



Universidade de Aveiro Departamento de Educação e Psicologia
2016

**Carla Ferreira da
Silva Pais-Vieira**

**O papel da resposta hemodinâmica do
córtex cingulado médio nos processos
de memória de esquemas emocionais
em humanos**



**Carla Ferreira da
Silva Pais-Vieira**

**O papel da resposta hemodinâmica do
córtex cingulado médio nos processos
de memória de esquemas emocionais
em humanos**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Psicologia, realizada sob a orientação científica do Doutor Carlos Fernandes Silva, Professor catedrático do Departamento de Educação e Psicologia da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro da FCT no âmbito do QREN-
POPH, Tipologia 4. Formação Avançada
comparticipada pelo Fundo Social Europeu e por
fundos nacionais do MEC.

O júri
Presidente

Prof. Doutor **Valery Sklyarov**
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor **Carlos Fernandes Silva**
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro (Orientador)

Prof. Doutora **Isabel Maria Barbas dos Santos**
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor **Paulo Joaquim Fonseca da Silva Farinha Rodrigues**
Professor Auxiliar da Universidade da Beira Interior

Prof. Doutor **Pedro Miguel Brito da Silva Dias**
Professor Auxiliar da Faculdade de Educação e Psicologia da Universidade Católica Portuguesa

Prof. Doutora **Sara Margarida Soares Ramos Fernandes Batalhão**
Professora Auxiliar da Universidade Portucalense

Dedicatória

Este trabalho é dedicado às pessoas que sofrem.

Agradecimentos

Ao terminar esta tese de doutoramento, expresso a minha gratidão e sinceros agradecimentos a todas as pessoas e entidades que participaram na presente investigação. *Agradeço:* Ao meu orientador Professor Doutor Carlos Fernandes da Silva, um profundo agradecimento pela oportunidade, pela confiança que sempre depositou em mim, pelo incentivo no desenvolvimento da minha capacidade de investigação científica avançada em Psicologia através da articulação com as neurociências, por toda a dedicação, compreensão, apoio, inspiração e ensinamentos durante este processo e, sobretudo, pela dimensão humana refletida em todas essas ações. À Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) pela concessão da bolsa de investigação, juntamente com o Departamento de Educação e Psicologia da Universidade de Aveiro e com o *Cabeza Lab do Center of Cognitive Neuroscience da Duke University*, sem o apoio dos quais este projeto não teria sido exequível. Ao investigador e Professor Doutor Roberto Cabeza por me ter recebido como mais um membro da sua equipa do *Cabeza Lab*, pela supervisão e perspicácia científica, pelos desafios cada vez mais complexos colocados durante a realização deste trabalho, os quais contribuíram para o enriquecimento do mesmo. A todos os meus colegas de investigação do *Cabeza Lab*, o meu profundo agradecimento pelos momentos de colaboração, partilha e apoio na elaboração experimental, recolha de dados e métodos de análises comportamentais e imagiológicos. Um especial agradecimento para o Doutor Erik Wing pelo apoio durante a realização do trabalho empírico e, também, pela orientação na construção de conhecimento na linguagem computacional. Ao Professor Doutor Stephan Hamann do *Department of Psychology da Emory University* e sua equipa de investigação pelos comentários e avaliação do *poster* apresentado na 21^a Reunião científica anual organizada em 2014 pela *Cognitive Neuroscience Society* em Boston, Massachusetts, USA, que contribuíram significativamente para este trabalho. À Professora Doutora Maria Clara Costa Oliveira da Universidade do Minho, um agradecimento especial, pelo apoio, discussões e ensinamentos da natureza autopoietica do Ser Humano, que tanto contribuíram para este trabalho. A todos os meus amigos, apresento um especial agradecimento, pela amizade e carinho que gratuitamente me foi prestada e que sempre me incentivaram. Sem o contributo deles, facilmente deixaria de acreditar em mim durante este processo solitário a que qualquer investigador está subjugado. À minha família, pelo respeito que prestaram ao meu trabalho. Em particular, ao marido Miguel por *Acreditar*, pelo apoio incessante e acolhimento incondicional nos momentos de maior fragilidade. Agradeço às minhas filhas, pelas suas cedências de afeto, para poder desenvolver as tarefas de investigação; agradecendo particularmente à minha filha Carlota por compreender e aceitar todas as vicissitudes na nossa vida derivadas do meu trabalho de investigação.

Palavra-chave

Memória, Córtex Cingulado médio, esquemas emocionais, fMRI

Resumo

O córtex cingulado médio (MCC) é uma estrutura cerebral cuja função tem vindo a ser alvo de um longo e intenso debate na comunidade científica. Esta discussão decorre do facto de que o MCC aparenta ter o dom da ubiquidade (i.e. a sua ativação aparece associada a inúmeras tarefas) sem que, no entanto, tenham sido determinadas com exatidão quais são as funções psicológicas subjacentes à resposta fisiológica desta estrutura. Verifica-se, no entanto, que o MCC tem um papel relevante em múltiplas tarefas onde a presença do processamento cognitivo e o processamento emotivo são proeminentes. Nesta tese irei demonstrar, através de dois estudos da resposta hemodinâmica, que estes dois componentes podem ser conciliadas se o MCC for considerado como uma estrutura associada ao processamento de Esquemas Emocionais (i.e., estruturas de conhecimento emocional preexistente). Por um lado, as Teorias Clássicas dos Esquemas postulam que a avaliação subjetiva evoca a ativação de esquemas, de modo a perceber/interpretar uma dada experiência no momento presente. Por outro, estudos empíricos sugerem que a avaliação subjetiva de informação emocional e a recuperação de episódios autobiográficos emocionais são processos neurofuncionalmente não-diferenciados. Estes processos são, mediados pelo MCC e indicam que quando o sujeito avalia pode evocar a recuperação de conhecimento emocional preexistente. As teorias dos esquemas postulam ainda que o conhecimento preexistente deveria influenciar, seletivamente, a assimilação de novas informações oriundas do meio, influenciando tanto processos de memória de codificação como de recuperação de informação. Adicionalmente, investigações recentes em não-humanos sugerem que a atividade neuronal de regiões homólogas ao MCC medeia a recuperação de esquemas preexistentes quando estes são de importância biológica para o organismo. Isto sucede de tal forma, que esses mesmos esquemas têm influência na assimilação de nova informação. Em suma, estes pressupostos e evidências neurobiológicas sugerem que o MCC participa em mecanismos de memória associados a esquemas emocionais. No entanto, até à data, a interação entre a resposta cerebral do MCC e processos de memória para esquemas emocionais ainda não foi formalmente testada. Na presente tese, utilizou-se a Ressonância Magnética Funcional para eventos-relacionados para investigar os correlatos neurofuncionais de diferentes processos de memória para esquemas emocionais em dois estudos. No primeiro, testámos a hipótese de que a resposta hemodinâmica no MCC está associada à memória de codificação de esquemas emocionais, ou seja, em situações em que os participantes avaliaram e identificam os seus próprios estados emocionais (por oposição a situações em que detalhes externos são avaliados). No segundo estudo, testámos a hipótese de que o MCC participa, não só na avaliação de conhecimento preexistente pessoalmente relevante (por oposição a conhecimento preexistente não-relevante), como na recuperação de associações entre esse tipo conhecimento e nova informação. No seu conjunto, estes resultados indicam um papel crítico do MCC, e a sua conectividade com áreas do lobo temporal medial (i.e., amígdala e hipocampus), nos processos de memória para conhecimento emocional e ou pessoalmente relevante.

Palavra-chave

Memory, Middle Cingulate Cortex, Emotion Schema, fMRI

Resumo

The function of the medial cingulate cortex (MCC) has been the subject of a long and intense debate in the scientific community. This debate stems from the apparent gift of ubiquity of the MCC (i.e. it is activated for innumerable tasks) even though there is no precise match between the psychological functions and physiological responses described. It is clear, however, that the MCC has a relevant role in multiple tasks where cognitive and emotional processing are prominent. In this dissertation I will show, in two different hemodynamic response studies, that these two different components can be reconciled if the MCC is considered as a structure associated with Emotional Schemas (i.e., a structure for pre-existing knowledge). On one side, the Classical Theories of Schemas postulate that subjective evaluation or appraisal should activate schemas to allow perceiving/interpreting an experience in the present moment. On the other, empirical studies suggest that subjective evaluation of emotional information and the retrieval of emotional autobiographic episodes are not neurophysiologically different and are mediated by the MCC, indicating that evaluating an experience can be associated with retrieving pre-existing emotional knowledge. The theories of Schemas postulate also that pre-existing knowledge influences, selectively, the assimilation of new information arising from the environment, influencing memory encoding processes, as well as memory retrieval of information. Additionally, recent findings in non-humans suggest that neuronal activity in regions homologous to the MCC mediate the retrieval of pre-existing schemas with biological relevance to the organism. This happens in a way such that those same schemas influence in the acquisition of new information. In short, these assumptions and this neurobiological evidence suggest that the MCC participates in memory mechanisms associated with emotional schemas. However, to date, the interaction between MCC cerebral response and memory processes for emotional schemas has not yet been formally tested. In the present dissertation event-related functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) was used to investigate neurofunctional correlates of memory processes for emotional schemas in two studies. In the first, we tested the hypothesis that the hemodynamic response of the MCC is associated with encoding of emotional schemas, that is, the MCC is relevant when subjects had to identify and evaluate their own emotional states (in opposition to evaluating external details). In the second study, we tested the hypothesis that the MCC participates not only in the pre-existing relevant knowledge evaluation (in opposition to a pre-existing non-relevant), but also in the retrieval of associations between that specific type of knowledge and new information. Altogether, these results indicate a critical role for the MCC, and its connectivity with medial temporal lobe (amygdala and hippocampus), in memory processes for emotional and/or personally relevant knowledge.

Índice

Introdução.....	11
Parte I.....	13
Enquadramento teórico.....	13
Capítulo 1	15
Córtex cingulado médio (MCC)	15
1.1 Anatomia do córtex cingulado	15
1.2 Funções do córtex cingulado médio	16
Capítulo 2	33
Teoria clássica dos esquemas e o MCC.....	33
2.1 Conciliação entre os pressupostos da Teoria dos Esquemas e as funções psicológicas do MCC.....	33
2.2 Esquemas emocionais	35
Objetivos gerais	39
Parte II.....	41
Investigação empírica	41
Capítulo 3	43
Estudo I - Influência dos Esquemas Emocionais na codificação de memórias.....	43
3.1 Introdução.....	43
3.2 Objetivos e hipóteses.....	46
3.3 Metodologia	46
3.3.1 Participantes	46
3.3.2 Material	47
3.3.3 Procedimentos.....	47
3.3.3.1 Paradigma de Scann	47
3.3.3.2 Post-scan Task	49
3.3.4. Análises comportamentais	49
3.3.5 Métodos de fMRI	50
3.3.5.1. Aquisição de dados e pré-processamento	50
3.3.5.3 Análises de fMRI	51
3.3.5.4 Análises de conectividade da amígdala	53
3.4. Resultados.....	54
3.4.1. Resultados comportamentais.....	54
3.4.2. Resultados de fMRI	56
3.4.2.1 Atividade relacionada com os esquemas emocionais.....	56
3.4.2.2. Atividade relacionada com a memória de codificação (ou SMEs)	59
3.4.2.3 Conectividade Funcional: interação psicofisiológica.....	65
3.5 Discussão.....	67
3.5.1 Atividade relacionada com a percepção.....	67
3.5.2 Atividade relacionada com a memória	68
3.5.3 Conectividade da amígdala relacionada com a memória.....	69
Capítulo 4	73
Estudo II Conhecimento emocional preexistente e a sua influência na recuperação de novas associações.....	73
3.1 Introdução.....	73
3.2 Objetivos e hipóteses.....	75
3.3 Metodologia	75

3.3.1 Participantes	75
3.3.2 Material	76
3.3.3 Procedimentos.....	76
3.3.4. Análises comportamentais: Medidas utilizadas	79
3.3.5 Análises de fMRI	81
3.4. Resultados.....	85
3.4.1. Resultados comportamentais.....	85
3.4.2. Resultados de fMRI	87
3.4.2.1 Actividade durante a recuperação associativa entre o conhecimento emocional preexistente e nova informação	87
3.4.2.2 Actividade relacionada com o acesso a conhecimento relevante preexistente	89
3.4.2.3. Actividade para o Sucesso e Insucesso de Memória e sua interação com a relevância do conhecimento <i>preexistente</i>	92
3.4.2.4 Conetividade funcional.....	99
3.5 Discussão.....	100
3.5.1 Acesso a conhecimento emocional preexistente	101
3.5.2 Recuperação de memória associativa	102
3.5.3 Conetividade funcional	105
Capítulo 5.	107
Discussão geral e conclusões	107
5.1 Síntese da discussão dos resultados	107
5.2 Conclusão geral	112
Referências bibliográficas	113
Anexos.....	149
Anexos I	151
Anexos II	161

Índice de Tabelas

Tabela 1 Memória de reconhecimento	56
Tabela 2 Atividade relacionada com a percepção. Efeitos principais da Emoção e interação Emoção x Condição de Percepção.	59
Tabela 3 Atividade relacionada com memória: Efeito Principal da Emoção.	61
Tabela 4 Atividade relacionada com memória: Interação entre Emoções e condição de Percepção.....	64
Tabela 5 Efeitos Principais para os estímulos relevantes e não-relevantes na fase de codificação.....	91
Tabela 6 Regiões ativadas para o sucesso de memória (SM)	94
Tabela 7 Regiões ativadas para o insucesso de memória (IM).....	95
Tabela 8 Regiões ativadas para o efeito de interação memória x crença	99

Índice de Figuras

Figura 1 Desenho experimental do estudo I.	49
Figura 2 Paradigma para estudar a memória de codificação.	53
Figura 3 Dados da codificação comportamental.	55
Figura 4 Efeito principal das emoções e Interação Emoção x condição de percepção.	58
Figura 5 Regiões de interesse (ROI's) para a memória relacionada com a interação entre emoção x condição de percepção.	63
Figura 6 Conetividade modulada pelo sucesso da memória subsequente (acertos com altos níveis de confiança > omissões (misses) para Emoção x Condição interação).	66
Figura 7 Desenho experimental estudo II.	77
Figura 8 Medidas de análise.	80
Figura 9 Proporções médias dos acertos (hits), falsos alarmes (FA) e corretas rejeições em função das respostas de confiança de memória, independentemente da relevância ou intensidade da crença do estímulo.	86
Figura 10 Mapas estatísticos de ativação cerebral mostram atividade relacionada com as respostas individuais e agrupadas relativas à confiança de recuperação dos estímulos (A) e ao julgamento de concordância (B).	89
Figura 11 Efeitos principais de sucesso e insucesso da memória, independentemente da relevância e intensidade da crença do estímulo.	96
Figura 12 Efeito de interação entre os fatores Memória e Relevância da crença.	98
Figura 13 Conetividade funcional entre Hipocampo (HP) e o resto do cérebro.	100
Figura 14 Sobreposição de ativação do MCC para os dois estudos, nos resultados de conetividade com o medial temporal lobo.	109

Acrónimos¹

Acrónimos gerais

PE	Percepção externa
PI	Percepção Interoceptiva

Acrónimos relativos à Anatomia do Cérebro

AI	<i>Anterior Insula</i>
BA	<i>Brodmann area</i>
MCC	<i>Middle Cingulate cortex</i>
HP	Hipocampo
mPFC	<i>Medial Prefrontal Cortex</i>

Acrónimos relativos ao método e estatística

BOLD	<i>Blood Oxigenation Level-Dependent</i>
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FWE	<i>Family-wise error</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
SPM5	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SDT	<i>Signal Detection Theory</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>

¹ A notação ao longo do documento utiliza os acrónimos em língua estrangeira (i.e., inglês) de modo manter a coerência com a literatura utilizada neste trabalho, dando ênfase à expressão original. As palavras em inglês serão apresentadas em itálico.

