrente de um treino motor prolongado. Neste contexto, retrataremos a plasticidade estrutural cerebral como uma modificação na estrutura cerebral de acordo com novas experiências do indivíduo, em nosso caso, o aprendizado motor na fase de retenção. Estas modificações estão relacionadas com os componentes cerebrais, que, como observado em experimentos animais, podem ser decorrentes de modificações no neurônio, nas células da glia ou nos capilares sanguíneos cerebrais (Kleim, *et al.* 1996).

A neurobiologia tradicional acreditava que apenas o cérebro em desenvolvimento possuía capacidade de reorganização plástica. Esse período pré e pós-natal era caracterizado por uma capacidade transitória de adaptação. Após esse período “sensível” de desenvolvimento cerebral (infância), acreditava-se que o sistema nervoso central seria caracterizado pela falta de plasticidade neuronal (Gazzaniga, *et al.* 2002).

A partir da década de 90, no entanto, este conceito foi sendo modificado com a realização de estudos em animais e humanos adultos com algum tipo de alteração/lesão sensorial ou motora. Esses trabalhos analisaram a reorganização dos mapas sensoriais e motores em adultos após amputação de um membro (Garraghty, *et al.* 1994; Knecht, *et al.* 1998; Pascual-Leone, *et al.* 1996; Ramachandran 1993; Ramachandran, *et al.* 1992; Sanes, *et al.* 1990).

Knecht *et al.* (1998), demonstraram, utilizando estimulação magnética transcraniana, uma expansão dos mapas somatosensoriais em indivíduos pós-amputação. Pascual-Leone, *et al.* (1996) observaram, utilizando o mesmo método de estimulação, mudanças plásticas na representação cortical motora em humanos, vítimas de amputação traumática do braço.

Em outro estudo, Mogilner *et al.* (1993) utilizaram técnicas de magnetoencefalografia para medir a atividade no córtex somatosensorial em adultos com sindactilia congênita. Os resultados mostraram alteração do mapa cortical após a separação cirúrgica dos dedos.

Estudos animais demonstraram que após a desafferentação nervosa em primatas, os mapas corticais sensoriomotores podem se modificar, reduzindo ou expandindo a representação da parte do corpo afetada (Jones 2000; Lund, *et al.* 1994). Estas alterações podem ser evidenciadas nos estudos animais pelo aumento da arborização dendrítica e formação de novas sinapses (Takacs and Hamori 1990). Com isso, comprovou-se que, após uma lesão ou injúria cerebral em adultos, existem mecanismos de plasticidade cerebral que permitem uma melhora funcional. Acredita-se, portanto, que o cérebro adulto, embora menos plástico que o da criança, mantém uma capacidade constante de adaptação.

Ficou comprovada a existência de reorganização cortical no cérebro adulto. Porém essa reorganização cortical ocorreria somente durante condições patológicas, como forma de compensar um dano e recuperar a função perdida ou em decorrência do envelhecimento normal. Estudos utilizando técnicas de neuroimagem (Debaere, *et al.* 2004b; Floyer-Lea and Matthews 2005; Jueptner, *et al.* 1997a; Jueptner, *et al.* 1997b) vieram demonstrar que essa plasticidade pode ocorrer também em indivíduos saudáveis, em decorrência de experiências sensoriomotoras a que esses indivíduos são submetidos.

3- Treino Motor e Plasticidade Cerebral

Estudos em animais adultos mostram alterações estruturais cerebrais decorrentes de experiências sensoriais e motoras vivenciadas por indivíduos saudáveis (Petersen and Diamond 2001).

Pesquisas em mamíferos (Anderson, *et al.* 2002; Anderson, *et al.* 1994; Kleim, *et al.* 1996; Passingham and Toni 2001; Pysh and Weiss 1979) têm demonstrado que o treinamento de uma atividade motora propicia mudanças estruturais no córtex cerebral, aumentando a área de representação cortical do movimento treinado. Estes experimentos demonstram a ocorrência de plasticidade estrutural cerebral decorrente de treinamento motor, podendo ser detectada macroscopicamente. O treinamento acrobático em ratos gerou um aumento do número de sinapses por neurônio, número de células gliais por neurônio cortical e por célula de Purkinje no cerebelo, além do aumento da densidade dos capilares sanguíneos. (Anderson *et al.* 1994; Kleim *et al.* 1996). Em outro estudo, Nudo *et al.* 1996 observaram que o treinamento de uma atividade motora em macacos propicia mudanças estruturais no córtex cerebral, progressivas e reversíveis.

Segundo estes experimentos, o conceito de plasticidade induzida pelo treinamento motor engloba a reorganização dos microcircuitos corticais e está diretamente relacionado com modificações na eficiência das sinapses (Monfils *et al.*, 2005).

Ao avaliar os neurotransmissores envolvidos na plasticidade cerebral associada ao aprendizado motor, Conner *et al.* (2003) observaram que ao remover as entradas acetilcolinérgicas para o córtex motor antes do treinamento de uma habilidade motora, o processo de aprendizado em ratos fica prejudicado, impedindo a reorganização sináptica.

A plasticidade sináptica funcionaria, portanto, como base para a reorganização do mapa cortical (Buonomano and Merzenich, 1998), sendo considerada um elemento chave do processo de aprendizado que permite aumento ou diminuição das forças sinápticas. Pode ser observada através da habituação, sensitização e condicionamento clássico que são os principais processos de plasticidade sináptica. Enquanto a habituação promove uma depressão homossináptica; a sensitização promove uma facilitação,

aumentando o número de terminações por neurônio e assim, a força sináptica. Já o condicionamento clássico envolve a associação entre um estímulo com outro que produz uma resposta (Kandel *et al.* 1995). Outras formas de plasticidade sináptica incluem potenciação em longo prazo e depressão em longo prazo dos potenciais excitatórios pós-sinápticos.

Segundo Nelson (1999), os mecanismos pelos quais a plasticidade neural pode ser observada envolvem fatores anatômicos (englobando alterações no neurônio, como ramificação, neurogênese ou alterações de outros componentes cerebrais como as células gliais e capilares sanguíneos), neuroquímicos (aumento da síntese e liberação de neurotransmissores) e metabólicos (flutuações na atividade metabólica para utilização da glicose e oxigênio) (McCloskey *et al.*, 2001).

A plasticidade então passou a ser considerada como uma propriedade fundamental do sistema neural e cognitivo e não apenas como uma resposta a um insulto ou como um processo pertencente à fase de maturação do sistema nervoso central (Stiles 2000).

4- Plasticidade Estrutural Cerebral e Treinamento Motor em Humanos

O treinamento motor pode induzir mudanças na organização dos mapas corticais (Monfils, *et al.* 2005). Essas mudanças são mais facilmente detectadas em humanos através de estudos funcionais.

A plasticidade cerebral, avaliada do ponto de vista funcional, relacionada com o treino motor estão bem estabelecidas em estudos com RMf (Debaere, *et al.* 2004b; Floyer-Lea and Matthews 2005) e PET (Jueptner, *et al.* 1997a; Jueptner, *et al.* 1997b). Nestes estudos, foram observadas mudanças nas áreas de ativação cerebral à medida que o treino motor acontecia. Os estudos com Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) (Nordstrom and Butler 2002; Pearce, *et al.* 2000; Perez, *et al.* 2004) mostraram uma facilitação na evocação de potencial motores produzidas pelo treinamento.

Porém, ainda não está totalmente esclarecido se estas alterações funcionais decorrentes do treino motor podem ser refletidas estruturalmente. Ocorreria em humanos um aumento de volume de determinada estrutura cerebral decorrente de um treino motor prolongado?

Com base nas adaptações funcionais dos circuitos motores cerebrais as evidências apontadas por estudos em animais sugerem que a prática de uma atividade motora pode induzir mudanças macroscópicas nas áreas cerebrais envolvidas na execução da habilidade treinada.

Os avanços nas técnicas de neuroimagem geram a possibilidade de avaliar de forma não invasiva, não só mudanças funcionais como também mudanças estruturais permitindo a análise da plasticidade estrutural também em humanos. Esses pesquisadores (Elbert, *et al.* 1995; Gaser and Schlaug 2003; Schlaug 2001), utilizando o VBM iniciaram uma linha de pesquisa com músicos profissionais.

Estes profissionais (músicos) têm sido estudados devido a dois importantes fatores. Primeiro, por treinarem uma mesma atividade motora e permanecerem praticando essa atividade por longo período de tempo. Segundo, porque a maioria desses músicos inicia seu treinamento ainda jovem. A capacidade de plasticidade cerebral, com mudanças estruturais, tem sido associada à precocidade do treino realizado quando o cérebro e seus componentes podem ainda se adaptar (Schlaug, 2001). Ao estudar o cérebro de músicos tecladistas profissionais, os pesquisadores encontraram alterações significativas na estrutura cerebral de indivíduos adultos saudáveis. Foi verificado aumento do volume cerebral em áreas relacionadas com a habilidade musical, na substância cinzenta (Elbert, *et al.* 1995; Gaser and Schlaug 2003; Schlaug 2001), na substância branca (Ozturk, *et al.* 2002; Schmithorst and Wilke 2002) e no cerebelo (Hutchinson, *et al.* 2003). Isso porque a habilidade musical é considerada uma tarefa complexa, não englobando somente atividades motoras. O processamento musical envolve outros aspectos, como melodia, harmonia, ritmo, decodificação das notas musicais, podendo envolver uma predisposição genética do indivíduo que se torna músico profissional, incluindo diferenças inatas na morfologia cerebral (Schlaug 2001).

Esses achados levantaram a seguinte questão: será que as alterações observadas são realmente consequência de uma prática prolongada ou existe uma predisposição inata para que estes indivíduos tenham se tornado músicos profissionais?

Dentro da mesma proposta, Draganski, *et al.* (2004) realizaram um estudo com adultos saudáveis, onde foi treinado malabarismo (semelhante aos exercícios acrobáticos realizados nos experimentos animais) durante um período de três meses. Utilizando o VBM, avaliaram o cérebro dos indivíduos antes e depois do treinamento. Como resultados, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas envolvendo o aumento das áreas corticais relacionadas com a habilidade motora em questão nos indivíduos treinados. Houve expansão da substância cinzenta, não em áreas motoras como os autores esperavam, mas em áreas relacionadas com antecipação da trajetória do movimento e coordenação visuo-motora, consideradas habilidades importantes para a realização do malabarismo com bolas.