Introdução

O córtex cingulado médio (MCC) é uma estrutura que se encontra na parte anterior do giro cingulado e cuja atividade tem sido associada a múltiplas funções tais como a monitorização de processos de atenção e avaliação de estímulos com valência emocional. No entanto, não existe até à data consenso na comunidade académica acerca de quais os processos e mecanismos que são criticamente dependentes desta estrutura, apesar da mesma ser uma área cerebral central na caracterização neuroanatômica das perturbações psicopatológicas afetivas e/ou neurodegenerativas em humanos. Para melhor compreender quais as funções realizadas por esta região, nesta tese levantei a hipótese de que o MCC tem um papel relevante na mediação dos processos de memória, tanto de codificação como de recuperação de esquemas emocionais (i.e., estruturas de conhecimento emocional preexistente organizadas em conceitos emocionais e ativadas pela avaliação subjetiva de informação emocional). Especificamente, nesta tese, irei explorar inicialmente se a resposta hemodinâmica do MCC durante a codificação de informação emocional suporta a estabilização de memórias no futuro, quando e somente a nova informação emocional é experienciada como um esquema emocional (i.e., avaliações subjetivas da intensidade emocional de contextos ambientais que evocam respostas emocionais) ao invés de uma experiência emocional passiva (i.e., avaliações subjetivas da intensidade de luminosidade de contextos ambientais que evocam respostas emocionais). Posteriormente, irei determinar se elementos de conhecimento preexistente *associado a* esquemas afetivamente relevantes (i.e., preferências) suportam a assimilação de nova informação através da recuperação associativa de informação.

Esta tese é composta por três partes. Na primeira parte, irei descrever o estado atual do conhecimento anatômico, fisiológico e clínico relacionado com as funções do MCC. Este corpo de conhecimento será ainda integrado com as teorias dos esquemas, que preconizam a influência dos esquemas na codificação e recuperação de memórias. Na segunda parte irei demonstrar, através de dois estudos de resposta hemodinâmica, que o MCC tem um papel crítico na codificação de informação com valência afetiva, experienciada como um esquema emocional, e que a mesma região esta associada à recuperação de associações entre nova informação e elementos de conhecimento preexistente afetivamente relevante. Na terceira parte irei discutir criticamente de que forma as conclusões dos estudos realizados podem unificar as atuais teorias que explicam o papel o funcionamento do MCC.

Parte I

Enquadramento teórico

Capítulo 1

Córtex cingulado médio (MCC)

1.1 Anatomia do córtex cingulado

O córtex cingulado encontra-se na parte anterior do giro cingulado, na face medial dos hemisférios cerebrais, acima do corpo caloso, sendo constituído por matéria cinzenta. Adicionalmente, o giro cingulado também contém o cingulum, que se encontra adjacente ao córtex cingulado, constituindo a matéria branca dentro do giro cingulado. Apesar de o córtex cingulado estar associado a múltiplas classificações anatómicas (e.g., Beckmann, Johansen-Berg & Rushworth, 2009; Johansen-Berg & Gutman, 2008), irei utilizar aqui aquela que se baseia na descrição da citoarquitetura e anatomia funcional do mesmo. Especificamente, esta classificação propõe um modelo anatómico do córtex cingulado subdividido em regiões anteriores (ACC), médias (MCC) e posteriores (PCC) (Vogt & Laureys, 2005; Vogt, 2009). A parte anterior do córtex cingulado (ACC) é, ainda, subdividida em áreas designadas como subgenual (sACC) e pré-genual (pACC). Por outro lado, a parte média do córtex cingulado (MCC) é subdividida em regiões anteriores (aMCC) e posteriores (pMCC). Frequentemente, na literatura, o aMCC refere-se à parte dorsal do córtex cingulado anterior ou médio-frontal, sendo classificado como dorsal ACC (dACC). Por fim, a parte posterior do córtex cingulado (pCC) é subdividida em regiões dorsais (dPCC) e ventrais (vPCC), sendo esta última conhecida como córtex cingulado retrosplenial.

O presente trabalho visa explorar as funções psicológicas da região do MCC. É de referir que a área correspondente ao aMCC se sobrepõe, em estudos realizados em animais, a área motora do cingulado rostral (CMAr) em primatas (e.g., Picard & Strick, 1996), e à parte dorsal do córtex pré-frontal medial (pré-límbico) e ao ACC em roedores (Vogt & Paxinos, 2014). O pré-límbico em ratos é similar, não só ao nível anatómico, assim como ao nível da conectividade do dACC em primatas (e.g., McDonald, 1998) e humanos na modulação das respostas de medo (Shechner et al., 2014). Esta comparação entre as áreas correspondentes em humanos e animais é absolutamente crucial para a presente tese, uma vez que a incompatibilidade

teórica encontrada entre as hipóteses explicativas das funções do MCC pode ser, em parte, explicada através dos resultados obtidos em animais.

1.2 Funções do córtex cingulado médio

O MCC é uma região que está envolvida numa vasta gama de tarefas cognitivas e não-cognitivas. Apesar do MCC ter vindo a ser estudado há mais de um século, a sua organização funcional permanece em debate. A ubiquidade desta região foi identificada desde muito cedo na história da Neurociência Cognitiva, em distintos tipos de estudos, nomeadamente, estudos de perceção, tomada de decisão, recuperação de memórias, processamento de linguagem, resolução de problemas, entre outros domínios cognitivos (Duncan, 2001; Duncan & Owen, 2000).

Devido à sua heterogeneidade funcional e à limitação de estudos de neuropsicologia aplicada a humanos, torna-se difícil caracterizar o MCC com uma função cognitiva unificada discretamente. Por exemplo, as hipóteses mais influentes na literatura postulam que o papel do MCC está associado com tarefas cognitivas tais como: monitorização de conflito, processamento do erro ou presença de elevados níveis de atenção/esforço (e.g., Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999; Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2000; Veen & Carter, 2002; Magno, Foxe, Molholm, Robertson, & Garavan, 2006; Silvetti, Seurinck, & Verguts, 2013; Holroyd et al., 2004; Carter & van Veen, 2007; Botvinick, Cohen, & Carter, 2004; Cohen, Botvinick, & Carter, 2000; Carter, Botvinick, & Cohen, 1999; Carter, Braver, Barch, & Botvinick, 1998; Gehring & Fencsik, 2001; Gehring & Knight, 2000; Gehring & Fencsik, 2001; Gehring & Coles, 1995; Taylor, Stern, & Gehring, 2007). No entanto, durante estas tarefas ou outras similares de enfoque cognitivo a elicitação do processamento emocional tem vindo a ser demonstrada como sendo mediada pelo MCC (e.g., Critchley, Tang, & Glaser, 2005; Critchley, Corfield, Chandler, Mathias, & Dolan, 2000; Critchley, 2009; Kobayashi & Yoshino, 2007; ver também: Magno et al., 2006). Além disso este processamento emocional é, também, convergente com o envolvimento do MCC na elicitação das respostas do sistema periférico simpático (e.g., Critchley et al., 2003a; Pollatos, Schandry, Auer, & Kaufmann, 2007; Medford & Critchley, 2010; Harrison, Cooper, Voon, Miles, & Critchley, 2013; Critchley, 2005; Critchley et al., 2005;

ver meta-análise: Beissner, Meissner, Bär, & Napadow, 2013). De fato, uma vasta gama de estudos empíricos demonstram que o MCC está associado a diferentes tipos de respostas emocionais (e.g., Moran, Heatherton, & Kelley, 2009; Takahashi et al., 2009; Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009), sendo que análises de conjunção mostram que o MCC é importante tanto para o processamento emocional como para as tarefas cognitivas (Shackman, Salomons, Slagter, Fox, et al., 2011). Especificamente, o MCC tem vindo a desempenhar um papel nas emoções e na cognição, sugerindo que esta região pode estar associado com o processo de avaliação (Etkin, Egner, & Kalisch, 2011; Kalisch, Wiech, Critchley, & Dolan, 2006; Maier et al., 2012; Mechias, Etkin, & Kalisch, 2010; Phan et al., 2004; van Wingen, Geuze, Vermetten, & Fernández, 2011; Phillips, Drevets, Rauch, & Lane, 2003; Rudrauf et al., 2009; Johnson, 2007; ver também: Seitz, Franz, & Azari, 2009) que permite identificar, classificar ou selecionar (tomadas de decisão) algo num dado contexto, que pode em última instância, envolver, diretamente, conteúdo *implícito* relacionado com conhecimento emocional preexistente. Esta associação sugere também um envolvimento do MCC na memória a longo prazo, a qual já foi previamente demonstrada, sobretudo nos estudos aplicados em não-humanos (e.g., Frankland, Bontempi, & Talton, 2004; Weible, Rowland, Monaghan, Wolfgang, & Kentros, 2012; Teixeira, Pomedli, Maei, Kee, & Frankland, 2006). Curiosamente, avaliar informação emocional e recuperar conhecimento emocional pré-existente autobiográfico são mediados pelo MCC (McRae et al., 2008), sugerindo que quando a pessoa avalia e/ou recupera informação (processo de memória) utiliza estruturas associadas ao conhecimento emocional preexistente. De facto, estudos de neuroimagem funcional em humanos, embora escassos, têm vindo a demonstrar que o MCC está associado aos processos de memória (e.g., Canli et al., 2002, 1999; Qin et al., 2012; Waringa & Kensinger, 2012; Fairhurst, Fairhurst, Berna, & Tracey, 2012; Mickley & Kensinger, 2008), tendo este efeito usualmente vindo a ser interpretado como efeito do esforço atencional durante a realização das tarefas. Porém, é possível que o papel desta região nos estudos de memória represente de fato uma função nos processos mnésicos, uma vez que outro conjunto de evidências científicas em não-humanos mostram o papel necessário e, até mesmo suficiente, do MCC nos processos de memória (e.g., Frankland et al., 2004; Wang, Tse & Morris, 2012). Aparentemente,

estas últimas evidências referidas têm vindo a ser negligenciadas por grupos de investigadores da Neurociência Cognitivas que exploram as funções do MCC (e.g., Fellows & Farah, 2005; Shenhav, Botvinick, & Cohen, 2013; Spunt, Liberman, Cohen, & Eisenberger, 2012; Medford & Critchley, 2010a; Holroyd & Yeung, 2012; Critchley et al., 2003b; Shackman, Salomons, Slagter, Fox, et al., 2011; Milad et al., 2007; Carter & van Veen, 2007; Whitman, Metzack, Lavigne, & Woodward, 2013; Orr & Hester, 2012; Sheth et al., 2012; Holroyd & Coles, 2008; Etkin, Egner, & Kalisch, 2011; Bush et al., 2002; Egner, 2011; Holroyd et al., 2004; Srinivasan et al., 2013; van Leijenhorst, Crone, & Bunge, 2006; Kolling, Wittmann, & Rushworth, 2014; Corbetta & Shulman, 2002; Apps, Lockwood, & Balsters, 2013; Gothard, 2014; Etkin et al., 2011; Lane et al., 1998). O papel importante do MCC na memória e aprendizagem é sugerido por um conjunto de estudos com o uso das mais diversas técnicas de laboratório. Assim, estas evidências resultam de estudos de neurofisiologia, de optogenética, de estimulação cerebral e de lesões que salientam o papel fundamental do MCC na dinâmica dos processos de aprendizagem e de memória emocional, aplicando diferentes paradigmas do condicionamento (paradigmas experimentais para o estudo dos mecanismos de aprendizagem e memória).

Visão integradora das múltiplas hipóteses explicativas do córtex cingulado médio

Existem múltiplas hipóteses explicativas do funcionamento do córtex cingulado médio (e.g., Critchley et al., 2003; Shenhav et al., 2013; Bush et al., 2000; Egner, 2011; Apps et al., 2013; Fan, Hof, Guise, Fossella, & Posner, 2008). As hipóteses mais influentes na literatura postulam que o papel do MCC está associado com tarefas cognitivas (e.g., monitorização de conflito, processamento do erro, elevados níveis de atenção) através, por exemplo, da aplicação de tarefas experimentais tais como: Stroop, Go/no-Go e Eriksen Flanker (e.g., Botvinick et al., 2004; Bush et al., 2000; Menon, Adleman, White, Glover, & Reiss, 2001). Por exemplo, o modelo de segregação do córtex cingulado postula que o MCC (sobretudo o aMCC) desempenha funções distintas do ACC (conhecido como a parte ventral do córtex cingulado anterior, vACC) baseado em estudos de lesões e estimulação do córtex cingulado (Vogt, Finch, & Olson, 1992) e estudos de neuroimagem (Bush et al. 2000). Este modelo sugere que

o aMCC é responsável unicamente por funções de avaliação e monitorização, enquanto que o processamento emocional depende das sub-regiões anterior, ventral e rostral do córtex cingulado (ACC) (Bush et al. 2000). Esta subdivisão é habitualmente denominada de função dorsal-cognição e função ventral-emocional do córtex cingulado (Bush et al., 2000). A função cognitiva do MCC, também, é enfatizada noutras propostas teóricas convergentes com o modelo anteriormente mencionado. Entre estas teorias temos aquelas que postulam que as funções cognitivas do MCC estão estritamente associadas com a monitorização do conflito, enquanto outras salientam o seu papel nos processos de atenção. Outras perspetivas, ainda, enfatizam o papel do MCC na resposta motora ou seleção de respostas (Rudebeck et al., 2008; Vogt, 2009; Morecraft & Tanji 2009; Hatanaka et al. 2003; Dum & Strick 1991). Por exemplo, as primeiras teorias sugerem que o principal papel do MCC se reporta à monitorização de conflito (e.g., Botvinick et al., 2004; Carter et al., 1998) e à deteção e monitorização de erros (Gehring & Fencsik, 2001; Gehring & Knight, 2000; Gehring & Coles, 1995; Taylor, Stern, & Gehring, 2007). Estas teorias baseiam-se na análise de um sinal electrofisiológico presente no electroencefalograma, denominado de *Potencial Error-related Negativity* (ERN). O ERN é observado no registo electroencefalográfico a cerca de 100ms depois dos sujeitos iniciarem uma resposta relacionada com erro (Gehring, Goss, & Coles, 1993). Este sinal é mediado pelo MCC, levando à interpretação de que a monitorização, a seleção de respostas e o processamento de erros estão em função do MCC. Por outro lado, outros autores sugerem que o MCC é uma das estruturas cerebrais envolvidas no processamento atencional (Mesulam, 1981; Carter et al., 1999; Corbetta & Shulman, 2002b). Particularmente, estes indicam que o MCC está envolvido no aumento da atenção dirigida a objetos do ambiente ou acontecimentos e condições externas, para o qual Posner e colaboradores (1988) usam a terminologia de “atenção para a acção”. Juntamente com o precuneus, o MCC tem vindo a mostrar um papel importante em dirigir seletivamente a atenção (Dosenbach et al., 2006) ou na alocação da atenção (Pardo, Pardo, Janer, & Raichle, 1990; Gehring et al., 1993; Posner & DiGirolamo, 1998; Peterson, Skudlarski, & Gatenby, 1999; Posner et al., 1988; Botvinick et al., 1999; Paus, 2001; ver também para uma hipótese das funções do MCC: Shenhav et al., 2013).

No entanto, durante as tarefas que manipulam a atenção e a dimensão cognitiva (e.g., Stroop, de Go/no-Go e de Eriksen Flanker) a elicitación do processamento emocional – *arousal* - tem vindo a ser demonstrada (e.g., Critchley, Tang, & Glaser, 2005; Critchley, Corfield, Chandler, Mathias, & Dolan, 2000; Critchley, 2009; Kobayashi & Yoshino, 2007), sendo este também mediado pelo MCC (e.g., Lane, 2008; Etkin et al., 2011; Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002; Ochsner et al., 2004; Ochsner & Gross, 2005; Slavich, Way, Eisenberger, & Taylor, 2010; Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003; Eisenberger, Taylor, & Gable, 2007; Moran, Heatherton, & Kelley, 2009; Takahashi et al., 2009; Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009).

Em concordância, o MCC é assumido como tendo um papel importante na orientação de atenção para informação relevante, necessária para a realização de uma tarefa (i.e., *task-relevant information*) (e.g., Corbetta & Shulman, 2002; Everling & Tinsley, 2006; Egner & Hirsch, 2005; Nee, Wager, & Jonides, 2007; ver também: Dixon, Fox, & Christoff, 2014), ou aquando da deteção de novidade (algo não esperado no contexto) (Berns, Cohen, & Mintun, 1997; Clark, Fannon, & Lai, 2000; Downar, Crawley, Mikulis, & Davis, 2000), estando a deteção de novidade associada, também, com o aumento do *arousal* ou na produção de uma experiência emocional (e.g., Weierich, Wright, Negreira, Dickerson, & Barrett, 2010). De fato, o aMCC é uma área crucial, juntamente com o córtex insular e a amígdala, na produção de repostas do sistema nervoso autónomo simpático (e.g., aumento da frequência cardíaca) (Medford & Critchley, 2010; Beissner et al., 2013; Critchley & Harrison, 2013; Chouchou & Desseilles, 2014) tanto para acontecimento internos como externos - incluindo estes últimos a execução de tarefas cognitivas e motoras (Critchley et al. 2003) – como para, e sendo crucialmente essencial, a integração de informação sensorial e informação emocional mais complexa na atividade cardiovascular autonómica (Critchley & Harrison, 2013).

Mais recentemente, uma meta-análise sugeriu que o MCC, assim como o córtex insular, são áreas comuns durante o processamento de situações ou estímulos emocionais (e.g., medo, raiva e nojo) e durante a execução de tarefas de *Stroop*, de *Go/no-Go* e de *Eriksen Flanker* (que envolvem no seu conjunto, níveis de atenção reflexiva ou execução de ações) (Shackman, Salomons, Slagter, Andrew, et al., 2011),

uma vez que se demonstrou que ambos estavam associados a modulação da atividade no MCC.

Apesar de se ter demonstrado que a alocação da atenção é mediada pelo MCC (Pardo et al., 1990; Gehring et al., 1993; Posner & DiGirolamo, 1998; Peterson et al., 1999; Posner et al., 1988; Botvinick et al., 1999; Paus, 2001; Shenhav et al., 2013), verifica-se que esta é específica para informação emocional observada em sujeitos com um maior sensibilidade a estabelecer estados de consciência da sua própria experiência emocional, quando medidos através da Escala dos Níveis de Consciência das Emoções (*Levels of Emotional Awareness Scale (LEAS)*) via tomografia por emissão de positrões (PET) (McRae et al., 2008; Lane et al., 1998). Convergentemente, o aMCC tem vindo a ser considerado como fundamental durante o ato de avaliar subjetivamente informação emocional ou envolvida na perceção ou produção de estímulos emocionais/pessoalmente relevantes (Etkin et al., 2011; Jackson et al., 2003; Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002; Ochsner et al., 2004; Ochsner & Gross, 2005; van Wingen, Geuze, Vermetten, & Fernández, 2011; Slavich, Way, Eisenberger, & Taylor, 2010; et al., 2010; Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003; Eisenberger, Taylor, & Gable, 2007; Phan et al., 2004; McRae et al., 2008; Lane et al., 1998; Zaki et al., 2012; Moran, Heatherton, & Kelley, 2009; Takahashi et al., 2009; Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009; Hsu, Conrad, & Jacobs, 2014), bem como em situações de empatia (e.g., ver revisão: Bernhardt & Singer, 2012). De notar, que o MCC tem mostrado um papel relevante no processamento de informação social (Apps et al., 2013) onde a empatia pode ser expressa. Por exemplo, elevada atividade do aMCC está associada às respostas subjetivas de sentimentos pessoais de rejeição social (contexto social) (e.g., “eu senti-me rejeitado”) (Eisenberger et al., 2003, 2007; para uma revisão ver: Eisenberger et al., 2012). Nesta linha de raciocínio, o modelo funcional de Etkin e colaboradores (2011), baseado em estudos realizados em humanos e não-humanos, propõem que o MCC está envolvido na avaliação de informação emocional e na expressão de emoções (sobretudo em situações de ameaça) - que pode ocorrer num contexto social - enquanto que a parte mais ventral do ACC e do córtex pré-frontal medial é importante para a regulação emocional. Adicionalmente, a produção de expressões emocionais parece depender também das funções do MCC. Doentes com lesões cerebrais que afetam a área do

MCC tornam-se incapazes de produzir expressões emocionais espontâneas (e.g., Wilson, 1924; Feiling, 1927). De fato, a produção de expressões motoras faciais (músculos) envolvem áreas corticais motoras, incluindo o MCC (M3-anterior, M4-caudal áreas cerebrais em macacos (e.g., Morecraft & Tanji, 2009; Morecraft, 2004), onde juntamente com a amígdala, o MCC é importante para a percepção e produção de expressões emocionais faciais (Livneh, Resnik, Shohat, & Paz, 2012; Gothard, 2014), podendo receber sinais via visceral (Amaral, Price, Pitkanen, & Carmichael, 1992; Craig, 2002) e via córtex insular que integra sinais interoceptivos e exteroceptivos (e.g., Vogt & Pandya, 1987; Craig, 2002). Teorias clínicas da ansiedade sugerem também, que a hiperatividade do aMCC, juntamente com a parte dorsal medial do córtex pré-frontal medial, caracteriza o processamento neuronal aberrante durante as perturbações de ansiedade associado à avaliação subjetiva de informação emocional (Kalisch & Gerlicher, 2014). Mais ainda, pós cingulotomia do MCC, usualmente aplicada como intervenção terapêutica para perturbações psiquiátricas intratáveis ou dor crônica, doentes obsessivos compulsivos sofreram redução de sintomatologia de ansiedade e depressão associada com problemas no julgamento social e respostas emocionais, bem como na redução do impulso para agir (Tow & Whitty, 1953).

Relativamente à valência emocional, o MCC manifesta um papel crucial para o processamento, não só do conteúdo emocional (positivo, negativo e/ou pessoalmente relevante), como também do processamento da dor. Estudos, onde se associa a resposta hemodinâmica ao comportamento e/ou respostas fisiológicas dos sujeitos, verificou-se que o MCC e o córtex insular participam no processamento da percepção subjetiva da dor (e.g., Talbot, Marrett, & Evans, 1991; Becerra, Breiter, Wise, Gonzalez, & Borsook, 2001). Estes resultados são suportados por estudos eletrofisiológicos de *single-cell* (Lenz, Rios, & Zirh, 1998), onde a atividade do MCC está associada ao processamento da percepção da dor (e.g., Sikes & Vogt, 1992). Os estudos de lesões do MCC e da ínsula bilateral também suportam a noção de que o MCC tem um papel fundamental no processamento da dor (e.g., (Foltz & White, 1968). Mas o papel do MCC ao nível afetivo não se restringe à valência negativa. Outras linhas de investigação também mostram que o MCC participa no processamento do afeto positivo/recompensa. Por exemplo, o RCZ (zona do cingulado rostral) - região

que, em primatas, é considerada como sendo homóloga ao MCC - exerce um papel importante no comportamento motivado por recompensa, na antecipação da recompensa (particularmente, em situações de contingências entre ações-consequências, no processamento do erro (i.e., omissão de recompensa esperada ou de elementos externos do contexto associados com recompensa) e história de recompensa (i.e., aprendizagem prévia por condicionamento) diante de escolhas (ver revisões da literatura: Wallis & Kennerley, 2010; Rushworth & Behrens, 2008; Haber & Knutson, 2010) . Especificamente, estudos de registo neurofisiológico por eléctrodos sugerem que os neurónios do MCC codificam previsões acerca de recompensas instrumentais futuras, previsões de erro em resposta a discrepâncias entre a recompensa esperada e obtida (e.g., Rushworth & Behrens, 2008). Adicionalmente, o MCC está também envolvido, juntamente com outras áreas corticais (e.g., orbitofrontal medial e lateral) e subcorticais (e.g., núcleo accumbens), na tomada de decisão baseada em recompensa (Bush et al., 2002). Durante este processo, o MCC recebe *inputs* dopaminérgicos da área tegmental ventral e aumenta proporcionalmente a sua conectividade com o ACC com base no valor da recompensa (Schwartenbeck, FitzGerald, Mathys, Dolan, & Friston, 2014). De notar ainda que, apesar do MCC facilitar a resposta motora e a seleção de respostas (Rudebeck et al., 2008; Vogt, 2009; Morecraft & Tanji 2009; Hatanaka et al. 2003; Dum & Strick 1991; Watson, Heilman, Cauthen, & King, 1973; ver também: Feinberg, Schindler, Flanagan, & Haber, 1992) como vimos anteriormente, este efeito é considerado por outros autores como associado a uma região central, dentro de uma rede neuronal, na geração de ações associadas com a recompensa (Matsumoto & Tanaka, 2004; Rushworth & Walton, 2004). Esta linha de raciocínio foi formada com base em estudos onde se demonstrou a sua associação na recuperação de informação antes do indivíduo responder ou seleccionar uma dada resposta (Walsh & Phillips, 2010), podendo ser uma área que suporta a seleção de ações, mas não necessariamente o ato de seleccionar ou a ação em si mesma. Mais ainda, um modelo computacional mostra que o aMCC está associado com uma ação que *a priori* foi relacionada com uma recompensa, sugerindo que o aMCC integra a história recente de recompensa para guiar a escolha voluntária de uma ação no futuro (Holroyd & Coles, 2008).

O envolvimento do MCC no processamento emocional, a dor e o afeto positivo/recompensa, sugere que a atividade neuronal do MCC é independente da valência emocional. Por sua vez, avanços científicos, mostram que o MCC parece ser fundamental para o processamento emocional independente da valência, incluindo estar associado tanto ao processamento da informação com valência negativa-positiva (e.g., Viinikainen, 2012; Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002), com valência de recompensa-punição (Fujiwara, Tobler, Taira, Iijima, & Tsutsui, 2009), assim como com valência aversiva-apetitiva (Hayes, Duncan, Xu, & Northoff, 2014). Segundo Rolls (2013, 2008) o aMCC usa o valor dos estímulos positivos ou negativos (incluindo valores associados a consequências) envolvidos na aprendizagem de associações entre ações e resultados (*outcome*) – portanto, faz a ligação entre a representação dos estímulos emocionais com as ações que se transformam, segundo o autor, em memórias de ação (Rolls, 2015). Isto é convergente com outras linhas de investigação de lesões em animais, macacos e humanos, que sugerem que o aMCC suporta diferencialmente as associações entre ações-valores do orbitofrontal (e.g., Camille, Tsuchida, & Fellows, 2011; Rushworth, Noonan, Boorman, Walton, & Behrens, 2011). Outros autores sugerem ainda que, pelo facto do dACC estar conectado tanto com a network fronto-parietal, como com a network medial temporal, o papel do aMCC pode estar implicado na construção e ou desenvolvimento do ‘significado afetivo’ (Roy, Shohamy, & Wager, 2012). Outros investigadores sugerem ainda que esta região pode integrar informação. Esta sugestão advém de estudos onde se analisou as características topográficas e laminares das projeções do córtex cingulado no córtex parahipocampal e no hipocampo em roedores, que demonstraram que o MCC está conectado com ambas as regiões do córtex medial temporal, assim como as restantes partes do córtex cingulado (rostral e caudal) (Jones & Witter, 2007).