Com o intuito de avaliar as repercussões macroscópicas nas áreas motoras cerebrais decorrentes de um treino motor prolongado e testar a hipótese da plasticidade estrutural induzida por treinamento, esta dissertação propõe um estudo com um grupo de digitadores profissionais. Assim como os músicos anteriormente mencionados, os digitadores realizam uma atividade motora sequencial bimanual dos dedos. Ambas são habilidades complexas do ponto de vista motor, pois envolvem apertar uma série de teclas em uma ordem específica (Gordon, *et al.* 1998) e requerem alto grau de coordenação bimanual dos dedos. Porém, a digitação não necessita de tantas outras habilidades não motoras, como as exigidas em um músico profissional, minimizando os fatores relacionados à predisposição genética, fator reforçado pelo não início precoce no treinamento motor. Para que pudéssemos comparar a repercussão estrutural cerebral de um treino de digitação e verificar quais regiões cerebrais estão relacionadas com esse tipo de atividade motora bimanual, foi utilizada a técnica de VBM. Nossa hipótese é que um treinamento motor específico e prolongado gera alterações estruturais macroscópicas cerebrais, com aumento de volume em regiões relacionadas com o tipo de habilidade treinada e a demanda necessária para sua execução.

OBJETIVOS

Geral

- Analisar o potencial de plasticidade cerebral de indivíduos saudáveis adultos que exercitam diariamente uma habilidade motora bimanual específica – a digitação.

Específicos

- Avaliar possível alteração do volume cerebral de indivíduos que treinam digitação (digitadores experientes), comparando com indivíduos que não treinam essa atividade.
- Correlacionar tempo de treinamento com volume de substância cinzenta;
- Aferir e comparar assimetrias inter-hemisféricas dos digitadores e controles.

MATERIAL E MÉTODOS

1- Sujeitos e procedimento

Foram avaliados inicialmente vinte voluntários adultos que trabalhavam como digitadores.

Para a seleção do grupo de pesquisa foi aplicada uma avaliação de lateralidade, através da aplicação do Inventário de Edinburgh (Oldfield 1971), sendo selecionados para o estudo pessoas com índice de lateralidade entre +80 e +100. O índice de lateralidade varia de -100 a +100, sendo -100 indivíduos canhotos “puros” e +100 indivíduos destros “puros” (indivíduos que realizam todos os movimentos exclusivamente com a mão direita). Este teste consta de um questionário com perguntas acerca da preferência de determinado membro (direito ou esquerdo) para a realização de atividades de vida diária, como escrever, desenhar, arremessar uma bola com apenas uma mão, acender um fósforo, abrir uma caixa, usar uma faca, uma escova de dente entre outros. Concomitantemente foram selecionados vinte voluntários não digitadores, de mesmo sexo e pareados em faixa etária com os digitadores, também destros segundo a avaliação de lateralidade.

Os digitadores selecionados trabalham com carga horária mínima de trinta horas semanais e só participaram da pesquisa indivíduos com mais de cinco anos de trabalho na profissão visando garantir a participação de digitadores experientes.

Visando evitar a hipótese de possíveis alterações cerebrais serem decorrentes de um início precoce de treinamento, selecionamos indivíduos que iniciaram o trabalho como digitador após os vinte anos de idade, momento em que se completaria o processo de maturação cerebral (Chugani, *et al.* 1987). Foram excluídos do estudo indivíduos com história de trauma crânio-encefálico com perda de consciência e outras doenças neurológicas. Os componentes de ambos os grupos foram questionados se tocavam algum instrumento musical, pois seriam excluídos indivíduos que também fossem músicos.

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Projeto nº 643/2004 aprovado em 17/11/2004).

Após a avaliação e consentimento, os indivíduos foram submetidos a um exame de ressonância magnética de alta resolução.

2- Aquisição da Imagem

Como este estudo objetivou quantificar o volume de substância cinzenta (VSC) no cérebro de digitadores profissionais, utilizamos o método de Morfometria Baseada em Voxels (VBM) que utiliza imagens de Ressonância Magnética de alta definição. Esse método permite identificar regiões do cérebro onde haja diferenças volumétricas significativas de substância cinzenta entre grupos de imagens analisados (Ashburner and Friston, 2000).

Todos os sujeitos participantes da pesquisa, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido e realizarem a avaliação de lateralidade, foram submetidos ao exame de ressonância magnética, na mesma máquina para evitar grandes variações de sinal. O aparelho utilizado foi o Elscint Prestige 2 Tesla scanner (Haifa, Israel), do Laboratório de Neuroimagem da FCM / Unicamp. O protocolo de aquisição utilizado foi o protocolo padrão (Bonilha *et al*, 2003) utilizado pelo mesmo laboratório para aquisição de imagens volumétricas (TR=22ms, TE=9ms, flip angle=35°, matrix=256x220), coletando imagens em T1 com voxels isotrópicos de 1mm sem *gap*. Todas as seqüências foram adquiridas em plano sagital.

3- Processamento da Imagem

Pré-processamento da Imagem

Para análise morfométrica, as imagens no formato DICOM são transformadas no formato ANALYZE[®] utilizando o software MRIcro (Chris Rorden, www.mricro.com) (Rorden and Brett 2000) (Fig.1). Em seguida, é necessária a realização de correções do plano ortogonal. O marco anatômico utilizado como origem dos espaços é a comissura anterior (CA). A extração do crânio também foi realizada utilizando o mesmo programa.

Programa MRICro

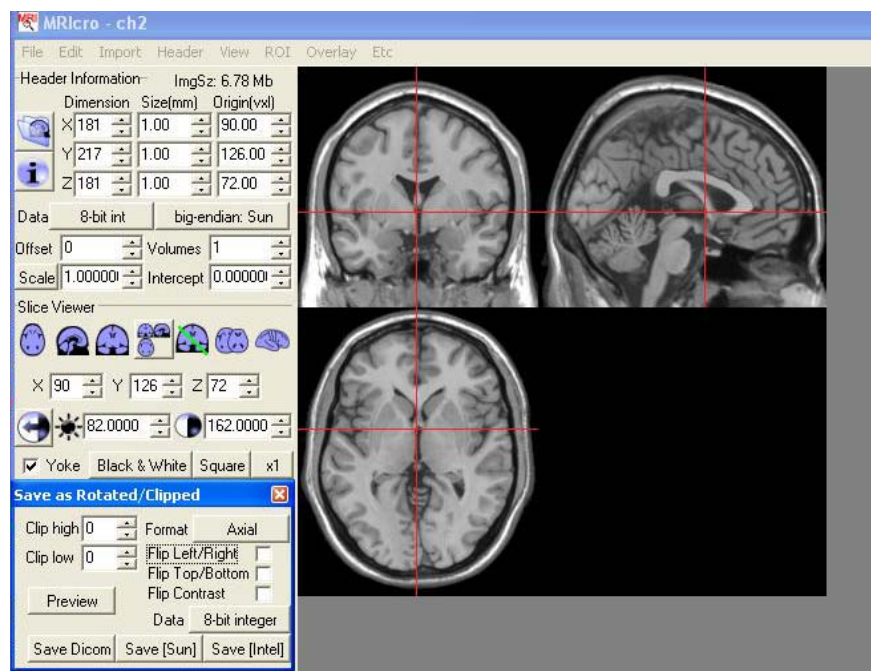


Figura 1- Ilustração do programa MRICro, mostrando uma imagem de ressonância magnética em três planos anatômicos (coronal, sagital e axial) e a definição do marco anatômico de origem na comissura anterior, pela intersecção das linhas vermelhas.

Para realização da análise estatística e localização de diferenças entre grupos estudados, as imagens precisam passar por processos que permitem a comparação entre elas. São eles: a normalização das imagens no mesmo espaço estereotático, a extração da substância cinzenta das imagens normalizadas e a suavização das mesmas (Ashburner and Friston 2000).

A análise do VBM foi realizada utilizando um roteiro modificado, apresentado no pacote do software SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) (Friston and Holmes Ap 1994).

A normalização espacial das imagens visa transformar os dados de todos os sujeitos para o mesmo espaço estereotático, sendo que para isto cada imagem é registrada sobre um mesmo template (molde).

Neste estudo foi utilizado um template próprio do Laboratório de Neuroimagem construído com imagens de 83 sujeitos controles, adquiridas em T1 no mesmo scanner e seguindo o mesmo protocolo volumétrico de aquisição. A criação do template utiliza um pacote específico para o SPM2.

Há algumas vantagens na utilização de um template próprio, ao invés do template que acompanha o programa SPM2. Uma delas é a possibilidade de minimizar as diferenças de contraste que ocorrem quando se comparam imagens obtidas por aparelhos de Ressonância Magnética (RM) de marcas diferentes. Outra vantagem refere-se ao fato de que cada aparelho de RM é singular em termos da não-homogeneidade do campo magnético e não uniformidade da intensidade das imagens; por isso, adquirir imagens desta maneira permite a mesma qualidade. Além disso, nossa idéia era utilizar um template característico da nossa população, evitando maiores deformações nas imagens durante a normalização.

Processamento da Imagem

A normalização espacial otimizada (Ashburner and Friston 2000), que consta de três passos (segmentação dos tecidos, normalização espacial e suavização) foi realizada utilizando 16 interações não lineares. Na normalização espacial todas as imagens foram submetidas a um mesmo template.

Processo de Normalização

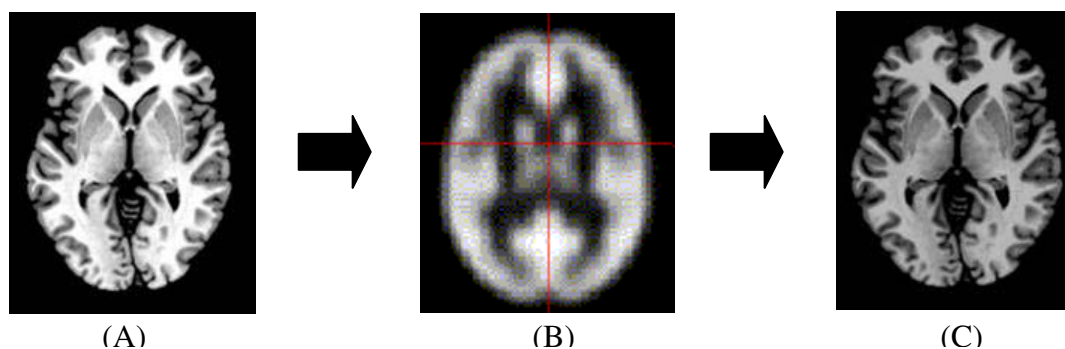


Figura 2- A figura mostra uma imagem de RM em plano axial ponderado em T1 antes da normalização (A), o molde utilizado (B) construído a partir de 83 sujeitos normais e a imagem normalizada (C).

As imagens normalizadas espacialmente foram em seguida submetidas à segmentação da substância cinzenta, ou seja, estimação da probabilidade de cada voxel pertencer à substância cinzenta, foi realizada usando as rotinas do programa SPM2 (VBM otimizado) (Figura 3).