Memória e aprendizagem

Processamento da aprendizagem, formação e recuperação de memórias

Estudos de neuroimagem funcional em humanos têm vindo a demonstrar um papel relevante do MCC na memória (Canli et al., 2002, 1999; Qin et al., 2012; Waringa & Kensinger, 2012; Fairhurst et al., 2012; Mickley & Kensinger, 2008). Embora o MCC

esteja associado à percepção da dor, como vimos anteriormente, está também associado a uma rede de estruturas ativadas para o aumento da precisão na recuperação de memórias episódicas associadas à dor. Especificamente, o MCC em conjunto com o hipocampo e a amígdala estão associados à recuperação de memórias associadas com a experiência subjetiva de dor e são caracterizadas como uma experiência viva de memórias do passado (*vividness*) (Fairhurst et al., 2012). Curiosamente, avaliar informação emocional e recuperar informação emocional autobiográfica são mediados pelo MCC (McRae et al., 2008). Este último resultado sugere que avaliar e recuperar informação emocional são processos neurofuncionalmente não-diferenciados, uma vez que são medidos pela mesma estrutura cerebral, além de sugerir que quando a pessoa avalia pode estar a recuperar ou lembrar de forma passiva e automaticamente informação relacionada com conhecimento emocional (e.g., Reizenstein, 2001; Colombetti, 2007). Ainda, o MCC parece ser relevante para a recuperação de informação associada com a valência emocional (i.e., negativa e positiva) sendo extensivamente mais recrutado para a pessoa recuperar determinado estímulo do passado de uma forma mais abrangente (Knowing) do que recuperar com mais certeza ou detalhe (“remembering”) (Mickley & Kensinger, 2008). O MCC está ainda particularmente envolvido na recuperação de acontecimentos episódicos autobiográficos reais (experiências individuais do passado) quando comparado com a imaginação de si próprio em acontecimentos fictícios (Summerfield, Hassabis, & Maguire, 2009). Ainda, estudos anteriores mostram que o aMCC está relacionado com a memória de trabalho quando existe um elevado grau de esforço cognitivo (e.g., Vogt, 2009; Shenhav et al., 2013). Especialmente, o aMCC é necessário para a memória de trabalho espacial quando o indivíduo adota uma percepção egocêntrica na sua relação com o mundo (relação entre eu-objeto, diferente de relação entre objeto-objeto) (Dunnett, Wareham, & Torres, 1990; Kesner, Hunt, Williams, & Long, 1996). Nestes casos, a elevada performance da memória em contraste com baixa performance da memória, tem sido interpretada como processos de reconstrução de memórias – e não conteúdo da memória. Dentro do contexto da manipulação da memória de trabalho, esta performance tem vindo a ser associada a uma estrutura de regiões do cérebro que envolvem o precuneus, o giro supramarginal, assim como o MCC (Huijbers, Pennartz, Cabeza, & Daselaar, 2009). Outro estudo,

aplicado a humanos, demonstrou que o aMCC, juntamente com outras áreas cerebrais do córtex pré-frontal, estava associado a diferentes tipos de memória em humanos (memória de trabalho, semântica e episódica) (Nyberg et al., 2003), sugerindo que o papel do MCC pode ser necessário para diferentes tipos de memória. Curiosamente, estudos de lesões demonstram que o MCC pode estar associado a processos de memória, envolvendo também défices de estados emocionais. Por exemplo, depois da cingulotomia existe evidências de que alguns dos pacientes apresentam défices de memória, medidos por testes neuropsicólogos, assim como exibem apatia (Dougherty & Baer, 2002). Além disso, lesões provocadas por cirurgia no aMCC em doentes com depressão crónica comprometem o reconhecimento de emoções (Ridout, O'Carroll, & Dritschel, 2007).

Estes resultados são coincidentes com os obtidos em estudos realizados em não-humanos (e.g., Einarsson & Nader, 2012; Frankland et al. 2004), apesar de terem sido essencialmente negligenciados pela maioria dos grupos de investigação em Neurociência Cognitiva aplicada a humanos (e.g., Egner, 2011).

Estudos de neurofisiologia, de neuroimagem funcional, de optogenética, de estimulação cerebral e de lesões, em humanos e não-humanos mostram o papel importante do MCC na dinâmica dos processos de aprendizagem (e.g., expressão do medo, etc). Este papel persiste tanto na memória de codificação, como na memória de recuperação. Recentemente, o ACC tem sido reconhecido como sendo necessário para expressar e recuperar informação associada a recompensas recebidas anteriormente - *a priori* (Tse et al., 2011).

A neurofisiologia da dinâmica dos processos de aprendizagem (i.e., expressão, aquisição e extinção) é consistente com os vários modelos até agora apresentados. Por exemplo, o circuito neuronal que inclui o dorsal mPFC, que inclui o ACC e o dorsal pré-límbico, medeia a expressão do medo (embora o ventral mPFC, incluindo o ventral PL e o infra-límbico, promova a inibição do comportamento de medo condicionado (e.g., Zhang, Fukushima, & Kida, 2011). Este resultado está em linha com outros estudos que mostram que inativações ou lesões no dorsal mPFC reduzem a expressão do medo (Akirav et al., 2006, Sierra-Mercado et al., 2006; Corcoran & Quirk, 2007). Inativações e manipulações farmacológicas do dorsal mPFC, que inclui o PL e o AC,

bloqueiam a aquisição tanto de estímulos como contextos de medo (Sacchetti et al., 2002; Tang et al., 2005; Zhao et al., 2005; Bissiere et al., 2008; Lauzon et al., 2009; Einarsson & Nader, 2012; Stevenson 2011).

Estes resultados são consistentes com aqueles encontrados nos estudos aplicados a humanos. Por exemplo, estudos de fMRI usando o paradigma do condicionamento por contexto (seguido de extinção), que provoca ansiedade levou a um aumento da resposta hemodinâmica do dACC durante a extinção CS+ > CS. Além disso, o dACC também estava conectado com hipocampo durante a aquisição rápida e com o hipocampo e a amígdala durante a extinção (Lang et al., 2009). Durante a aquisição, um estudo de condicionamento aversivo de segunda ordem, mostrou o envolvimento do ACC, ínsula anterior e o MCC (Seymour et al., 2004). Noutros modelos de aprendizagem por condicionamento (e.g., condicionamento aversivo de segunda ordem) verificou-se também, juntamente com o córtex anterior insular e áreas mais ventrais do ACC, que o MCC está envolvido na aprendizagem do medo (Seymour et al., 2004). Além disso, o aMCC está envolvido no condicionamento do medo (*trace eyeblink conditioning*), onde mantém a resposta excitatória elicitada pelo estímulo condicionado (Weible, Weiss, Disterhoft, Aldis, & Activity, 2003). Ainda, durante o condicionamento aplicado a humanos com perturbações foi sugerido que o aMCC seja disfuncional (geralmente hiperativo) em situações de ansiedade, tais como *stress* pós-traumático (PTSD) (Pitman et al., 2012; Fani et al. 2012; Admon et al. 2013). Doentes com PTSD mostram hiperatividade do dACC e hipoactividade do vmPFC durante o condicionamento de contexto que sinaliza perigo (Rauch *et al.* 2006). Estes sujeitos apresentam ainda hipoatividade do hipocampo e do dACC relacionada com a identificação de erros. Estas observações têm sido interpretadas como estando relacionadas com a diminuição da capacidade de aprender, tendo por base o *feedback negativo* em sujeitos dependentes do consumo de cannabis (Robert, 2012) (associado com o aprender, ou dificuldade em aprender com feedback).

Adicionalmente, em ratos, o PL é importante para a aquisição do condicionamento do medo olfativo (Tronel & Sara, 2003;(Do Monte, Souza, Wong, & Carobrez, 2013), assim como a inativação do PL reduz o comportamento de *freezing* (imobilização) no condicionamento do medo (Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez, & Quirk, 2009), sugerindo

que o PL é necessário para a expressão do medo apreendido. Estudos de microestimulações do pré-límbico, por outro lado, aumentam a resposta de *freezing* neste tipo de condicionamento (e.g., Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006) enquanto a inativação do pré-límbico reduz esse condicionamento (e.g., Laurent & Westbrook, 2009).

É importante referir que durante aprendizagem por condicionamento, as respostas não-condicionadas têm vindo a ser associadas ao aMCC (i.e., choques elétricos e aumento sonoro) (e.g., Dunsmoor, Bandettini, & Knight, 2007; Knight, Cheng, Smith, Stein, & Helmstetter, 2004), mas também, quando ocorre a omissão dos estímulos não-condicionados (i.e., omissão de choques) quando esperados (Linnman & Rougemont-Bücking, 2011). Apesar do aMCC reagir às respostas não-condicionadas (inatas), é particularmente interessante verificar-se que os estudos em animais demonstram que o aMCC é mais necessário para estímulos condicionados (conhecimento preexistente) do que para os estímulos não-condicionados (biologicamente relevantes) (Knight et al., 2004; Büchel et al., 1998; Phelps et al., 2004; Milad et al., 2007), o que sugere que é associado com conhecimento preexistente. Note-se, no entanto, que esta é uma área extra-hipocampal, necessária a diferentes processos de memória.

Apesar da grande maioria dos estudos de condicionamento se focarem no medo – um condicionamento negativo - a mediação do aMCC também aparece para estudos de condicionamento positivo (Amodio et al., 2008; Leue et al., 2009, 2012b; Riesel et al., 2012). Por exemplo, o PL e o dACC estão também associados ao comportamento motivados por incentivos positivos – apetitivos (e.g., comportamento de busca de drogas) (Choi, Gourley, & Ressler, 2012; ver também: Alcaro & Panksepp, 2011). De facto, é sugerido por outros autores que o PL é crítico na integração apetitiva e aversiva e, subsequentemente, modula a resposta a estímulos emocionais, mantendo sinais de conexão entre os nucleus accumbens e a amígdala basolateral (e.g., Petrovich, 2011).

A neurofisiologia da dinâmica dos processos de memória (consolidação-codificação, reconsolidação, recuperação)

Adicionalmente, o PL é necessário durante o condicionamento do medo no período de consolidação de memórias. Vários estudos indicam que a região do dorsal mPFC, incluindo o PL e o AC, pode também fazer parte da codificação de memórias condicionadas de medo (e.g., Feng et al., 2014). Por exemplo, esta região impossibilita a formação memória de medo contextual, aplicando uma inibição farmacológica do tipo NMDA receptores-NR2B numa fase pré-treino - antes do condicionamento de medo contextual (Gilmartin et al., 2013). Mais ainda, alguns estudos sugerem que as regiões homólogas ao MCC estão envolvidas na consolidação a nível celular de memórias de medo contextual (e.g., Frankland et al., 2004). Além disso, a consolidação de memórias de medo contextual através de um inibidor da síntese de proteínas imediatamente depois do condicionamento de medo contextual leva a uma redução ou ausência das respostas de petrificação tanto para memória do medo a curto ou longo prazo (e.g., Fiddick, 2011), como para a reconsolidação de memórias de medo contextual (e.g., Stern, Gazarini, Vanvossen, Hames, & Bertoglio, 2014).

Alguns autores sugerem ainda que o envolvimento do MCC pode estar relacionado com a consolidação de algum tipo de informação, tal como a informação espacial associada com tarefas espaciais (Bontempi et al., 2001; Maviel et al. 2005 & Teixeira et al., 2007), como constitui exemplo, também, as tarefas do condicionamento do medo contextual.

A reconsolidação de memórias é atenuada com a inativação do PL. Este circuito neuronal envolve o lobo temporal medial, nomeadamente os núcleos basolaterais da amígdala e/ou córtex hipocampal. Baseados neste circuito, alguns autores propõem que a inativação do PL durante a reconsolidação atenua os *inputs* do lobo temporal medial (MTL), sendo uma das regiões fundamentais para a manutenção das memórias emocionais (Nader et al. 2000; Debiec et al. 2002; Lee et al. 2004, 2006; Parsons et al. 2006; Tronson et al. 2006; de Oliveira Alvares et al. 2008; Rehberg et al. 2010; Giachero et al. 2013).

O ACC e o córtex pré-límbic estão, também, implicados na recuperação de memórias a longo prazo (Frankland et al., 2004; Lesburguères et al., 2011; Maviel et al., 2004; Shan, 2008; Takehara et al., 2003; Teixeira et al., 2006; Goshen et al., 2011). Por exemplo, lesões no ACC e no córtex pré-límbic prejudicam a expressão de memórias condicionadas (*trace eye-blink*) a longo prazo (mas não de curto prazo) (Takehara et al., 2003). Usando a tarefa de *Morris water-maze task* Teixeira et al. (2006) mostraram que a expressão de genes no ACC (em ratos) tem um papel importante na expressão de memórias de associação a longo-prazo (*remote*, 1 mês), comparativamente com experiências associativas mais recentes (1 dia). Consistentemente, a inativação farmacológica do ACC (bloqueando os canais de sódio de lidocaína) bloqueia a expressão de memórias de associação a longo-prazo (Teixeira et al., 2006). Este efeito é consistente com o papel do aMCC num estudo de optogenética. Este estudo mostra que a diminuição (*silencing*) optogenética nos neurónios do aMCC, bloqueia a recuperação de memórias de medo contextual a longo-prazo, mas não memórias mais recentes (Goshen et al., 2011). Em suma, estas evidências sugerem que de facto o papel do MCC pode estar representado no conhecimento preexistente que se encontra bem consolidado.