Processo de Segmentação

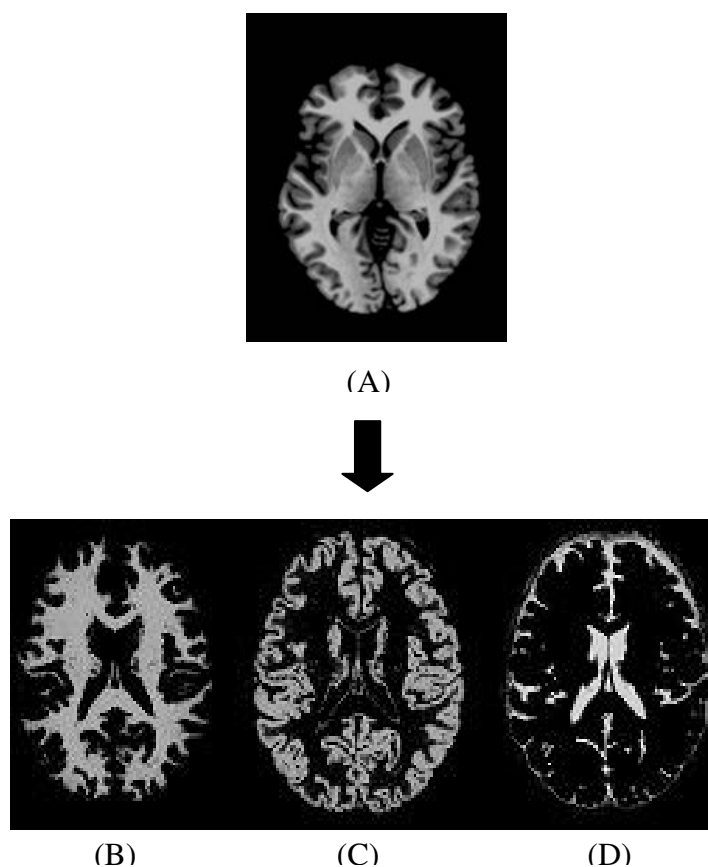


Figura 3- A imagem normalizada (A) é em seguida segmentada em substância branca (B), substância cinzenta (C) e líquido (D).

As imagens segmentadas foram então moduladas (Good, *et al.* 2001), com o intuito de preservar as informações acerca da quantidade original de substância cinzenta, assegurando um bom alinhamento espacial entre grupos controle e experimental. Finalmente, as imagens foram filtradas com uma Gaussiana de 10mm para minimizar variabilidades dos giros cerebrais entre os indivíduos. Este processo de suavização cria imagens que apresentam uma distribuição normal e por isso, permite a comparação entre os voxels (Figura 4).

Processo de Suavização

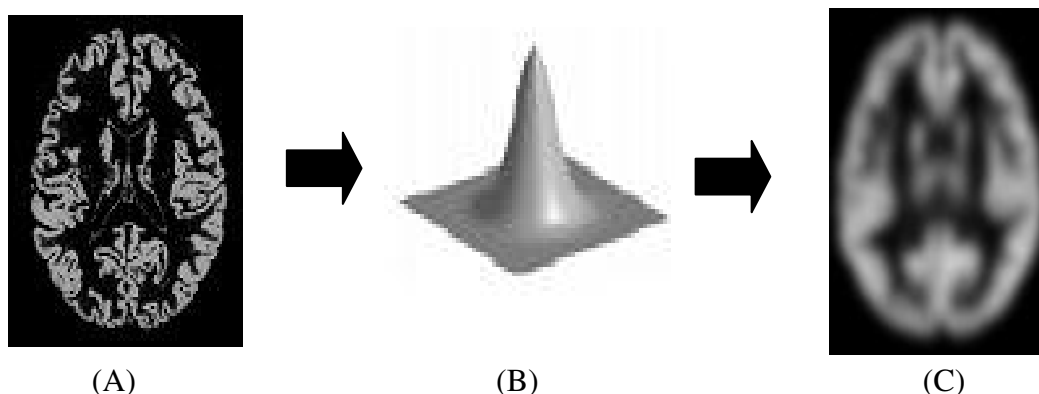


Figura 4- Na imagem da substância cinzenta (A) é aplicada uma Gaussiana (B) criando uma imagem suavizada (C).

4- Análise Estatística

Após a normalização, segmentação, modulação e suavização, os dados foram analisados utilizando um pacote estatístico do programa SPM2.

Neste estudo enfocamos as regiões de interesse (ROIs). Esse método permite a comparação entre regiões predefinidas do cérebro, caracterizado como um método de detectar alterações sutis do volume e ativação cerebral, sendo utilizados em diferentes estudos estruturais e funcionais (Kim, *et al.* 2007; Artiges, *et al.* 2006; Sandstrom, *et al.* 2006).

As análises que utilizam ROIs apresentam melhor poder estatístico e maior facilidade de interpretação dos dados de neuroimagem (Brett, *et al.* 2002). São também capazes de detectar mais fielmente assimetrias focais (Shapleske, *et al.* 1999).

Foram utilizadas 116 regiões anatômicas previamente definidas, obtidas da AAL ROI library (<http://www.cyceron.fr/freeware/>) e que contemplam grande parte do cérebro. Foi utilizado o software denominado MARSBAR (Brett, *et al.* 2002) para extrair a média de concentração de substância cinzenta de cada ROI. Os dados foram então exportados para um programa estatístico (SPSS v.11) para realização dos testes estatísticos.

Inicialmente, utilizamos o teste-t pareado, com a comparação entre os dados do grupo de digitadores e do grupo controle também destro, pareado em sexo e faixa etária.

Em um segundo momento, os digitadores foram comparados entre si. Foi avaliada uma possível correlação entre o volume de substância cinzenta (VSC) e o tempo de treino com digitação, definida pelos anos de trabalho como digitador. O objetivo foi investigar se a média do VSC do ROI exibía uma correlação positiva com o tempo de treinamento como digitador. Para esta análise, foi utilizado o teste de correlação de Pearson.

5- Índice de assimetria

Neste estudo foi também avaliado o índice de assimetria entre as estruturas cerebrais dos dois hemisférios de um mesmo indivíduo. Os dados contendo o VSC de cada ROI analisado foram utilizados para calcular esse índice.

Para testar essas duas hipóteses, realizamos uma avaliação do índice de assimetria entre as regiões cerebrais encontradas em nosso estudo. Comparamos os resultados obtidos nos ROIs dos 17 digitadores com os ROIs dos 17 controles.

Para o cálculo utiliza-se a seguinte fórmula (Luders, *et al.* 2004; Mangin, *et al.* 2004):

$$(Esquerda-Direita)/0.5(Direita+Esquerda)$$

Onde,

- Esquerda: volume de substancia cinzenta (VSC) obtido pelo MARSBAR da região cerebral à esquerda;
- Direita: volume de substancia cinzenta (VSC) obtido pelo MARSBAR da região cerebral à direita.

Como consequência, se um indivíduo apresentar uma região cerebral com maior VCS à esquerda, o índice de assimetria (IA) será positivo. Do mesmo modo, se o indivíduo apresentar uma região cerebral com maior VSC à direita o IA, será negativo. Se as duas regiões correlatas apresentarem volumes semelhantes o IA será zero, ou seja, as regiões apresentam volume semelhante (Figura 5).

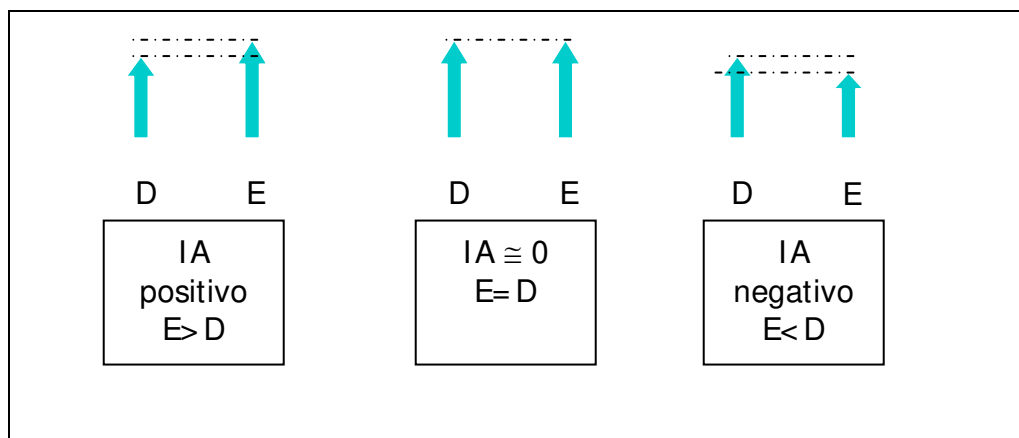


Figura 5- Índice de Assimetria

Como sabemos que nos indivíduos destros as áreas motoras à esquerda são relativamente maiores que suas correlatas à direita (Amunts, *et al.* 2000) (devido à dominância motora cerebral), esse índice nos permite comparar essa relação entre os hemisférios no grupo de digitadores e no grupo controle.

RESULTADOS

Caracterização dos sujeitos

Após as avaliações de lateralidade, permaneceram no estudo dezessete digitadores profissionais destros. Foram utilizadas também as imagens de RM de dezessete controles de mesmo sexo e idade semelhante aos dos digitadores (Tabela 1). Os digitadores apresentavam média de idade de 40 anos, variando de 27 a 58 anos. Os não digitadores apresentavam média de idade de 39 anos, variando de 26 a 59 anos. Em ambos os grupos haviam 6 indivíduos do sexo masculino e 11 indivíduos do sexo feminino.

Tabela 1- Caracterização dos Sujeitos

Sujeitos	Digitadores	Não Digitadores
Média de Idades (anos)/DP	40 / 7	39 / 7
Faixa etária	27 a 58 anos	26 a 59 anos
Distribuição por Sexo	6 homens / 11 mulheres	6 homens / 11 mulheres
Tempo Médio de Digitação	11 anos e 6h/dia	-
Variação do tempo de digitação	5 a 20 anos	-

Os digitadores trabalham com carga horária mínima de 30 horas semanais (média de seis horas/dia de trabalho). A média de trabalho como digitador é de 11 anos (DP=5) com variação de 5 a 20 anos de trabalho. Todos os indivíduos iniciaram o trabalho como digitador após os 20 anos de idade.

Análise Estatística

1) Análise de ROIs: Teste t-pareado

Ao realizar o Teste-t pareado não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no VSC, quando comparados os digitadores com indivíduos não digitadores.

2) Análise de ROIs: Correlação de Pearson

A análise utilizando os ROIs mostrou que o VSC está positivamente correlacionada com o tempo de digitação em seis regiões:

- 1- Hemisfério cerebelar inferior esquerdo (figure 6^a, correlação de pearson=0.4, p=0.038);
- 2- Hemisfério cerebelar inferior esquerdo (figura 6C Pearson =0.49, p=0.024);
- 3- Hemisfério cerebelar inferior medial direito (Pearson=0.48, p=0.027, figura 6B);
- 4- Região frontal orbital medial direita (Pearson =0.47, p=0.028, figure 7^a);
- 5- Lóbulo paracentral direito (Pearson =0.48, p=0.024, figura 7B);
- 6- Pólo temporal direito (Pearson =0.43, p=0.042, figura 7C).