O papel importante do MCC na aprendizagem e memória fica também realçado nos mecanismos de interação entre esta região e outras áreas cerebrais. De uma forma geral, a conectividade entre o hipocampo e o pré-frontal medial exhibe mecanismos celulares de potenciação a longo prazo (LTP) subjacentes a processos de aprendizagem e memória (Laroche et al., 2000), especificamente na aquisição de associações (Barker et al., 2008; Komorowski et al., 2009) e na coerência na banda de frequências-teta entre o córtex pré-frontal medial e o hipocampo em tarefas similares (Jones & Wilson, 2005; Benchenane et al., 2010; ver também: Cavanagh & Frank, 2014; Cavanagh, Zambrano-Vazquez, & Allen, 2012; Cavanagh, Masters, Bath, & Frank, 2014). Particularmente, o córtex cingulado ou o pré-límbico, como constituintes do córtex pré-frontal medial, e o hipocampo estão funcional e anatomicamente conectados (via direta – projeções monosinápticas – ou via indireta – via tálamo - em ratos (Jones et al. 2005; Jones & Witter 2007; Gabbott et al., 2002, Izaki et al., 2003; Tsujimoto et al., 2006). Em primatas, o córtex cingulado rostral anterior e o dorsal medial prefrontal está funcionalmente conectado com o hipocampo

durante a performance de uma tarefa (Tsujimoto et al., 2006) e apresentam uma codificação coerente (*coherence coding*) em tarefas de decisão sequencial em humanos (Remondes & Wilson, 2013). Os circuitos corticais de conectividade entre o PL-Hipocampo são ainda importantes para a aprendizagem aversiva espacial, mas mostra não mediar a aprendizagem passiva em ratos (Wang & Cai, 2008). Além disso, a desconexão do circuito Hip-PLC produziu efeitos semelhantes à inibição do PLC (Wang & Cai, 2008) apresentado anteriormente.

Em suma, apesar das funções exercidas pelo MCC serem fundamentais para múltiplos aspetos da vida mental, as diferentes demonstrações e hipóteses explicativas (e.g., Apps, 2013; Etkin et al., 2011; Gothard, 2014, Egner, 2011) são, neste momento, ainda incapazes de permitir uma generalização das funções do MCC. Assim, a multiplicidade de resultados relacionados com as funções do MCC, torna emergente conceber um papel mais amplo desta estrutura cerebral onde estes diferentes resultados possam ser unificados, sobretudo, porque a sua disfuncionalidade está estritamente associada a perturbações psicopatológicas (e.g., Menon, 2011). Proponho aqui, que é possível encontrar uma função mais geral envolvida nos diferentes processos mentais, e que possa assim conciliar o processamento cognitivo, integrando em simultâneo os processos emotivos, através da interação dinâmica entre a cognição e emoções, ultrapassando o tradicional problema dicotómico entre emoções e cognição. Segundo a teoria dos esquemas, a interação dinâmica entre emoções e cognição elícita a recuperação de esquemas emocionais (i.e., estrutura de conhecimento preexistente) durante uma experiência, que por sua vez, influenciam os processos de memória. Apesar de várias evidências em não-humanos sugerirem as necessárias e, até mesmo suficientes funções do MCC na aprendizagem e memória emocional, assim como na expressão e recuperação de conhecimento emocional preexistente (associado com reforços de recompensa) nos processos de memória (e.g., Tse et al., 2011; Wang et al. 2012), não houve até à data qualquer tentativa de integrar as diversas funções do MCC como uma estrutura neuronal associada ao processamento de esquemas emocionais e na sua influência nos processos de memória em humanos. Além disso, demonstrações recentes em

humanos sustentam a hipótese do conhecimento emocional preexistente envolver associações com o MCC (Ting et al., 2015). No entanto, não foi identificada até à data nenhuma manipulação comportamental ou variável mensurável que seja capaz de conceptualizar e testar as funções do MCC na sua relação com a memória e esquemas em humanos. No segundo capítulo desta tese demonstrarei que a teoria clássica dos esquemas e, especificamente, as teorias dos esquemas emocionais permitem estabelecer um modelo teórico suficientemente abrangente para englobar as funções até agora descritas para o MCC, através da combinação dessas funções com a dinâmica e estrutura dos esquemas.

Capítulo 2

Teoria clássica dos esquemas e o MCC

2.1 Conciliação entre os pressupostos da Teoria dos Esquemas e as funções psicológicas do MCC

O desenvolvimento do conceito de Esquemas tem vindo a ser explorado por diversas e distintas áreas da ciência, nomeadamente pela ciência computacional denominada Inteligência Artificial (Schank & Abelson, 1977), pelas Teorias da Educação (Anderson, 1984), pela Psicologia Cognitiva e do Desenvolvimento (Piaget, 1926), assim como, pela neurociência aplicada a humanos e animais (van Kesteren, Rijpkema, Ruitter, & Fernández, 2010; van Kesteren, Rijpkema, Ruitter, Morris, & Fernández, 2010). O pressuposto básico emerge do princípio de que cada pessoa é constituída por estruturas do conhecimento preexistente – os esquemas – que, devido à sua flexibilidade e mutabilidade, estão em constante desenvolvimento (Neisser, 1976; Piaget, 1952; Head & Holmes, 1911; Bartlett, 1932) e permitem, desta forma, a sobrevivência do sujeito cognoscente. Adicionalmente, esta estrutura de conhecimento organiza-se numa estrutura associativa, constituído por diferentes elementos de informação e suas interrelações (e.g., Piaget, 1952; Anderson & Bower, 1973; Ghosh & Gilboa, 2014). Desta forma, esta estrutura de conhecimento é, sobretudo, composta pela história do desenvolvimento ontogenético do ser humano, oriundo da aprendizagem ou interação do sujeito com o meio envolvente (e.g., Piaget, 1926) que suporta a aquisição de nova informação e facilita a recuperação de memórias (e.g., Anderson, 1984; Bartlett, 1932; Carmichael, Hogan, & Walter, 1932; Craik & Lockhart, 1972; Posner & Keele, 1968; van Buuren et al., 2014; Tse et al., 2007, Tse et al., 2011; van Kesteren et al., 2010a, 2010b, 2013; Wang et al., 2012; Ghosh e Gilboa, 2014). Como vimos no capítulo I, os processos inerentes à aprendizagem e memória são altamente mediados pelo MCC, o que sugere que esta estrutura cerebral pode contribuir para a compreensão neurofuncional na teoria dos esquemas. Adicionalmente, os esquemas são entendidos pelas teorias clássicas como a forma pela qual a memória a longo prazo se estrutura (e.g., Bartlett, 1932; Rumelhart, 1980; Taylor & Crocker, 1981), permitindo, enquanto processo, a

recuperação ordenada de memórias ou a facilitação da reconstrução de memórias (Anderson, 1984, Ghosh e Gilboa, 2014). Como vimos anteriormente, o MCC é fundamental para a recuperação de informação a longo prazo (e.g. Frankland et al., 2004; Maviel, Durkin, Menzaghi, & Bontempi, 2004; Teixeira, Pomedli, Maei, Kee, & Frankland, 2006; Goshen et al., 2011). Por exemplo, modelos animais de aprendizagem associativa, lesões ou inativação farmacológica do ACC (região homóloga ao MCC em humanos) impedem a recuperação de memórias a longo-prazo (memórias remotas), comparativamente com memórias recentes (Takehara, Kawahara, & Kirino, 2003; Frankland et al., 2004; Maviel et al., 2004). Similarmente em humanos, um estudo de meta-análise indica que o MCC está envolvido na recuperação de memórias de longo prazo (memórias autobiográficas) (Svoboda, McKinnon, & Levine, 2006), memórias estas com alto nível de relevância pessoal (Conway & Pleydell-pearce, 2000; Tulving, 1983, 2002). De facto, uma das grandes limitações das diversas hipóteses explicativas das funções cognitivas do MCC - e que suporta o seu papel na estruturas e processos esquemáticos - é o facto de as mesmas serem insuficientes para explicar a razão pela qual o MCC mostra ser necessário e suficiente para recuperar memórias de longo-prazo.

Os esquemas, enquanto constituídos por diferentes elementos de informação e suas interrelações (e.g., Piaget, Cook, & Norton, 1952; Anderson & Bower, 1973; Ghosh & Gilboa, 2014), integram um conjunto amplo e inespecífico de informação (Ghosh & Gilboa, 2014), tais como: informação do tipo declarativo (semântico, episódico e/ou autobiográfico), informação do tipo não-declarativo (implícito ou procedimental), ou na combinação de ambos os tipos de informação. Coincidentemente, o MCC tem vindo a demonstrar um papel para diferentes tipos de informação, tais como: memória de trabalho (e.g., Owen & McMillan, 2005; Huijbers, Pennartz, Rubin, & Daselaar, 2011; Dunnett, Wareham, & Torres, 1990; Kesner, Hunt, Williams, & Long, 1996), memória episódica (e.g., Mickley & Kensinger, 2008), memória autobiográfica (e.g., Summerfiel et al., 2009); assim como aparece como área comum para diferentes tipos de memória quando estes são testados num só paradigma experimental (Nyberg et al., 2003). Assim, a organização estrutural dos esquemas, apresenta características multimodais ao nível do conteúdo, sendo estes assim melhor entendidos como um sistema unitário (Conway & Loveday, 2015) do que

como um conjunto de subsistemas de memória fragmentados, tal como são tradicionalmente descritos e testados na Neurociência Cognitiva (e.g., declarativa, não declarativa, procedimental) (Squire, 1992; Squire & Zola-Morgan, 2011). Não obstante, determinados tipos de informação podem exigir mecanismos neuronais específicos e/ou exclusivos (ver caso clínico de Henry Molaison (HM)).

Vários autores consideram que o conhecimento associado aos esquemas constitui o modelo interno presente em cada momento da experiência, que organiza as expectativas do mundo e permite à pessoa perceber e/ou interpretar a realidade (e.g., Wegner & Wheatley, 1999). Como indicado por Neisser (1976) ninguém pode compreender uma experiência na ausência de estruturas de conhecimento preexistente. Por exemplo, estruturas de conhecimento preexistente, ou esquemas, constituem uma pré-condição presente durante a percepção, as tomadas de decisão, a interpretação/compreensão, a orientação do comportamento, a seleção de ações e na realização de previsões (Neisser, 1976; Rumelhart, 1980; Botvinick & Plaut, 2004; Norman & Shallice, 1986; Farrington, 1995; ver revisão: Brod et al., 2013). Por sua vez, o MCC desempenha um papel importante nestes processos psicológicos, sobretudo na presença da componente emocional, como constatamos no Capítulo I. Por exemplo, os esquemas facilitam a seleção de ações, através da sua elicitação que contém objetivos de ação (Norman & Shallice, 1986; Farrington, 1995; Neisser, 1976). Adicionalmente, a ativação de esquemas, segundo os Modelos de Inteligência Artificial (e.g., Schank, 1983), pode ocorrer na presença de informação que compete com um esquema preexistente. Por sua vez, o MCC constitui uma estrutura dentro da network de competição (e.g., Hillman & Bilkey, 2012), que pode integrar os resultados encontrados acerca da monitorização de erro e ou conflito (Botvinick et al., 2004; Carter et al., 1998; Gehring & Fencsik, 2001).

2.2 Esquemas emocionais

As estruturas de conhecimento preexistente, que representam estruturas de memória a longo prazo, podem ainda ser organizadas sob o critério de emoções – denominados de esquemas emocionais. O conceito de Esquema Emocional refere-se

a uma estrutura de conhecimento emocional preexistente que relaciona informação, incluindo conhecimento conceptual/semântico, ações e sensações físicas (Fehr & Russell, 1984; Fehr, 1988; Fehr, Russell, & Ward, 1982; Baldwin, Fehr, & Keedian, 1993; Fehr & Russell, 1991; Russell, Rosenberg, & Lewis, 2011; Bullock & Russell, 1986; Russell, 1991; Shaver & Schwartz, 1987; Horowitz, Wright, Lowenstein, & Parad, 1981; Russell, 1989; Shields, 1984). Outras linhas de investigação recentes evidenciam que a informação conceptual pode, de facto, associar-se com componentes emocionais (Niedenthal, Winkielman, Mondillon, & Vermeulen, 2009; Niedenthal, 2007; Wilson-Mendenhall & Barrett, 2011; Portch, Havelka, Brown, & Giner-Sorolla, 2015; Wiemer-Hastings & Xu, 2005; ver também Barrett, 2012; Niedenthal, 2005). Por exemplo, um estudo desenvolvido por Wiemer-Hastings e Xu (2005) enquanto os sujeitos descrevem conceitos complexos ou abstratos (e.g., plantar uma árvore), a descrição da experiência inclui informação emocional relativa aos conceitos (e.g., descrevendo como se sentiu durante as experiências com as árvores), sugerindo a importância de conhecimento emocional para a representação de conceitos abstratos durante o processamento lexical. Adicionalmente, outro estudo mostra consistência com esta perspetiva, demonstrada através da conexão entre o sistema conceptual e o sistema motor. Por exemplo, a percepção dirigida a conceitos emocionais, ou seja, palavras como ‘amor’ ou ‘ódio’ levam a que os sujeitos puxem uma alavanca em direção a eles próprios ou a afastá-la, respetivamente (Chen & Bargh, 1999). Estas evidências são consistentes com a teoria dos Protótipos Emocionais, os quais postulam que o conhecimento emocional é organizado em *scripts* ou protótipos emocionais, como uma sequência de acontecimentos exemplares que determinam categorias emocionais (Russel, 1991). Por exemplo, a categoria emocional ‘raiva’ pode implicar o conhecimento de uma sequência de acontecimentos (e.g., causas, crenças, reações fisiológicas, sentimentos, expressões faciais, ações e consequências) (Russel, 1991). Por sua vez, o aMCC tem vindo a ser considerado com uma estrutura importante para esquemas de sequência (e.g., *scripts*) (e.g., Procyk, Tanaka, & Joseph, 2000; Dougherty, Shin, & Alpert, 1999). Por exemplo, através da tomografia por emissão de positrões (PET) foi possível identificar que a resposta do fluxo de sangue (rCBF) dentro do aMCC estava envolvida quando os sujeitos elaboram narrativas pessoais exemplares de acontecimentos sequenciais de

raiva (Dougherty et al., 1999). Estas evidências e propostas teóricas são consistentes com um mais recente paradigma de interpretação do conhecimento emocional, o paradigma do *embodiment* (Barsalou, 2003; Niedenthal, 2007; Parisi, 2011), que tem vindo a apresentar evidências empíricas que mostram a ‘incorporação’ de informação emocional no processamento de informação conceptual ou no processamento da linguagem, assim como outras formas de cognição (Parisi, 2011) ou a associação entre conhecimento conceptual com uma experiência emocional corporal (e.g., expressão comportamental, ação) (Barsalou et al., 2003; Niedenthal, 2007). Além disso, abordagens dentro do paradigma do *embodiment* sugerem que o aMCC desempenha um papel na elaboração da experiência emocional subjetiva e compreensão emocional (Oosterwijk & Barrett, 2014; ver também: Allen et al., 2005; Seth, 2013; Harrison et al., 2010).