Resultados dos ROIs Infratentoriais

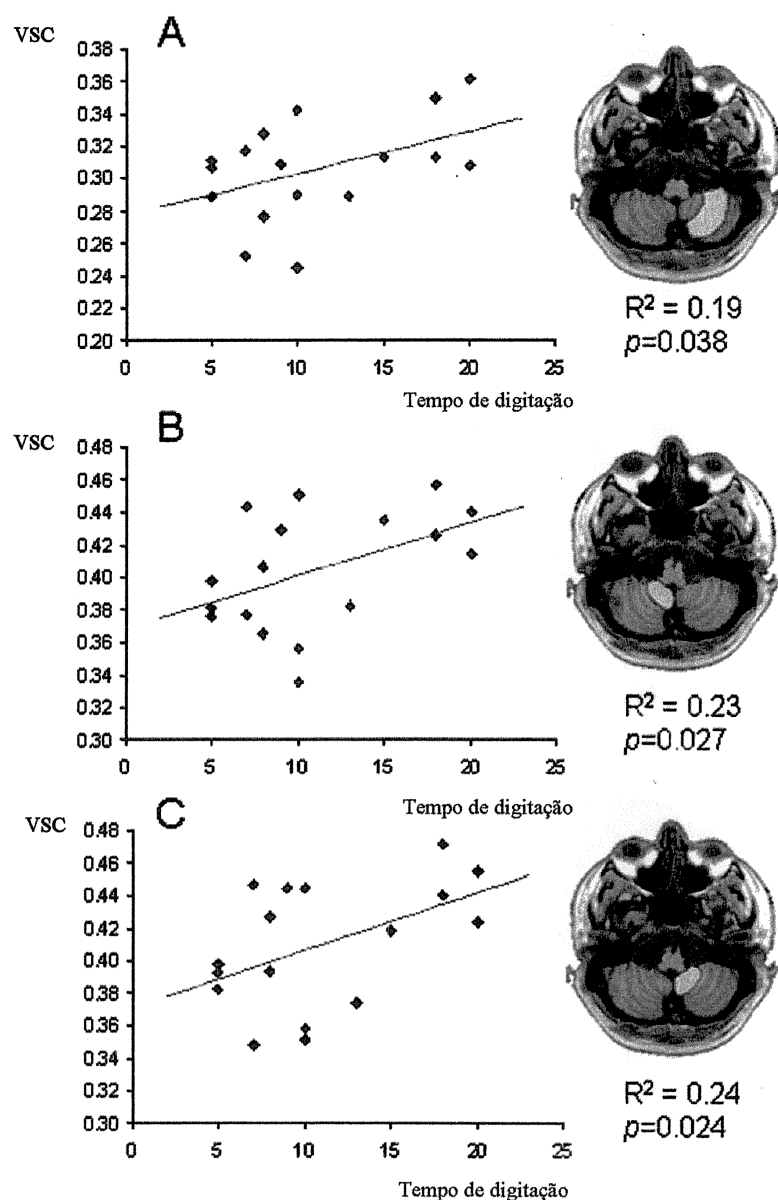


Figura 6- Resultados dos ROIs infratentoriais que tiveram uma correlação linear positiva entre o volume de substância cinzenta (VSC) e tempo de treino de digitação. O gráfico mostra a distribuição do VSC por tempo de treinamento. Cada ROI é mostrado sobre um template normal. Cada gráfico mostra também uma reta de regressão significativa. O R ao quadrado correspondente e o valor do p são mostrados abaixo das figures dos ROIs.

Resultados dos ROIs Supratentoriais

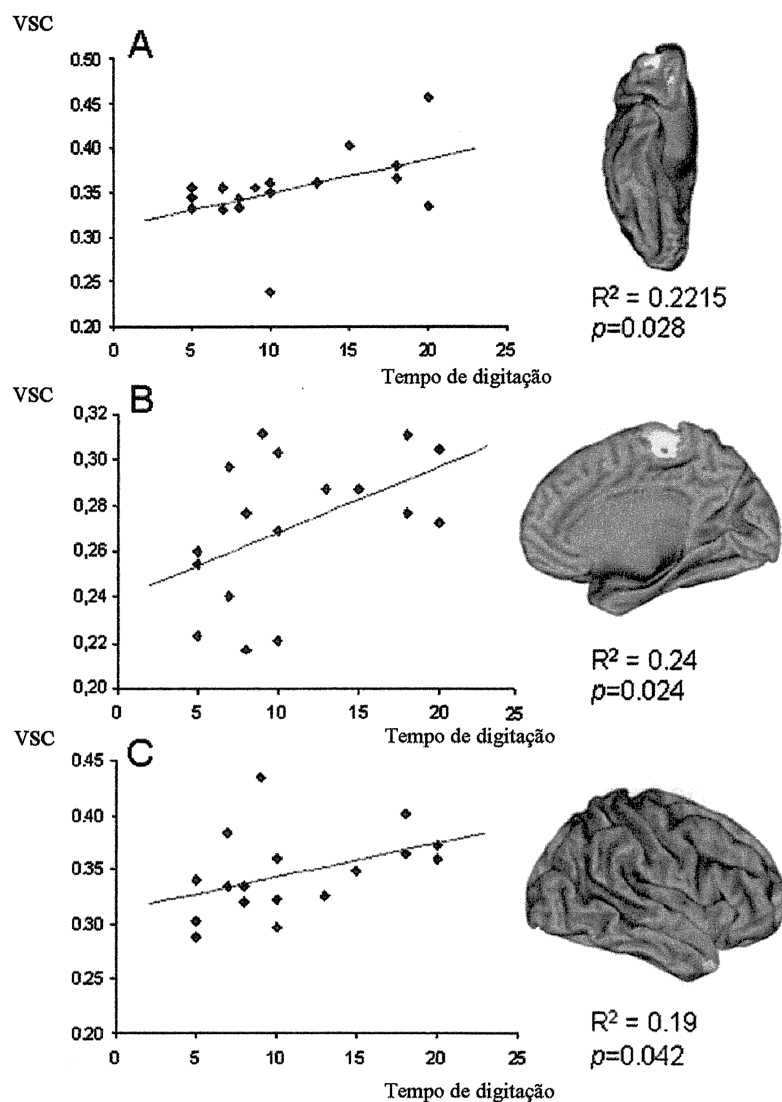


Figura 7- Resultados dos ROIs supratentoriais que tiveram uma correlação linear positiva entre o volume de substância cinzenta (VSC) e tempo de treino de digitação. O gráfico mostra a distribuição do VSC por tempo de treinamento. Cada ROI é mostrado sobre um mapa cortical normal inflado (CareT-<http://brainmap.wustl.edu/>) (figura 7A: vista inferior, 7B: vista medial e 7C: vista lateral). Cada gráfico mostra também uma reta de regressão significativa. O R ao quadrado correspondente e o valor do p são mostrados abaixo das figuras dos ROIs.

Índice de Assimetria (IA)

Foi realizada avaliação do Índice de Assimetria (IA) nas áreas cerebrais que apresentaram correlação positiva com o tempo de digitação. Foram elas: cerebelo, região órbito-frontal, região temporal e região paracentral.

Foram obtidas as médias do índice de assimetria dos digitadores em cada região que apresentou correlação positiva com tempo de digitação. Avaliamos, portanto a diferença de volume de uma mesma estrutura no hemisfério direito e esquerdo de cada indivíduo. As mesmas áreas cerebrais e cerebelares analisadas nos digitadores foram também avaliadas no grupo controle. Os resultados do IA dos controles (Tabela 2) e digitadores (Tabela 3) estão demonstrados nas tabelas abaixo:

Tabela 2- Índices de assimetria do grupo controle

Controles	IA Cerebelo 7b	IA Cerebelo 8	IA Temporal	IA Frontal med orbital	IA Paracentral (AMS)
1	-0,01	0,10	0,07	0,09	0,14
2	-0,03	-0,15	0,12	0,08	-0,01
3	-0,02	-0,02	0,04	0,05	0,03
4	0,01	0,07	0,13	0,09	-0,04
5	-0,02	0,06	0,04	0,03	0,03
6	0,02	-0,04	0,06	0,02	0,02
7	0,03	-0,08	0,10	0,07	-0,04
8	0,04	0,05	0,06	0,10	0,04
9	0,01	0,01	0,13	0,10	0,03
10	0,04	0,00	0,07	0,10	0,00
11	0,05	0,03	0,05	0,04	0,07
12	0,07	-0,04	0,11	0,06	0,01
13	0,04	0,04	0,09	0,08	0,06
14	0,05	-0,05	0,08	0,06	0,01
15	-0,03	-0,07	0,16	0,09	-0,02
16	0,05	0,13	0,12	0,11	0,05
17	-0,12	-0,09	0,13	0,10	0,09

Tabela 3- Índices de assimetria dos digitadores

Digitadores	IA Cerebelo	IA	IA	IA	IA
	7b	Cerebelo 8	Temporal	Frontal med orbital	Paracentral (AMS)
1	-0,06	-0,07	0,08	0,06	-0,01
2	0,04	0,02	0,07	0,07	0,03
3	-0,03	-0,04	0,01	0,04	0,04
4	0,06	-0,07	0,00	0,03	-0,01
5	0,06	0,07	0,06	0,01	-0,06
6	-0,01	0,01	0,12	0,08	-0,08
7	0,05	0,07	-0,01	0,09	-0,06
8	-0,07	-0,09	-0,05	0,05	-0,05
9	-0,06	-0,06	0,00	0,07	-0,01
10	0,03	-0,05	0,06	0,05	0,02
11	0,05	0,11	0,03	0,04	-0,04
12	0,02	0,04	0,08	0,12	-0,08
13	0,04	0,08	0,00	0,02	-0,01
14	0,05	-0,05	0,05	0,02	-0,06
15	-0,08	0,03	0,18	0,06	0,04
16	0,00	-0,12	-0,11	0,07	0,05
17	0,07	-0,02	0,07	0,03	-0,05

Após o cálculo do IA de cada grupo foi realizado um Teste-t comparando os IA entre os grupos, para cada região analisada. Também foram calculadas as médias e desvios padrões de dos IA de cada região analisada (Tabela 4). Ao comparar as médias do IA dos controles e digitadores em cada região analisada, utilizando um teste t simples nós não encontramos diferença estatisticamente significativa entre as médias do IA na região cerebelar 7b ($p=0.919$) e região cerebelar 8 ($p=0.844$). Nas demais regiões estudadas houve diferença estatisticamente significativa entre a média do IA dos controles e digitadores: pólo temporal ($p=0,008$) região paracentral ($p=0.003$) e região frontal media orbital ($p=0.027$).

Tabela 4- Média dos Índices de Assimetria por região analisada nos grupos controles e digitadores. Resultado do Teste-t comparando o IA dos controles com os digitadores.

Área	Média IA Controles	DP Controles	Média IA Digitadores	DP Digitadores	p
Região Cerebelar 7B	0,01	0,05	0,01	0,05	0.919
Região Cerebelar 8	0,00	0,07	-0,01	0,07	0.844
Polo Temporal	0,09	0,04	0,04	0,07	0,008*
Região Paracentral	0,03	0,05	-0,02	0,04	0.003*
Região Frontal Med Orbital	0,08	0,03	0,05	0,03	0.027*

*significância estatística ($p < 0.05$)

DISCUSSÃO

Este estudo buscou investigar a influência de um treino motor prolongado - digitação - na plasticidade estrutural cerebral. Nossos resultados sugerem uma correlação positiva entre o tempo de treino com digitação e a concentração de substância cinzenta em áreas cerebrais comumente relacionadas a atividades motoras bimanuais, como a região pré-motora (área motora suplementar-AMS), áreas para-límbicas (córtex pré-frontal e pólo temporal) e cerebelo.

A região orbital está localizada no córtex pré-frontal, que tem sido relacionado com processos de aprendizagem motora e planejamento de ações específicas (Gomez Beldarrain, *et al.* 2002), atuando na manutenção da atenção (Pardo, *et al.* 1991). Seu papel está relacionado com a monitorização constante da posição dos dedos (Hazeltine, *et al.* 1997) durante movimentos que requerem atenção espacial e memória de trabalho (Jonides, *et al.* 1993; Sadato, *et al.* 1997). Essa área tem um importante papel da coordenação dos braços e mãos particularmente em atividades onde os dois membros superiores atuam simultaneamente (Leonard, *et al.* 1988).

A região órbito-frontal, juntamente com o polo temporal, são consideradas áreas paralímbicas (Mesulam 1998). Sakai, *et al.* (2002) creditam ao córtex órbito-frontal a participação no planejamento de seqüências motoras.

Walker, *et al.* (2005) relacionaram o pólo temporal e a região frontopolar com memória motora, tendo participação na monitorização espacial do movimento.

A área motora suplementar (fig. 6B) é fundamental na programação, execução e controle de movimentos seqüenciais bimanuais dos dedos (Jenkins, *et al.* 1994; Sadato, *et al.* 1997; Shibasaki, *et al.* 1993). As regiões pré-motoras, estudadas em animais (Brinkman 1981; Brinkman 1984; Kermadi, *et al.* 2000) e em humanos (Catalan, *et al.* 1998; Debaere, *et al.* 2004b; Gerloff and Andres 2002; Ogiso, *et al.* 2000; Sadato, *et al.* 1996) têm demonstrado papel crucial na execução de atividades bimanuais e seqüenciais.

Diferente do esperado, a correlação positiva entre tempo de digitação e concentração de substância cinzenta foi encontrada no presente trabalho em regiões cerebrais do hemisfério direito. Esperávamos que essas alterações fossem bilaterais por ser a digitação uma atividade bimanual.

Uma das hipóteses levantadas é o fato dos digitadores realizarem atividades motoras bimanuais dos dedos não espelhadas, exigindo uma maior atividade do hemisfério direito para suprimir a tendência de execução motora espelhada, ditada pelo hemisfério dominante (esquerdo). Como esses indivíduos digitam durante várias horas por dia, essa possível função de modulação do hemisfério direito seria muito requisitada.

Esta hipótese é baseada em alguns estudos funcionais que observaram maior ativação em regiões cerebrais do hemisfério direito durante atividades bimanuais não espelhadas. Em um trabalho com indivíduos destros, utilizando imagem de RMf, de Jong, *et al.* (1999), compararam em fase versus em anti-fase, encontrando ativação predominante no hemisfério direito (áreas: precúneo direito, área pré-motora direita e córtex pré-frontal medial direito). Sadato, *et al.* (1997) também encontraram uma maior ativação dos circuitos motores à direita e sugere um maior trabalho do hemisfério direito durante atividades bimanuais não espelhadas.

Outros autores como, Goerres, *et al.* (1998) e Immisch, *et al.* (2001) também constatarem em seus estudos a participação da AMS direita durante a execução de movimentos bimanuais dos dedos não espelhados. A AMS estaria envolvida no controle dos aspectos espaço-temporais dos movimentos bilaterais dos braços e que seu papel se tornaria cada vez mais crucial à medida em que esse movimento se torna mais complexo (Debaere, *et al.* 2004a).

Em um estudo com macacos Brinkman (1984) relatou que a ablação da AMS produz déficit na coordenação motora bimanual, especialmente quando essa lesão ocorria na AMS contralateral à mão não preferida. Chan and Ross (1988) hipotetizaram que a AMS pode ser responsável pela transformação não espelhada de programas motores originados no hemisfério esquerdo antes de sua execução pela área motora primária direita, ao observar que pacientes com infarto na AMS direita apresentavam movimentos espelhados durante atividades de coordenação bimanual. Kazennikov *et al.* (1999) sugerem em seu estudo com macacos que a AMS faria parte da rede calosal de interconexão e distribuição de informações inter-hemisféricas, ativa durante atividades bimanuais.

Outra possível hipótese para justificar nosso resultado do VBM seria a ocorrência de um mecanismo de compensação dos circuitos motores do hemisfério direito para tornar a mão esquerda mais hábil durante a execução da atividade bimanual, refletido no aumento de volume dessas estruturas.

Os estudos com afasia, negligência unilateral ou com indivíduos calotomizados demonstram que os dois hemisférios cerebrais têm funções diferenciadas. Em indivíduos destros o hemisfério esquerdo controla a linguagem e as funções práxicas (Meador, *et al.* 1999). O hemisfério direito está mais relacionado com funções visuoespaciais e atencional. (Heilman, *et al.*, 1985; Mesulam, 1999).

Diferenças funcionais no sistema motor entre hemisfério direito e esquerdo também podem explicar o comportamento dominante em uma mão - mão preferida para realizar as atividades monomanuais. Segundo Tzourio-Mazoyer *et al.*, (2005) é possível que algumas assimetrias estruturais hemisféricas na substância cinzenta possam refletir a assimetria da linguagem ou do comportamento motor.

Estudos têm mostrado a existência de assimetria inter-hemisférica em regiões motoras. Amunts, *et al.* (2000) mostraram que a região onde está inserida a área motora primária (M1) da mão é mais profunda à esquerda nos indivíduos destros e que um aumento na superfície contralateral da M1 da mão é associado com uma maior habilidade da mão preferida.

Mangin, *et al.* (2004) observaram diferenças assimétricas na região pré-central e pré-motora à esquerda em indivíduos destros, que podem estar relacionadas com um inflamento do giro pré-central nesses sujeitos. Quando comparou sujeitos destros e canhotos, Tzourio-Mazoyer *et al.* 2005 encontraram, em duas regiões no giro frontal inferior, assimetria à esquerda (hemisfério esquerdo maior que direito) nos sujeitos destros e não assimetria ou assimetria à direita nos sujeitos canhotos.

Como nós encontramos aumento de volume correlacionado com tempo de digitação em regiões cerebrais à direita, o estudo do IA nos permite avaliar se houve um aumento de volume somente à direita, alterando o IA dos digitadores ou se o aumento de

volume foi bilateral e o estudo com VBM só detectou a alteração à direita por ser mais evidente (devido à melhora da habilidade motora dos digitadores na mão não dominante). Neste caso o IA estaria mantido.

Ao comparar os índices de assimetria dos grupos controles e digitadores, utilizando Teste-t, nós não obtivemos diferenças estatisticamente significantes nas regiões cerebelares. Isto era esperado visto que encontramos aumento de volume bilateralmente no cerebelo e o cerebelo exerce influência ipsilateral para os membros.

As três regiões cerebrais apresentaram diferenças estatisticamente significantes do IA.

Na região frontal medial orbital e no pólo temporal a média do IA foi positiva nos dois grupos, porém menor nos digitadores do que nos não digitadores. Isso significa que, embora essa região seja maior à esquerda nos dois grupos, a diferença entre os hemisférios está menor nos digitadores, ou seja, essa região à direita esta mais inflada nos digitadores.

No lóbulo paracentral ($p = 0.003$) na região que engloba a área motora suplementar o IA está praticamente invertido, mostrando uma tendência do IA ser mais negativo nos digitadores, o que significa um maior VSC à direita nessa área. O oposto ocorreu nos controles. Esse fato pode significar um aumento real dessa estrutura à direita, corroborando a teoria de uma maior solicitação dessa região durante a realização de movimentos bimanuais não espelhados.

Já a correlação positiva entre tempo de digitação e aumento do volume cortical cerebelar foi observada bilateralmente (fig. 6A, 6B e 6C). O cerebelo exerce influência ipsilateral nos membros e atua na correção e estocagem dos programas motores. É uma estrutura chave do processo temporal de atividades seqüenciais (Ivry, *et al.* 1988; Sakai, *et al.* 1998), atuando também na ordenação e velocidade do movimento.

O lóbulo VIII (Schmahmann, *et al.* 1999) encontrado bilateralmente em nosso estudo faz parte de um segundo homúnculo existente no cerebelo (Adrian 1943; Snider Rs 1944) e os estudos com fMRI têm demonstrado sua ativação durante atividade dos dedos (Penhune and Doyon 2005) evidente durante movimentos bilaterais não espelhados (Habas, *et al.* 2004).

Acreditamos que as áreas cerebrais acima discutidas são importantes para a execução de atividades bimanuais dos dedos, como já verificado nos estudos funcionais e que o treino prolongado da digitação pode induzir alterações macroscópicas especificamente em áreas relacionadas com a atividade motora treinada.

Ao treinar malabarismo com um grupo de indivíduos adultos saudáveis Draganski *et al.* (2004) (Draganski, *et al.* 2004) encontraram um aumento do volume da substancia cinzenta em regiões cerebrais com funções relacionadas diretamente com a habilidade treinada: percepção espacial e antecipação da trajetória do movimento.

Um treino motor prolongado impõe uma demanda de atividade cerebral. Essa maior requisição em determinadas regiões motoras pode ser refletida macroscopicamente. Provavelmente esse aumento de volume seja função-dependente e atinja um platô após algum tempo de prática, como observado em nosso estudo pela regressão logarítmica no lóbulo paracentral (fig. 6B). Por outro lado, se os indivíduos deixarem de executar a atividade motora em questão, provavelmente haveria regressão do volume dessas regiões, com observado em estudos com animais (Nudo, *et al.* 1996) e humanos (Draganski, *et al.* 2004).

Não foi encontrado aumento no VSC em áreas motoras e sensoriais primárias. Acreditamos que este fato pode ser resultado de uma grande especialização dessas áreas, já pré-existente em humanos, devido à realização de inúmeras tarefas bimanuais cotidianas, que exigem alto grau de coordenação motora. Diferentemente do que ocorre em experimentos animais com outros mamíferos (Kleim, *et al.* 1998; Kleim, *et al.* 1996). O que poderia ocorrer no caso de treinamento é uma melhor fluência dos movimentos, menor necessidade de atenção para sua execução, o que estaria relacionado com outras áreas corticais e não necessariamente com as áreas motoras primárias. Mesmo no estudo de Draganki *et al* (2004), com malabarismo, as alterações na substância cinzenta não foram encontradas nas áreas motoras primárias, mas sim nas áreas mais relacionadas com a atividade treinada - coordenação visuo-motoras e organização espacial.

CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstra um aumento de áreas encefálicas de uma rede neural envolvida na coordenação motora bimanual seqüencial, englobando regiões relacionadas com a programação motora necessária para realizar a atividade de digitação. Nosso resultado indica que o volume cerebral de indivíduos que treinam digitação está positivamente correlacionado com a duração do treinamento motor e que há um aumento de volume em regiões do hemisfério direito relacionadas com a atividade bimanual realizada. Sugere, portanto, que um treino motor prolongado pode induzir mudanças estruturais macroscópicas cerebrais em adultos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adrian ED. (1943). Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. *Brain*. 66: 289-315.

Amunts K, Jancke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K. (2000): Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia* 38(3):304-12.

Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. (2002): Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn.Mem.* 9(1):1-9.

Anderson BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT. (1994): Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia* 11(1):73-80.

Artiges E, Martelli C, Naccache L, Bartres-Faz D, Leprovost JB, Viard A, Paillere-Martinot ML, Dehaene S, Martinot JL. (2006): Paracingulate sulcus morphology and fMRI activation detection in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 82(2-3):143-51.

Ashburner J, Friston KJ. (2000): Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 11(6 Pt 1):805-821.

Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Montenegro MA, Guerreiro MM, Li LM, Cendes (2003): F.Voxel based morphometry study of partial epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep; 61 Suppl 1:93-7.

Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 2.

Brinkman C. (1981): Lesions in supplementary motor area interfere with a monkey's performance of a bimanual coordination task. *Neurosci.Lett.* 27(3):267-270.

Brinkman C. (1984): Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short-and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J.Neurosci.* 4(4):918-929.

Buonomano DV, Merzenich MM. (1998): Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu.Rev.Neurosci.* 21:149-186.

Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. (1998): The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121 (Pt 2):253-264.

Chan JL, Ross ED. (1988): Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for nonmirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology* 38(1):59-63.

Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. (1987): Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22(4):487-97.

Conner JM, Culbertson A, Packowski C, Chiba AA, Tuszynski MH. (2003): Lesions of the Basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. *Neuron* 38(5):819-29.

de Jong BM, Willemsen AT, Paans AM. (1999): Brain activation related to the change between bimanual motor programs. *Neuroimage.* 9(3):290-297.

Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, van Hecke P, Swinnen SP. (2004a): Cerebellar and premotor function in bimanual coordination: parametric neural responses to spatiotemporal complexity and cycling frequency. *Neuroimage.* 21(4):1416-1427.

Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, van Hecke P, Swinnen SP. (2004b): Changes in brain activation during the acquisition of a new bimanual coordination task. *Neuropsychologia* 42(7):855-867.

Doyon J, Benali H. (2005): Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr.Opin.Neurobiol.* 15(2):161-167.

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. (2004): Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427(6972):311-312.

- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. (1995): Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270(5234):305-307.
- Floyer-Lea A, Matthews PM. (2005): Distinguishable brain activation networks for short-and long-term motor skill learning. *J.Neurophysiol.* 94(1):512-518.
- Friston KJ, Holmes AP (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping.* p 189-210.
- Garraghty PE, Hanes DP, Florence SL, Kaas JH. (1994): Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosens Mot Res* 11(2):109-17.
- Gaser C, Schlaug G. (2003): Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J.Neurosci.* 23(27):9240-9245.
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. 2002. *Cognitive neuroscience: the biology of the mind.* New York: Norton. 1 v.
- Gerloff C, Andres FG. (2002): Bimanual coordination and interhemispheric interaction. *Acta Psychol (Amst)* 110(2-3):161-86.
- Goerres GW, Samuel M, Jenkins IH, Brooks DJ. (1998): Cerebral control of unimanual and bimanual movements: an H₂(15)O PET study. *Neuroreport* 9(16):3631-3638.
- Gomez Beldarrain M, Grafman J, Ruiz de Velasco I, Pascual-Leone A, Garcia-Monco C. (2002): Prefrontal lesions impair the implicit and explicit learning of sequences on visuomotor tasks. *Exp Brain Res* 142(4):529-38.
- Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS. (2001): Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology. *Rev.Neurol.(Paris)* 157(8-9 Pt 1):797-806.
- Gordon AM, Lee JH, Flament D, Ugurbil K, Ebner TJ. (1998): Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Exp.Brain Res.* 121(2):153-166.

- Habas C, Axelrad H, Nguyen TH, Cabanis EA. (2004): Specific neocerebellar activation during out-of-phase bimanual movements. *Neuroreport* 15(4):595-599.
- Hazeltine E, Grafton ST, Ivry R. (1997): Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain* 120 (Pt 1):123-140.
- Hutchinson S, Lee LH, Gaab N, Schlaug G. (2003): Cerebellar volume of musicians. *Cereb.Cortex* 13(9):943-949.
- Immisch I, Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. (2001): The role of the medial wall and its anatomical variations for bimanual antiphase and in-phase movements. *Neuroimage* 14(3):674-84.
- Ivry RB, Keele SW, Diener HC. (1988): Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp.Brain Res.* 73(1):167-180.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. (1994): Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J.Neurosci.* 14(6):3775-3790.
- Jones EG. (2000): Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:1-37.
- Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. (1993): Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363(6430):623-625.
- Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. (1997a): Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J.Neurophysiol.* 77(3):1325-1337.
- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. (1997b): Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J.Neurophysiol.* 77(3):1313-1324.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. 1995. *Essentials of neural science and behavior*. Norwalk, Conn: Appleton & Lange.

Kazennikov O, Hyland B, Corboz M, Babalian A, Rouiller EM, Wiesendanger M. (1999): Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience* 89(3):661-74.

Kermadi I, Liu Y, Rouiller EM. (2000): Do bimanual motor actions involve the dorsal premotor (PMd), cingulate (CMA) and posterior parietal (PPC) cortices? Comparison with primary and supplementary motor cortical areas. *Somatosens.Mot.Res.* 17(3):255-271.

Kim SJ, Jeong DU, Sim ME, Bae SC, Chung A, Kim MJ, Chang KH, Ryu J, Renshaw PF, Lyoo IK. (2007): Asymmetrically Altered Integrity of Cingulum Bundle in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychobiology* 54(2):120-125.

Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ. (1998): Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J.Neurophysiol.* 80(6):3321-3325.

Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT. (1996): Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J.Neurosci.* 16(14):4529-4535.

Knecht S, Henningsen H, Hohling C, Elbert T, Flor H, Pantev C, Taub E. (1998): Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 121 (Pt 4):717-24.

Leonard G, Milner B, Jones L. (1988): Performance on unimanual and bimanual tapping tasks by patients with lesions of the frontal or temporal lobe. *Neuropsychologia* 26(1):79-91.

Luders E, Gaser C, Jancke L, Schlaug G. (2004): A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuroimage* 22(2):656-64.

Lund JP, Sun GD, Lamarre Y. (1994): Cortical reorganization and deafferentation in adult macaques. *Science* 265(5171):546-8.

McCloskey DP, Adamo DS, Anderson BJ. Exercise increases metabolic capacity in the motor cortex and striatum, but not in the hippocampus. *Brain Res.* 2001 Feb 9; 891(1-2):168-75.

Mangin JF, Riviere D, Cachia A, Duchesnay E, Cointepas Y, Papadopoulos-Orfanos D, Scifo P, Ochiai T, Brunelle F, Regis J. (2004): A framework to study the cortical folding patterns. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S129-38.

Meador KJ, Loring DW, Lee K, Hughes M, Lee G, Nichols M, Heilman KM. (1999): Cerebral lateralization: relationship of language and ideomotor praxis. *Neurology* 53(9):2028-31.

Mesulam MM. (1998): From sensation to cognition. *Brain* 121 (Pt 6):1013-52.

Mesulam MM. (1999): Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1387):1325-46.

Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, Joliot M, Volkman J, Rapaport D, Beasley RW, Llinas RR. (1993): Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(8):3593-7.

Monfils MH, Plautz EJ, Kleim JA. (2005): In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neuroscientist*. 11(5):471-483.

Nelson CA. (1999): Neural plasticity and human development. *Curr Dir Psychol Sci* 8:42-5.

Nordstrom MA, Butler SL. (2002): Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians. *Exp Brain Res* 144(3):336-42.

Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. (1996): Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* 16(2):785-807.

Ogiso T, Kobayashi K, Sugishita M. (2000): The precuneus in motor imagery: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 11(6):1345-1349.

Oldfield RC. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113.

Ozturk AH, Tascioglu B, Aktekin M, Kurtoglu Z, Erden I. (2002): Morphometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *J.Neuroradiol.* 29(1):29-34.

Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. (1991): Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349(6304):61-64.

Pascual-Leone A, Peris M, Tormos JM, Pascual AP, Catala MD. (1996): Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. *Neuroreport* 7(13):2068-70.

Passingham RE, Toni I. (2001): Contrasting the dorsal and ventral visual systems: guidance of movement versus decision making. *Neuroimage.* 14(1 Pt 2):S125-S131.

Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. (2000): Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res* 130(2):238-43.

Penhune VB, Doyon J. (2005): Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. *Neuroimage.* 26(3):801-812.

Perez MA, Lungholt BK, Nyborg K, Nielsen JB. (2004): Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* 159(2):197-205.

Petersen RS, Diamond ME. 2001. *Topographic Maps in the Brain.* Encyclopedia of Life Sciences: London: Nature Publishing Group.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. (1988): Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331(6157):585-9.

Pysh JJ, Weiss GM. (1979): Exercise during development induces an increase in Purkinje cell dendritic tree size. *Science* 206(4415):230-232.

Ramachandran VS. (1993): Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(22):10413-20.

Ramachandran VS, Stewart M, Rogers-Ramachandran DC. (1992): Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport* 3(7):583-6.

Rorden C, Brett M. (2000): Stereotaxic display of brain lesions. *Behav.Neurol.* 12(4):191-200.

Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M. (1996): Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J.Neurosci.* 16(8):2691-2700.

Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y. (1997): Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J.Neurosci.* 17(24):9667-9674.

Sakai K, Ramnani N, Passingham RE. (2002): Learning of sequences of finger movements and timing: frontal lobe and action-oriented representation. *J.Neurophysiol.* 88(4):2035-2046.

Sakai K, Takino R, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Putz B, Fujimaki N. (1998): Separate cerebellar areas for motor control. *Neuroreport* 9(10):2359-2363.

Sandstrom CK, Krishnan S, Slavin MJ, Tran TT, Doraiswamy PM, Petrella JR. (2006): Hippocampal atrophy confounds template-based functional MR imaging measures of hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(8):1622-7.

Sanes JN, Suner S, Donoghue JP. (1990): Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 79(3):479-91.