Por sua vez, e como fica subjacente nas evidências acima indicadas, a produção de conhecimento emocional ocorre sob influência do sistema emocional e atividade cognitiva e perceptiva, como um processo dinâmico (Ackerman, Abe, & Izard, 1998; Izard, 1991; 2007). Esta ideia é convergente com outras teorias, as quais preconizam que estruturas de conhecimento emocional preexistente são facilmente evocadas quando o sujeito avalia (*appraisal*) elementos de um contexto; envolvendo esta experiência uma recuperação passiva de estruturas de conhecimento preexistente (Colombetti, 2007; Meyer, Niepel, Rudolph, & Schützwohl, 1991; Meyer, Reisenzein, & Schützwohl, 1997; Reisenzein, 2001; ver também: Lewis, 2005). Assim, esquemas emocionais podem ser ativados quando uma avaliação se dirige para a discriminação de preferências ou informação pessoalmente relevante (e.g., gosto vs não-gosto, bom vs mau) (e.g., Scherer, 2013; Scherer, 2005), entre outros, tais como, intensidade emocional (*emotion's level of intensity*) (Izard, 2007). Deste modo, e de forma abrangente, a ativação de esquemas emocionais elabora conhecimento emocional que permite o reconhecimento, identificação e/ou compreensão de expressões emocionais, comportamentos emocionais e ou situações estimuladores de emoções (e.g., Izard, 2007). De facto, o conhecimento emocional é assumido por permitir identificar e nomear emoções (e.g., em expressões faciais), que por exemplo não dependem da amígdala, enquanto estrutura cerebral (e.g., Adolphs, Tranel, & Hamann, 1999). De salientar ainda, que processar um esquema emocional constitui

um tipo de experiência emocional que se distingue do processamento de emoções básicas (Izard, 1977, 1992, 2007). Do ponto de vista neuronal, um esquema emocional ocorre na base de um sistema neuronal que integra o processamento emocional e processamento cognitivo (Izard, 2007), sistema este que tem sido criticamente associado à atividade do aMCC (e.g., Shackman et al., 2011), como apresentado no Capítulo I.

Verifica-se assim, que a discussão do MCC, enquanto estrutura associada às funções previstas pela teoria dos esquemas, permite englobar as funções do MCC identificadas em diferentes demonstrações, sem que, no entanto, se gere algum tipo de incompatibilidade com os achados experimentais. Adiante irei demonstrar que, as teorias dos esquemas permitem fazer, pelo menos, duas previsões testáveis que não podem ser explicadas por nenhum dos atuais modelos teóricos.

Objetivos gerais

Como vimos anteriormente, fortes evidências empíricas mostram que: 1) o MCC está envolvido na interação dinâmica entre a cognição e emoções, 2) que esta é uma condição necessária para elicitar a recuperação de esquemas emocionais (i.e., estrutura de conhecimento emocional preexistente) e 3) que, os esquemas emocionais, por sua vez, influenciam os processos de memória. Uma vez que, evidências de estudos de aprendizagem e memória em não-humanos suportam um papel relevante para o MCC, tanto na consolidação, como na recuperação de memórias, torna-se importante explorar se o processamento de esquemas emocionais permite a consistência deste efeito nos processos de memória em humanos.

O presente trabalho é composto por 2 artigos, um dos quais se encontra publicado na revista *Social Cognitive and Affective Neuroscience* (SCAN), que visam analisar: 1) se o MCC participa no processamento de esquemas emocionais de informação emocional ou pessoalmente relevante, não só no processamento de informação por si só; e 2) se o MCC é relevante para o sucesso da memória (acertos > erros) nos seus distintos processos (formação e recuperação).

Em ambos os estudos, de modo a replicar evidências anteriores, foi primeiramente analisada a atividade neuronal associada com o processamento dos esquemas emocionais de informação afetiva ou pessoalmente relevante.

Ao nível dos processos de memória, no primeiro estudo, questionamos se as respostas hemodinâmicas dentro do MCC, durante a codificação de informação afetivamente relevante, suportam a estabilização de memórias no futuro. Esta questão é testada no Capítulo 2, usando o *Subsequent Memory Paradigm* (Paller & Wagner, 2002) aplicado a humanos. Este paradigma permite estudar os processos de consolidação da memória, discriminando atividade neural do subsequente sucesso de memória para estímulos emocionais e neutros, previamente processados de forma ativa (participantes avaliaram e identificam os seus próprios estados emocionais, usando para isso conhecimento emocional preexistente), ou passivamente. No segundo estudo, questionámos se o efeito do processamento de conhecimento emocional preexistente - relacionado com relevância pessoal - na assimilação de nova

informação é mediado pelas respostas hemodinâmicas dentro do MCC através da recuperação associativa. Esta questão é testada no Capítulo 3, usando o Paradigma da Memória Associativa. Este paradigma permite discriminar a atividade neural do sucesso de recuperação de associações (que alude a estruturas) entre nova informação e conhecimento emocional preexistente, relacionado com relevância pessoal (i.e., frases afirmativas referentes a crenças classificadas como preferenciais) do conhecimento preexistente não-relevante (frases afirmativas referentes a crenças classificadas como não-preferenciais pelos participantes).

A exploração destas questões foi realizada através da colheita e análise de dados comportamentais e dados de neuroimagem (fMRI).

Parte II

Investigação empírica

Capítulo 3

Estudo I - Influência dos Esquemas Emocionais na codificação de memórias

3.1 Introdução

A percepção depende não só das características físicas do estímulo, mas também da forma como o sujeito o processa, e a percepção emocional não é exceção (Damasio, 1999; Damasio & Carvalho, 2013; Taylor et al., 2003; Phillips et al., 2003; Phan et al., 2002). A visão incorporada da emoção (*embodied view*) baseada nas teorias da avaliação (*appraisal*) (James, 1894; Schachter & Singer, 1962) e estudos da neurociência em humanos (Craig, 2002, 2007, Craig, 2009a; Critchley et al., 2004) levaram à distinção entre dois tipos de processamento durante a percepção emocional: **Percepção Externa (PE)**, que eleva estados emocionais processados de forma passiva e **Percepção Interoceptiva (PI)**, que envolve ativação de esquemas emocionais de modo a classificar os próprios estados emocionais no momento presente, usando para isso conhecimento emocional preexistente (ver Capítulo 2 para detalhes). Especificamente, durante a PE, a atenção é dirigida externamente para o evento que causa alterações nas respostas comportamentais, autonómicas e endócrinas (LeDoux, 2012), independentemente de o indivíduo estar consciente ou não destas alterações. Durante a PI, em contraste, a atenção é dirigida internamente para a resposta afetiva que o próprio indivíduo tem relativamente ao item ou evento gerador da excitação (Lane et al., 1997; Pollatos et al., 2007; Zaki et al., 2012; ver também: Tsuchiya & Adolphs, 2007). Um crescente corpo de conhecimento indica que durante a percepção emocional, as percepções emocionais externas e interoceptivas são mediadas por sistemas neuronais distintos: enquanto que a PE é primariamente mediada por áreas sensoriais e subcorticais, tais como a amígdala (Vuilleumier et al., 2001; Pessoa et al., 2002), a PI é primariamente mediada pelo córtex da ínsula anterior (AI), particularmente pelo hemisfério direito da AI e pelo córtex cingulado anterior (ACC), em particular a parte dorsal do ACC (dACC) (Medford & Critchley, 2010).

Um modelo recente (Seth, 2013; ver também: Gu, 2013; Singer, 2009) propôs que, durante a percepção emocional interoceptiva, a AI e o dACC geram, comparam e atualizam as previsões realizadas pelos sinais viscerais e autonómicos. Na mesma linha de raciocínio, a AI e o dACC também tem sido descritos como componentes fundamentais da rede de saliência (*"Salience Network"* - Seeley et al., 2007; Menon & Uddin, 2010), que é assumida como estando envolvida na monitorização da saliências dos estímulos e na medição das interações entre os estímulos emocionais/motivacionais e os processos cognitivos (Pessoa, 2009, 2010). Relativamente aos mecanismos neuronais envolvidos no processamento de informação emocional, foi proposto que, durante a PE, os mecanismos neuronais operam com base em sinais gerados pelas regiões sensório-límbicas, incluindo a amígdala (Craig, 2009a; Damasio, 2012; Damasio & Carvalho, 2013; Lane, 2008). Porém, durante a PI, após a representação inicial, automática e/ou 'pre-reflexiva' dos estados emocionais, pode ocorrer uma avaliação da própria resposta afetiva do indivíduo ao estímulo, envolvendo, nesse momento, mecanismos neuronais dependentes do AI e do dACC. Assim, enquanto a amígdala e outras regiões límbicas são geralmente responsivas a conteúdos emocionais do ambiente (com ou sem consciência dos mesmos) (Winston et al., 2003; Dolan, 2002; Vuilleumier et al., 2001; Pessoa, 2005; Anderson, 2007), através da coordenação das regiões límbicas, da AI e do dACC é possível que haja uma integração destas respostas para permitir o acesso consciente da experiência emocional, que envolve sempre estruturas de conhecimento preexistentes no momento de identificação das suas próprias emoções sentidas.

Dado que uma vasta gama de estudos empíricos e elaborações teóricas acerca das funções da amígdala vs. IA/dACC em condições de PE vs. PI se têm focado essencialmente no estudo da percepção emocional, não é de todo claro de que forma as alterações na percepção (i.e., externa ou interoceptiva) do processamento emocional se relacionam com o processo da memória. A emoção exerce uma forte influência sobre a memória, e a natureza do processamento emocional é, provavelmente, determinante na forma como a informação emocional é codificada. Esta relação é particularmente importante, uma vez que as alterações na experiência emocional e a

memória de codificação podem influenciar o bem-estar (e.g., lembrar eventos felizes) (Walker, Skowronski, & Thompson, 2003; Kryla-Lighthall & Mather, 2009) ou contribuir para doenças psiquiátricas (e.g., depressão, stress pós-traumático, etc) (Ridout, Astell, Reid, Glen, & O'Carroll, 2003; Ai et al., 2015; Winter, Elzinga, & Schmahl, 2014; Hall, Harris, McKirdy, Johnstone, & Lawrie, 2007; Dere, Pause, & Pietrowsky, 2010; Herbener, 2008; Bradley, Mogg, & Williams, 1995; MacLeod & McLaughlin, 1995; Castaneda, Tuulio-Henriksson, Marttunen, Suvisaari, & Lönnqvist, 2008; Becker, Roth, Andrich, & Margraf, 1999; Mathews, Mogg, May, & Eysenck, 1989; Linehan, 1993). Assim, a compreensão da forma como a percepção e/ou orientação atencional modula o impacto da emoção na memória tem implicações teóricas e clínicas relevantes.

Em geral, a emoção tende a melhorar a formação de novas memórias, um efeito que tem sido associado à amígdala e às suas interações com o lobo temporal medial (MTL) (LaBar & Cabeza, 2006). Usando essencialmente o paradigma dos efeitos da memória subsequente (do inglês, *Subsequent Memory Effects* - SMEs) (Paller & Wagner, 2002), para o estudo da formação de memória ou codificação da memória emocional com fMRI (para uma revisão ver: Murty et al., 2010), a resposta neuronal da amígdala e do MTL durante o processamento de emoções tipicamente salienta a atividade cerebral que prevê, mais tarde, a recuperação de memória emocional (vs neutra). Em contraste, os efeitos da emoção nos SMEs na AI e no dACC só muito raramente têm sido descritos (ver contudo: Qin et al., 2012; Waringa & Kensinger, 2012). Uma possível explicação para o reduzido número de estudos da memória emocional através do uso de fMRI a demonstrar efeitos da AI e do dACC, passa pelo fato que na maioria destes estudos as condições experimentais utilizadas favorecem a PE em vez da PI. Particularmente, estes estudos, têm vindo a requerer aos seus participantes que atendam ou julguem as características físicas e/ou semânticas dos estímulos (ou seja, fatores externos não diretamente relacionados com o conteúdo emocional), ou realizem tarefas que não se relacionam com a experiência interoceptiva de estímulos emocionais (e.g., Harvey et al., 2007; Ritchey et al., 2011; Kensinger & Schacter, 2006; Kensinger & Corkin, 2004; Kensinger et al., 2007; Kensinger & Schacter, 2008; Mickley & Kensinger, 2008). Portanto, não se sabe se a AI e o dACC demonstrariam SMEs relacionados com a emoção se a tarefa de percepção colocasse o ênfase na PI em vez de colocar na PE.

3.2 Objetivos e hipóteses

No presente estudo de eventos-relacionados com a fMRI (*Event-related fMRI*, Josephs, Turner, & Friston, 1997), realizaram-se scans a participantes enquanto estes observavam fotografias com conteúdos emocionais ou neutros durante uma tarefa de PE (i.e., identificação da intensidade de luminosidade da imagem) ou durante PI (i.e., identificar as alterações das respostas emocionais subjetivas ou corporais), e testou-se a memória para as imagens vários dias depois. Investigámos três questões principais: 1) examinámos a atividade relacionada com a percepção, independentemente da memória, esperando replicar e estender a literatura anterior que sugere que a amígdala deveria ter ativações semelhantes para PI e PE, e com ativações na AI e no dACC exclusivamente para a PI, e 2) examinámos a atividade relacionada com o sucesso de memória emocional para estudar de que forma a amígdala e a AI/dACC suportam a formação de memória emocional, nas diferentes condições experimentais manipulando a percepção. Tal como nos efeitos já conhecidos e relacionados com a percepção emocional esperávamos que as maiores diferenças entre PI e PE surgissem na AI/dACC ou em outras regiões associadas ao processamento interoceptivo. Finalmente, dada a importância da amígdala tanto no processamento emocional *online*, como na formação de memórias emocionais e nas interações entre esta região e a *Saliency Network* (Seeley et al., 2007; Menon & Uddin, 2010), examinámos a conectividade funcional entre a amígdala e as outras regiões, em função da memória emocional e as diferentes condição de percepção.

3.3 Metodologia

3.3.1 Participantes

Vinte jovens adultos participaram no estudo. Os participantes eram saudáveis, destros, e tinham o inglês como língua materna, sem história de doença neurológica ou episódios psiquiátricos. Os participantes deram o consentimento informado para o protocolo aprovado pelo *Duke University Institutional Review Board* (ver Protocolo em material suplementar apresentando no Anexo II). Três participantes foram excluídos

da análise: um devido a não ter seguido as instruções durante a condição de EPO; um devido a uma proporção excessiva de falsos alarmes nas suas respostas ($> 60\%$, mais do que 2 desvios padrão acima da média do grupo), e o terceiro devido a um número insuficiente de trials “misses” na performance de reconhecimento quando analisada ao longo de todas as condições. Todas as imagens comportamentais e de neuroimagem foram realizadas em todos os restantes dezassete participantes (9 mulheres, média de idade = 22.7, SD = 2.5).

3.3.2 Material

Os estímulos consistiam em 600 imagens seleccionadas a partir do *International Affective Pictures System* (IAPS) (Lang et al., 2008) assim como de um conjunto de imagens produzidas pelo CabezaLab já anteriormente utilizadas (Ritchev et al., 2011). As imagens eram atribuídas a uma condição emocional com base numa escala de pontuação de 9 pontos com valência normativa: negativa (1-4), neutra (4-6), e positiva (6-9). De acordo com o procedimento de seleção as pontuações estandardizadas para a valência eram menores para a valência negativa ($M = 2.85$, $SD = 0.62$) do que para as imagens neutras ($M = 5.12$, $SD = 0.42$; $p < .001$), e mais elevadas para aquelas com valência positiva ($M = 7.02$, $SD = 0.57$) do que para as neutras ($p < .001$). Além disso os valores de excitação (i.e., *arousal*) (1 = calmo, 9 = excitado) eram maiores para as negativas ($M = 5.76$, $SD = 0.47$) do que para as neutras ($M = 3.46$, $SD = 0.45$; $p < .001$), assim como maiores para as positivas ($M = 5.72$, $SD = 0.58$) do que para as neutras ($p < .001$), e não eram significativamente diferentes entre as negativas e as positivas ($p = 0.54$).

3.3.3 Procedimentos

3.3.3.1 Paradigma de Scann

O desenho experimental foi construído e apresentado aos participantes dentro do scanner usando o E-prime software, versão 2.0 (<http://www.pstnet.com/eprime.cfm>), de modo a controlar os tempos do desenho experimental pré-definidos, assim como registar as respostas dos sujeitos. Durante o scan, os participantes viam 150 imagens negativas, 150 imagens positivas, e 150 imagens neutras (**Figure 1**). Cada imagem

era apresentada durante 3 segundos em conjunto com uma escala com 4 pontos, e era seguida de um intervalo inter-ensaio variável com 3 segundos em média. As sessões alternavam entre dois tipos de condições: Percepção externa (PE) e Percepção interoceptiva (PI). Havia também uma condição de processamento semântico cujos resultados não são apresentados no corrente estudo. As imagens dentro de cada bloco eram pseudo-randomizadas de tal forma que não aparecessem consecutivamente mais do que três imagens seguidas com o mesmo tipo de valência. A sequência condições de estudo foi contrabalanceada através dos vários participantes, assim como a atribuição de estímulos em cada condição. O mesmo se verificou para a divisão de figuras antigas (apresentadas na fase de codificação) e figuras novas (distratores utilizados no teste de reconhecimento).

Antes da sessão de scan, os participantes realizaram uma pequena sessão de treino onde foram familiarizados com as instruções específicas para cada condição de estudo. As instruções específicas de cada condição foram apresentadas novamente no início de cada sessão dentro do *scann*. Durante a condição PE, os participantes foram instruídos a atribuir um valor de intensidade da luminosidade de cada imagem. Na condição PI, foram instruídos a avaliar o quanto eram pessoalmente movidos por cada imagem. Isto foi explico tal como descrito:

“Quanto é que você é pessoalmente movido por cada figura”, significa até que ponto (numa escala de 1 a 4) cada imagem o faz sentir ou experienciar uma reação emocional. Isto pode incluir alterações no seu estado corporal (e.g. respiração, frequência cardíaca) ou a experiência particular de uma emoção positiva ou negativa. Portanto, você necessita decidir se cada imagem o move ou não, baseando-se nestes sentimentos ou mudanças corporais.”

3.3.3.2 Post-scan Task

Dois a três dias depois (média de horas = 55.06, SD = 11.28) após a fase de codificação, os participantes completaram um teste surpresa de memória de reconhecimento administrado, num computador no laboratório (**Figura 1**). O teste incluía 450 imagens previamente apresentadas no *scanner* em conjunto com 150 imagens novas distribuídas por cada condição emocional (negativa, positiva e neutra). Cada figura foi apresentada durante 2-4 segundos e seguida de fixação no ecrã durante 500ms. Os participantes indicaram se cada imagem era ‘nova’ ou ‘antiga’ utilizando uma escala de confiança de quatro pontos (1=definitivamente nova; 2=provavelmente nova; 3=provavelmente antiga; 4=definitivamente antiga).

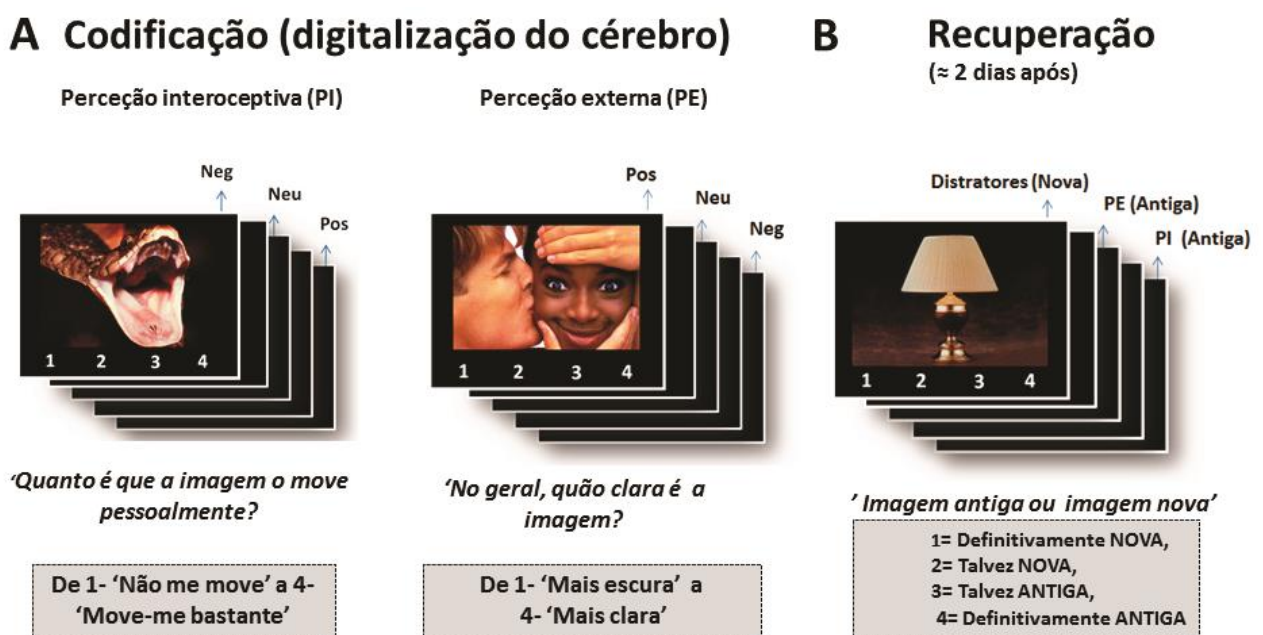


Figura 1 | Desenho experimental do estudo I.

3.3.4. Análises comportamentais

Para as imagens codificadas item-a-item, correlações de *Pearson* foram calculadas para avaliar a consistência das avaliações subjetivas feitas pelos sujeitos dentro do scan. Os valores subjetivos atribuídos pelos sujeitos foram comparados com os

valores estandardizado ou objetivos, tanto para os valores de luminosidade, como para os valores de *arousal*. Além disso, para avaliar se as imagens emocionais geravam uma experiência emocional subjetiva, a média das avaliações emocionais foi comparada numa ANOVA de uma via, separada com a emoção (negativa, neutra e positiva) como fator. Para medir diferenças nas respostas da memória foram utilizadas, para cada tipo de trial, diferentes medidas, tais como as proporções das respostas corretas/acertos (hits), os falsos alarmes (FA), tendo por base a Teoria de Detecção de Sinal (*Signal Detection Theory*, SDT) (Macmillan & Creelman, 2004), e a medida corrigida de reconhecimento de memória (i.e., (proporções dos acertos) - (proporções dos falsos alarmes)), de modo a verificar com precisão a sensibilidade da memória (processos mnésicos) ou capacidade discriminatória dos participantes. As respostas do teste de memória de 3 e de 4 foram consideradas como 'antigas' e respostas de 1 e 2 foram consideradas com 'novas'. A medida corrigida de memória de reconhecimento foram analisadas em ANOVAs com medidas repetidas para emoção (negativa, neutra, positiva) com a tarefa (PE, PI) como fatores. Análises *post hoc* foi realizada com testes de T emparelhados para as variáveis de interesse.

3.3.5 Métodos de fMRI

3.3.5.1. Aquisição de dados e pré-processamento

Todos os dados de aquisição por MRI foram colhidos num *scanner* 3-T GE scanner. O ruído do *scanner* foi reduzido através de tampões auditivos, o movimento da cabeça foi minimizado utilizando esponjas e uma fita na cabeça. Os estímulos foram apresentados com óculos LCD, e as respostas comportamentais foram registadas utilizando uma caixa com quatro botões compatível com o *scanner*. Imagens anatómicas estruturais de alta resolução com peso T1 foram colhidas com um campo de visão de 24cm, fatias de 1.9mm de espessura, 68 fatias, e numa matriz de 256x256. Para a imagiologia funcional, 34 fatias contíguas paralelas ao plano comissural anterior posterior foram adquiridas numa ordem alternada utilizando uma sequência espiral inversa com uma repetição de 2 segundos, 31ms de tempo de eco, 24-cm de campo

de visão, numa matriz de 64x64, com um ângulo de rotação de 60°, e fatias com a espessura de 3.8-mm. O pré-processamento e as análises estatísticas de fMRI foram realizadas utilizando o SPM5 implementado em MATLAB - software de linguagem de programação para computação. Os primeiros cinco volumes de cada conjunto de dados foram descartados para os efeitos de equilibração de T1. As imagens funcionais foram corrigidas para o tempo de corte e movimento, especialmente normalizadas ao espaço MNI, e especialmente suavizadas utilizando um filtro *Gaussian Kernel* isotrópico de 8mm.

3.3.5.3 Análises de fMRI

Uma análise *standard* de dois níveis em SPM foi aplicada (Friston et al., 1995). Para o primeiro nível (*fixed effects*), modelámos as respostas hemodinâmicas evocadas para os tipos de eventos com uma função delta (*stick*) correspondendo à apresentação de um estímulo convolvida com a função canónica da resposta hemodinâmica dentro do contexto do Modelo Geral Linear (*General Linear Model - GLM*). Seis tipos principais de eventos foram incluídos, representando todas as combinações possíveis de tipo de imagens (negativa, neutra, positiva) e condição de estudo da percepção (PE, PI), em conjunto com os regressores para movimento e média da sessão. Para incorporar a memória, os valores da fase de memória de reconhecimento, utilizados para avaliar o efeito da memória subsequente (SME, ver **Figura 2**) foram utilizados para construir um regressor paramétrico com três níveis: nível 1 = respostas “novas” (i.e. misses, junção de respostas Novas com alta e baixa confiança); nível 2 = acertos com baixa confiança; e nível 3 = acertos com alta confiança. Este regressor paramétrico foi aplicado a cada tipo de ensaio de forma linear, produzindo um grupo de imagens de contraste onde os efeitos eram modulados em função da memória de reconhecimento, em conjunto com um grupo de imagens de contraste onde o efeito da memória tinha sido removido.

Para o segundo nível de análise (efeito aleatório), realizámos duas ANOVAs para medidas repetidas separadas com 2 (condições: PE vs. PI) x 3 (tipo de imagem: Negativa, Positiva, Neutra), focando nos efeitos do *arousal* (excitação), isto é, no efeito

das imagens com valência emocional (positivo e negativo) vs. imagens com valência neutra. Para explorar os efeitos relacionados com a percepção per se, não dependentes dos efeitos da memória, a ANOVA inicial foi construída utilizando imagens de contraste não moduladas (tal como descrito acima), enquanto que os efeitos da memória subsequente foram examinados com a ANOVA correspondente construída com as imagens paramétricas de contraste que foram moduladas.

Para as duas regiões em que prevíamos diferenças entre a ISO e a EPO com base na literatura existente (Craig, 2002; Critchley, 2005; Lane, 2008), nomeadamente a AI e o dACC, utilizámos uma análise de região de interesse (*region-of-interest - ROI*), à qual se segue com uma análise exploratória de todo o cérebro. A ROI da amígdala bilateral foi caudalmente limitada em $y = 0$, que corresponde à ínsula agranular, associada em estudos prévios à percepção das sensações subjetivas do corpo e/ou a sentimentos (Craig, 2002; Critchley, 2005). A ROI do dACC foi combinada bilateralmente com o cíngulo médio dentro da porção das áreas de Brodmann 24 e 32, e foi limitada entre $0 < y < 33$ (coordenadas MNI) (Vogt et al., 2003; Bush et al., 2000; Steele & Lawrie, 2004), fronteiras essas que foram utilizadas em estudos anteriores de percepção interoceptiva (McRae et al., 2008; Lane, 2008).