Schlaug G. (2001): The brain of musicians. A model for functional and structural adaptation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 930:281-299.

Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. (1999): Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*. 10(3 Pt 1):233-260.

Schmithorst VJ, Wilke M. (2002): Differences in white matter architecture between musicians and non-musicians: a diffusion tensor imaging study. *Neurosci.Lett*. 321(1-2):57-60.

Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS. (1999): The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev* 29(1):26-49.

Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M. (1993): Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116 (Pt 6):1387-1398.

Shumway-Cook A, Woollacott MH. 1995. *Motor control: theory and practical applications*. Baltimore: Williams & Wilkins.

Snider RS SA. 1944. Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems of the cerebellum. *J Neurophysiol*. p 331-358.

Stiles J. (2000): Neural plasticity and cognitive development. *Dev Neuropsychol* 18(2):237-72.

Takacs J, Hamori J. (1990): Morphological plasticity of dendrites in adult brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 50(4-5):109-14.

Walker MP, Stickgold R, Alsop D, Gaab N, Schlaug G. (2005): Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience* 133(4):911-7.

Wu T, Hallett M. (2005): The influence of normal human ageing on automatic movements. *J Physiol* 562(Pt 2):605-15.

ANEXOS

Inventário de Edinburgh

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo:

Indicar sua preferência no uso das mãos nas atividades propostas, colocando + na coluna apropriada. Quando a preferência é forte e você nunca tentaria usar a outra mão, exceto se fosse forçado a fazê-lo, coloque ++. Se em algum caso for realmente indiferente, coloque + em ambas as colunas.

Algumas atividades exigem o uso das duas mãos. Nestes casos a parte da tarefa ou objeto no qual a mão preferencial é utilizada é indicado entre parênteses.

Por favor, tente responder todas as questões e só deixe em branco se você nunca teve experiência com o objeto ou tarefa citados.

		ESQUERDA	DIREITA
1	Escrevendo		
2	Desenhando		
3	Arremessando (um objeto)		
4	Usando a Tesoura		
5	Escovando os dentes		
6	Usando faca (sem o garfo)		
7	Usando uma Colher		
8	Varrendo (mão de cima)		
9	Acendendo um fósforo (mão que segura o fósforo)		
10	Abrindo uma caixa (tampa)		
i	Com qual pé você prefere chutar?		
ii	Qual olho você usa quando está usando apenas um?		

QL.	
------------	--

Deixe esses espaços em branco

DECILE	
---------------	--

Oldfield. R.C. (1971) The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburg Inventory. Neuropsychologia 9:97-113.

$$\text{QL} - \text{Cálculo: } H = \frac{100 \cdot \sum X(i,D) - \sum X(i,E)}{\sum X(i,D) + \sum X(i,E)} - 100 \# H \# +100$$

Onde, $X(i,D)$ e $X(i,E)$ é o número de + por itens nas colunas da direita e esquerda;

QL: coeficiente de Lateralidade;

Decile: varia de -10 a +10.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

UNICAMP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1- NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:

SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:..... Nº..... APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

EMAIL:.....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

1- TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação morfométrica e funcional da
área motora cerebral de indivíduos submetidos ao treino de digitação.....

.....

PESQUISADOR: Gianna Carla Cannonieri.....

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta.....

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº.....

2- AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4- DURAÇÃO DA PESQUISA: uma avaliação (um dia).....

III- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1- justificativa e os objetivos da pesquisa: A aquisição de uma habilidade motora está associada com o desenvolvimento de automaticidade dessa habilidade e esse aprendizado motor pode ser refletido na mudança do funcionamento e da estrutura do cérebro. O presente trabalho tem como objetivo avaliar as possíveis mudanças estruturais (forma do cérebro) e funcionais na área motora cerebral de indivíduos que trabalham com digitação.

2- procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Todos os sujeitos serão submetidos inicialmente a um teste de digitação (texto de 10 linhas) e um teste oral (questionário) de lateralidade (para avaliar se o indivíduo é destro ou canhoto). Em seguida será realizado um exame de Ressonância Magnética - técnica não invasiva, sem emissão de Raio X - com o indivíduo em repouso e durante o ato da digitação. As imagens serão posteriormente avaliadas pelo pesquisador.

3- desconfortos e riscos esperados: não há riscos ou desconforto esperados.

4- *benefícios que poderão ser obtidos:* os dados obtidos poderão ser utilizados para o aperfeiçoamento das terapias de reabilitação motora em outros indivíduos que sofreram algum tipo de lesão neurológica.

5- *procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:*
☐ sim ☐ não ☐ não se aplica, pois a pesquisa é realizada com indivíduos saudáveis.

IV- ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1- acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas: ☐ sim ☐ não

2- liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência: ☐ sim ☐ não

3- salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: não serão divulgados nomes ou outros dados que poderão vir a identificar os participantes do estudo.

4- disponibilidade de assistência no HC-Unicamp, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: ☐ sim ☐ não (a pesquisa não oferece danos à saúde)

5- viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: como a pesquisa não oferece danos à saúde não é prevista indenizações.

V- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA:

Dados do Pesquisador: Gianna Carla Cannonieri. Rua Ana Burato Massaioli, 116,
Jd. Roseira. Campinas, SP. Telefone: 19-32201076

Dados do Orientador: Li Li Min.

VI- OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII- CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Campinas, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

**Practice and perfect: length of training and structural brain changes
in experienced typists**

Gianna C. **Cannonieri**¹, PT; Leonardo **Bonilha**², MD, PhD;

Paula T. **Fernandes**¹, MSc, PhD; Fernando **Cendes**¹, MD, PhD; Li M. **Li**¹, MD, PhD

1- Laboratory of Neuroimaging - Department of Neurology - State University of Campinas,
Brazil

2- Departments of Neuropsychiatry and Communication Sciences and Disorders -
University of South Carolina, USA

Running title: Brain plasticity and motor training

Address for correspondence:

Dr Li Li Min

Department of Neurology

State University of Campinas

Campinas - SP - Brazil

13083-970 - P.O. Box 6111

Phone/Fax: +55 (19) 3721-7292

E-mail: limin@fcm.unicamp.br

Abstract

Motor training results in performance improvement. It is not yet fully understood the extent to which functional improvement is reflected in changes in brain structure. To investigate the presence and degree of structural brain plasticity induced by long-term bimanual motor activity, we studied 17 right-handed professional typists with average duration of typing practice of 11 years. Using optimized Voxel-based Morphometry, we correlated duration of practice and grey matter volume. Regions of interest were applied using 116 previously segmented pre-defined brain sites. We found a significant positive regression between grey matter volume and duration of practice in brain regions related to the programming of motor tasks. Long-term bimanual training may increase grey matter volume in the brains of professional typists.

Keywords: Brain Plasticity; Motor Skills; Voxel-based Morphometry

Introduction

Motor learning is defined as the acquisition or modification of a trained motor skill, resulting in improvement performance and the need for less attention to execute the action. Motor learning is probably associated with functional adaptation of motor pathways in the brain, as demonstrated by functional studies showing that motor brain areas exhibit different patterns of activation during motor learning [1].

Besides the functional adaptation of the brain motor circuitry, current evidence from animal studies suggests that the practice of a motor action is also reflected in macroscopic changes in motor related structures. Studies on adult animals revealed structural modifications induced by motor practice [2,3], possibly related to increases in the number of synapses, the number of glial cells and the number of capillaries per neuron [2].

In humans, similar evidence comes from structural MRI studies on professional musicians (keyboard players), which demonstrated significant larger white and grey matters volumes in brain areas related to motor and music tasks [4,5]. In addition, evidence from functional studies [6-8] also showed that motor practice might induce different cortical activation in the brain.

Findings from skilled musicians, however, lead to very important questions: are brain alterations really a consequence of prolonged practice, or, instead, could they be due to an innate predisposition for music? Schlaug *et al.* [9], in a longitudinal study with children undergoing musical training showed brain changes after prolonged (4 years-follow-up) training. Although, there is evidence that morphometric brain changes [10] occur after motor training also in adults, it remains unclear if amount of cortical alterations is related to duration of training.

In this study we investigated the brain structure of professional typists aiming to evaluate changes that could be a reflection of time devoted to the practice of typing. A positive correlation between training duration in years and grey matter volume in training-associated brain structures would provide additional evidence for the hypothesis that the structural alterations are the result of a prolonged training. Like keyboard musicians, professional typists perform sequential bimanual motor activity of the fingers. Complex motor skills used in both situations involve striking a series of keys in a specific order, requiring a high degree of bimanual finger coordination. However, typists do not need as

many other non-motor skills as professional musicians, minimizing the factors related to genetic predisposition. Moreover, typists typically do not begin motor learning practice early in life.

Methods

Subjects

Seventeen professional typists (6 men, mean age = 40 years, SD=7, ranging from 27 to 58 years) were studied. The mean age of professional typewriting activity was 11 years (SD=5), ranging from 5 to 20 years. All typists were right-handed according to the Edinburgh Handedness Inventory [11] and had become professional typists after the age of 20 years. Written informed consent was obtained from all subjects in accordance with the guidelines of the ethics committee from our institution.

Imaging

We aimed to quantify grey matter volume in a voxel-wise fashion using refined voxel based morphometry of high resolution T1 weighted MR images.

All subjects were submitted to MR scanning on the same Elscint Prestige 2 Tesla scanner (Haifa, Israel) using a spoiled gradient-echo sequence (TR=22ms, TE=9ms, flip angle=35°, matrix=256x220), yielding volumetric T1-weighted images with either 1 mm isotropic voxels.

Image preprocessing

DICOM images were transformed into ANALYZE format using MRIcro software (Chris Rorden, www.mricro.com) [12] and skull-stripped using the brain extraction tool built within MRIcro. The Voxel-based Morphometry optimized analysis was performed using modified routines present in the SPM2 software package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk) [13]. For normalization and segmentation routines, we employed an in-house developed template constructed from T1 images from 96 controls subjects, who were scanned in the same scanner, using the same volumetric T1 protocol. From the in-house template, we also extracted prior images corresponding to grey and white matter probabilistic segmented maps, which were used during segmentation routines applied to images from the typists. We decided to use an in-

house template, instead of the standard T1 template from SPM2, because of three reasons: first, differences in contrast can exist if images are acquired in different scanners, therefore the standard SPM2 template could have different grey and white matter contrasts than the images from our scanner; second, each scanner is unique in terms of non-uniformities in image intensity and inhomogeneities in B0 field; and third, we would like to account in our template for the demographics of our population. Prior images and the template were convolved with an Isotropic Gaussian Kernel (IGK) of 8mm and were used for optimizing the non-linear normalization of raw skull-stripped images.

Spatial normalization was performed using 16 non-linear interactions, medium regularization and a 25mm cutoff. Images underwent segmentation of grey matter, i.e., the estimation of the probability that each voxel is grey matter, using SPM2's built-in routines. The segmented images were modulated [14], in order to preserve the information about the original quantity of grey matter while ensuring a good spatial alignment between patients and controls. Finally, the images were convolved with an Isotropic Gaussian Kernel (IGK) of 10mm in order to minimize gyral inter-individual variability. This smoothing creates images that are more normally distributed and permit voxel-wise analysis.

Statistical analysis

After normalization, segmentation, modulation and smoothing, data were statistically analyzed. We aimed to investigate a possible regression between grey matter volume and the time of training a typist, defined as years in which subjects worked as typists. We expected that occasional changes in grey matter volume would be subtle therefore the dataset was analyzed using regions of interest (ROIs). We used 116 previously defined anatomic obtained from the automatic anatomical labeling (AAL) ROI library (<http://www.cyceron.fr/freeware/>) covering the whole brain. We used the software package MARSBAR [15] to extract the mean grey matter volume from each ROI and to investigate, as a first pass, ROIS which would exhibit a trend toward correlation with typing, i.e., were significant without Bonferroni correction for multiple comparisons. ROIs that exhibited a trend toward a significant positive correlation with time of typing, were exported to the software package SPSS (<http://www.spss.com>). Under SPSS, bivariate correlation coefficients were calculated and ROIs that correlated with type as a typist with a probability of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

ROI analyses showed that the grey matter volume was positively linearly correlated with time of typewriting training in six regions: left medial inferior cerebellar hemisphere (figure 1A, Pearson correlation=0.4, $p=0.038$, figure 1C Pearson=0.49, $p=0.024$), right medial inferior cerebellar hemisphere Pearson=0.48, $p=0.027$, figure 1B), right medial orbital region (Pearson =0.47, $p=0.028$, figure 1D), right paracentral lobule (Pearson =0.48, $p=0.024$, figure 1E) and the right temporal pole (Pearson =0.43, $p=0.042$, figure 1F).

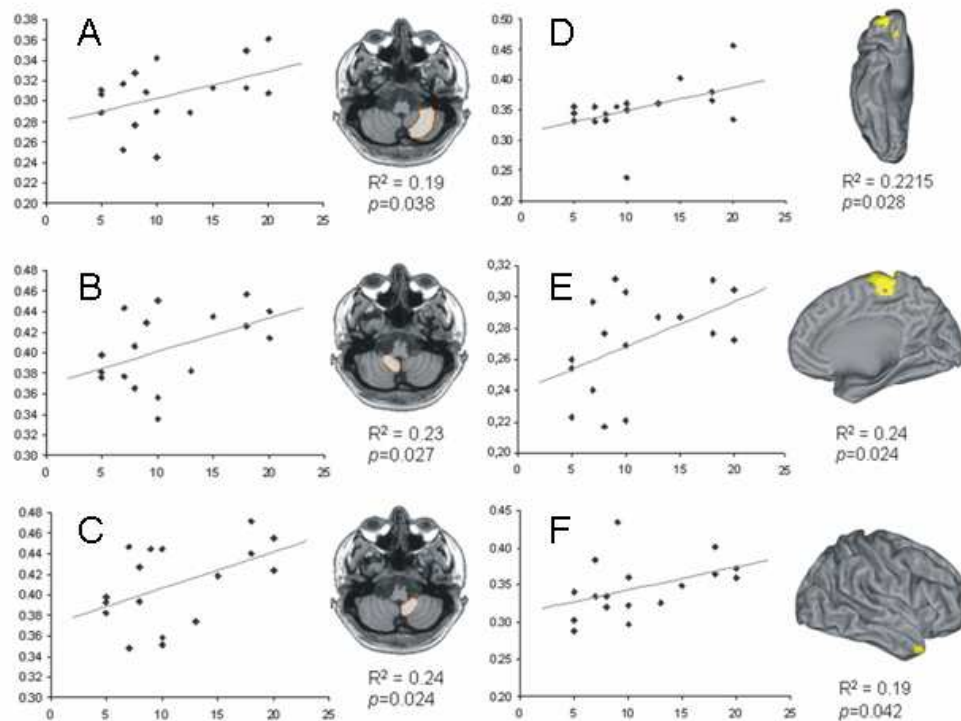


Figure 1- display ROIs, which showed a significant linear correlation between grey matter volume and time of typewriting training (infratentorial ROIS in figure 1A, 1B and 1C) and supratentorial ROIS in figure 1D, 1E and 1F). The graphs plot the distribution of grey matter volume for time of training. Each ROI is shown overlaid in a normal T1 template (figure 1A, 1B and 1C) or in inflated normal cortical map (Caret - <http://brainmap.wustl.edu/>) (figure 1D inferior view, 1E medial view, 1F lateral view). Each graph displays the significant linear correlation trendline. Correspondent squared R and p values are displayed in underneath the ROI overlay.

Discussion

Our results suggest a positive regression between duration of typing practice and grey matter volume in brain areas commonly related bimanual motor activities such a supplementary motor area, prefrontal cortex and cerebellum. These findings confirm the hypothesis that training induces structural changes in the brain, which possibly represent the neural substrate of increased performance induced by practice. Moreover, our results indicate that the longer the training, bigger are the volume of cortices in brain areas related to the execution of the motor task.

The brain regions that were correlated with time of practice observed in our study are in keeping with results from studies that had evaluated the function of areas involved in motor activities. The prefrontal cortex has been associated with motor learning and planning of specific actions regarding maintenance of attention [16]. Paralimbic areas [17], including the orbitofrontal cortex and the temporal pole have been correlated in functional studies with working memory.

The supplementary motor area (Fig. 1E) is fundamental for programming, executing and controlling bimanual sequential finger movements. Studies in animals [18] and in humans [19] have demonstrated the important role they play in the execution of bimanual and sequential activities.

Interestingly, positive correlation between typing duration and volume of grey matter was found in the right hemisphere of the brain. We expected these alterations to be bilateral since typing is a bimanual activity. Two hypotheses might explain these findings. The first is based on some functional studies that revealed greater activity in the right brain hemisphere during non-mirror bimanual finger activities [20] and that lesion in the right supplementary motor area produced mirror movements [18,21] during bimanual coordination activities. This works suggest that the circuits in right hemisphere may be responsible for non-mirror transformation of motor programs.

Typists perform non-mirror bimanual sequential finger movements that demand greater activity of the right hemisphere to overcome the tendency to mirror the activity dictated by the dominant left hemisphere. Since these individuals type for several hours a day, modulation function of the right hemisphere is in greater demand than the dominant hemisphere inducing structural brain plasticity in the areas of right hemisphere.

As a second hypothesis, many brain imaging studies supporting the view that movements with the subdominant hand are more demanding [22,23]. In right-handed initially there is a limited capacity of the right hemisphere to control demanding left-hand movements, but with training, its ability to become more efficient. For typing both hands need to be skillful. This fact may to explain that the structural changes due to long-term bimanual training are much more distinct in the right hemisphere contralateral to the subdominant hand.

We also observed a positive correlation between typing duration and increased cerebellar cortex volume occurred bilaterally (fig. 1A, 1B and 1C). The cerebellum has an ipsilateral limb influence. Lobule VIII, increased bilaterally in our study, is part of the second homunculus in the cerebellum and fMRI studies have demonstrated its activation in non-mirror bilateral movements of the fingers [24].

Draganski *et al.* [10], studied a group of healthy adults that practiced juggling and found an increase in the volume of the grey matter in regions of the brain directly related to trained skill, spatial perception and anticipation of the trajectory of moving objects. Moreover, the study of music training by Schlaug *et al* [9] is possibly a strong evidence of structural plasticity induced by training. However, the subjects studied were under age of 9 year-old, when the neural plasticity is different from adult [25]. Our study adds to the above-mentioned studies [9,10] by showing that brain structural alterations are a result of training, occur in adult, and the changes were not random, but in areas related to motor learning and coordination for typing. In addition, the amount of cortical changes is a consequence of duration of training.

Conclusions

Prolonged training of a complex motor action is associated with increased grey matter volume in brain areas associated with the execution of the task. Practicing a skilled movement possibly strengthens the circuitry involved in the execution of the action, thereby increasing the volume of the structures involved. Functional and structural changes in the motor networks are possibly the neural substrate for increased motor performance

that comes with practice. Moreover, a longer time of training is associated with greater structural changes, serving as a neural foundation for the common sense knowledge that longer practice makes perfection.

Acknowledgements

Gianna is recipient of a scholarship from the brazilian research support foundation CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). This study was also support by two other brazilian research foundations CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) and FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

Refence List

- [1] Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 161-167.
- [2] Anderson BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT. Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia* 1994; 11: 73-80.
- [3] Kleim JA, Swain RA, Armstrong KA, Napper RM, Jones TA, Greenough WT. Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 69: 274-289.
- [4] Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci* 2003; 23: 9240-9245.
- [5] Hutchinson S, Lee LH, Gaab N, Schlaug G. Cerebellar volume of musicians. *Cereb Cortex* 2003; 13: 943-949.
- [6] Jancke L, Baumann S, Koeneke S, Meyer M, Laeng B, Peters M et al. Neural control of playing a reversed piano: empirical evidence for an unusual cortical organization of musical functions. *Neuroreport* 2006; 17: 447-451.
- [7] Koeneke S, Lutz K, Wustenberg T, Jancke L. Long-term training affects cerebellar processing in skilled keyboard players. *Neuroreport* 2004; 15: 1279-1282.
- [8] Koeneke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jancke L. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 2006; 174: 199-209.
- [9] Schlaug G, Norton A, Overy K, Winner E. Effects of music training on the child's brain and cognitive development. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1060: 219-230.
- [10] Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311-312.

- [11] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
- [12] Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000; 12: 191-200.
- [13] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 1994; 2: 189-210.
- [14] Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS. Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157: 797-806.
- [15] Brett M, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*. 2002; 16.
- [16] Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 1991; 349: 61-64.
- [17] Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121 (Pt 6): 1013-1052.
- [18] Brinkman C. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short-and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci* 1984; 4: 918-929.
- [19] Ogiso T, Kobayashi K, Sugishita M. The precuneus in motor imagery: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 2000; 11: 1345-1349.
- [20] Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y. Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci* 1997; 17: 9667-9674.

- [21] Chan JL, Ross ED. Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for nonmirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology* 1988; 38: 59-63.
- [22] Koeneke S, Lutz K, Esslen M, Jancke L. How finger tapping practice enhances efficiency of motor control. *Neuroreport* 2006; 17: 1565-1569.
- [23] Koeneke S, Lutz K, Wustenberg T, Jancke L. Bimanual versus unimanual coordination: what makes the difference? *Neuroimage* 2004; 22: 1336-1350.
- [24] Habas C, Axelrad H, Nguyen TH, Cabanis EA. Specific neocerebellar activation during out-of-phase bimanual movements. *Neuroreport* 2004; 15: 595-599.
- [25] Schlaug G. The brain of musicians. A model for functional and structural adaptation. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 930: 281-299.