Com exceção dos locais onde foi especificamente indicado, o limiar para a obtenção de resultados foi tal como descrito em seguida. Para a análise de cérebro-inteiro (*whole-brain analysis*), utilizámos o método de $p < 0.005$ não corrigido, com uma extensão espacial de limiar de ≥ 24 vóxeis do tamanho do cluster. Este limiar do cluster e tamanho do vóxel foi determinado utilizando o software 3dClustSim do AFNI (Ward, 2000) através do cálculo das interações 10,000 Monte Carlo numa máscara de um cérebro com 29,420 vóxeis com um alfa corrigido de 0.05. Este método baseado no vóxel corresponde a uma correção de $p < 0.05$ FDR e permite um balanço razoável no que diz respeito aos erros do Tipo I e do Tipo II (Lieberman & Cunningham, 2009). Para a análise de ROI, utilizámos um limiar de $p < 0.05$ após a correção para a determinação da taxa de falsos positivos (False Discovery Rate - FDR) e a correção do nível do cluster (*cluster-level correction*) para os 10 vóxeis contíguos (Benjamini & Hochberg, 1995) para os valores que passaram o limiar de $p < 0.001$ não corrigido para cérebro-inteiro. Em ambas as análises de ROI e de cérebro-inteiro, para assegurar que

as interações das condições de percepção x emoção (e.g. emocional > neutro, PI > PE) não eram guiadas pelo efeito oposto na condição de percepção (e.g., neutro > emocional, PE > PI), os contrastes foram incluídos com uma máscara com um efeito significativo ($p < 0.05$) dentro da condição de interesse (e.g., emocional > neutra em ISO).

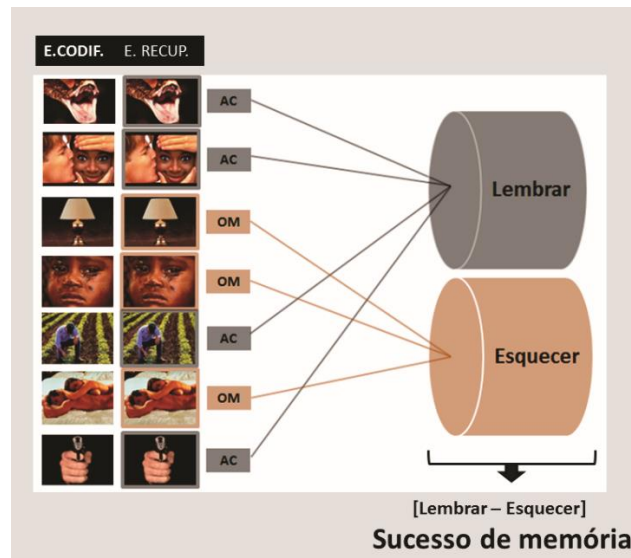


Figura 2 | Paradigma para estudar a memória de codificação.

3.3.5.4 Análises de conectividade da amígdala

Para investigar a conectividade da amígdala, utilizámos a *seed* da região da amígdala do hemisfério direito que demonstrou efeitos significativos para a emoção nos SMEs (hits de alta confiança/HCH vs. misses) durante ambas PI e PE. Numa análise de interação psicofisiológica (PPI) (Friston et al., 1997), os tempos de ativação de uma esfera de 8mm centrada na amígdala (MNI: 19, 0, -23) foram multiplicados por uma variável psicológica de interesse (i.e., contraste: *HCH* > *misses*). Para simplificar os cálculos, construímos um novo GLM, no qual os dados foram concatenados ao longo das várias sessões, incluindo regressores para HCH e ensaios *misses* para todas as combinações das condições de orientação e de emoção. Os modelos de PPI incluíram regressores da variável psicológica (tempo de ativação na amígdala), variável psicológica (contraste SME), e a interação PPI. Para cada participante, os

contrastes correspondentes à variável psicológica PPI foram extraídos para cada condição de codificação e condição emocional separadamente. As variáveis da interação PPI foram depois introduzidas numa ANOVA de duas vias com emoção e condições de percepção/orientação atencional (PE vs. PI) como fatores.

3.4. Resultados

3.4.1. Resultados comportamentais

Avaliações subjetivas da PE e PI durante a codificação. As avaliações subjetivas da luminosidade durante a condição de PE efetuadas pelos participantes estavam positivamente correlacionadas com a luminância das imagens (média de todos os pixels em cada figura), validando assim as avaliações dos participantes (**Figura 3-A e B**). As avaliações interoceptivas na condição de PI também estavam significativamente correlacionadas com os valores de excitação (*arousal*) inerentes às normas da IAPS (**Figura 3-C**). Além disso, as avaliações na condição de PI eram mais elevadas para imagens com conteúdo emocional (negativo e positivo) do que para as imagens neutras ($F [2, 32-] = 91.50, p < .0005, \text{parcial } \eta^2 = 0.85$ Fig. 2-C), e mais elevadas para as imagens negativas do que positivas ($t(16) = 2.80, p = 0.014$, duas caudas). Em suma, estes resultados confirmam a validade das avaliações subjetivas realizadas na condição de PE e PI, assim como o impacto significativo na elicitação de uma experiência emocional subjetiva na manipulação das imagens durante a condição da PI.

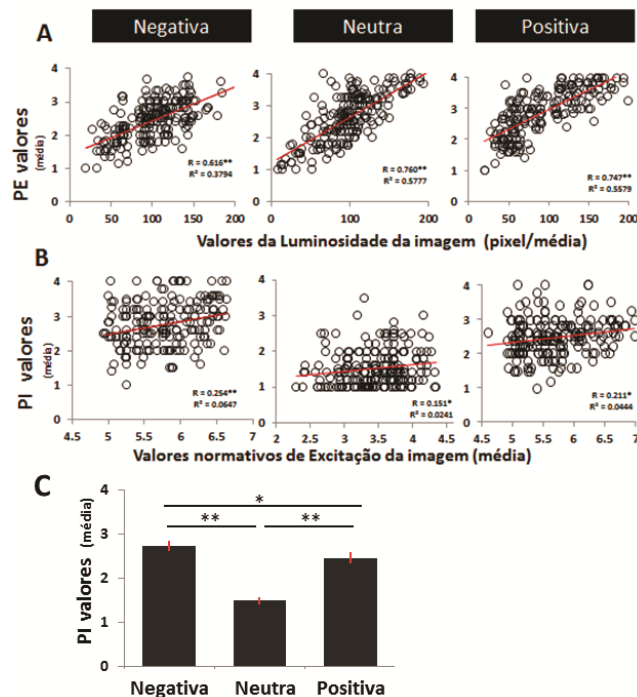


Figura 3 | Dados da codificação comportamental. Ao longo dos trials em cada condição de valência, correlações significativas foram encontradas entre **(A)** as pontuações atribuídas à luminosidade e a medição objetiva da luminância da imagem; e **(B)** o valor normativo de arousal da figura (de acordo com a IAPS e a base estandardizada de valores do laboratório) e as pontuações atribuídas pelos indivíduos durante a condição de PI. **(C)** média das pontuações da PI que foram analisadas na ANOVA de uma via com a emoção (negative, neutral, positiva) como fator. As pontuações na condição da PI também demonstraram um efeito principal (negative e positivo) para a emoção ($p < .0005$), com as imagens emocionais que forma quantificadas com elevado arousal pelos indivíduos do que as imagens neutras. As barras de erro indicam o erro médio. Valor de p *, **

Dados da memória de reconhecimento. A Tabela 1 apresenta os acertos (hits), falsos alarmes (FA), e os scores de reconhecimento corrigido (acertos-falsos alarmes). Uma ANOVA na condição Emoção x condição de Percepção com os valores de reconhecimento corrigidos demonstrou um efeito principal para a emoção, $F(2, 32) = 13.39$, $p < 0.001$, parcial $\eta^2 = 0.46$, e testes t emparelhados demonstraram que as imagens negativas eram melhor recordadas do que as neutras, $t(16) = 3.32$, $p < 0.004$, e do que as positivas, $t(16) = 5.15$, $p < 0.0005$, sem que se verificasse diferença entre imagens positivas e as neutras, $t(16) = 1.77$, $p = 0.10$. Também se encontrou um efeito principal para a condição de percepção uma vez que as imagens codificadas durante a PI eram melhor recordadas do que imagens codificadas durante a condição de PE, $F(1, 16) = 62.78$, $p < .001$, parcial $\eta^2 = 0.80$. A interação entre a emoção e a percepção não era significativa, $F(2, 32) = 1.99$, $p = 0.15$, parcial $\eta^2 = 0.11$. Finalmente,

a taxa de falsos alarmes para imagens positivas era maior do que para as imagens negativas e neutras, $F(2, 32) = 6.92, p = 0.03$, parcial $\eta^2 = 0.30$. A ausência da interação entre a condição de Percepção e a emoção indica que dissociações potenciais entre a PI e a PE relacionadas com o cérebro devem refletir diferenças na forma como o material é codificado e não entre os vários graus de eficiência da codificação. No entanto, dado o pequeno volume de trabalho comportamental que até à data foi realizado na comparação entre PI e PE, são necessários mais estudos para explorar a vantagem mnésica de utilizar uma ou outra condição para codificação de material emocional.

Tabela 1 | Memória de reconhecimento

Tipo de Emoção	Negativa	Neutra	Positiva
Acertos			
PI	0.75 (0.11)	0.67(0.17)	0.66(.013)
PE	0.63 (0.15)	0.47(0.16)	0.56 (0.15)
Falsos alarmes (FA)			
	0.22 (0.16)	0.18 (0.10)	0.28 (0.14)
Medida corrigida (Acertos – FA)			
PI	0.54 (0.20)	0.47 (0.17)	0.39 (0.17)
PE	0.41 (0.29)	0.29 (0.17)	0.28 (0.16)

Nota: Dados apresentados como média (SD). As taxas de FA são comuns às duas condições.

3.4.2. Resultados de fMRI

3.4.2.1 Atividade relacionada com os esquemas emocionais

Efeitos da emoção na atividade relacionada com a percepção (imagem vs. baseline). A **Tabela 2** apresenta as regiões que demonstraram um efeito principal significativo da emoção e as regiões que demonstraram interações entre emoção x condição. Tal como esperado, uma das regiões onde o efeito principal da emoção se verificou foi a Amígdala (**Figura 4-A**). Este achado é consistente com evidência de que a amígdala é sensível ao processamento das emoções independentemente das manipulações da

atenção (e.g., Winston et al., 2003; Dolan, 2002; Critchley, 2009; Vuilleumier & Huang, 2009). A IA também apresentou um efeito principal para a emoção, mas adicionalmente demonstrou uma interação emoção x condição de percepção uma vez que os efeitos da emoção eram maiores durante a PI do que durante a PE ($SVC_{FDR} p < 0.064$; $k=12$) com um valor-Z razoavelmente grande no cluster: $Z_{scores} > 3.18$.) (ver **Figura 4-B**). Esta interação é consistente com evidência de que a PI aumenta a contribuição da AI para o processamento emocional (e.g., Critchley et al., 2002; Lane et al., 1997; Pollatos et al., 2007; Zaki et al., 2012; Critchley et al., 2004; Phan et al., 2004; Satpute et al., 2013). Inesperadamente, o dACC apareceu apenas para o efeito principal de emoção, mas não demonstrou uma interação significativa entre a emoção e a condição de percepção. Finalmente, nenhuma região cerebral demonstrou efeitos de emoção maiores para a PE do que para a PI.

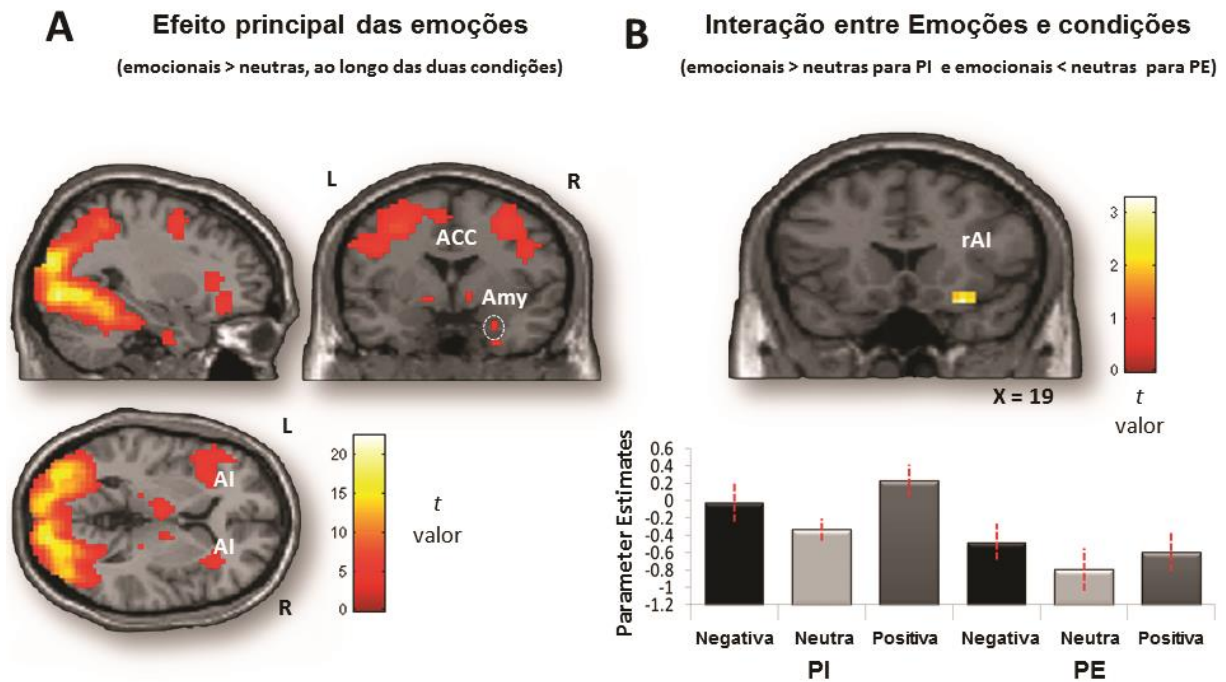


Figura 4 | Efeito principal das emoções e Interação Emoção x condição de percepção. (A) Atividade relacionada com o efeito principal das emoções. (B) A atividade no *cluster* AI-IFG do hemisfério direito demonstra um efeito emocional maior para a condição de PI do que para a condição de PE. A média de cada participante para os parâmetros estimados com todos os vóxeis na região AI-IFC são apresentados para cada condição da tarefa.

Tabela 2 | Atividade relacionada com a percepção. Efeitos principais da Emoção e interação Emoção x Condição de Percepção.

Regiões	Hem	BA	MNI xyz coords			t	vóxels
Efeito Principal das Emoções							
Amígdala	D	--	26	0	-27	3.7	38
AI ROI	E	--	-30	26	8	6.17	92
	E	13	-41	19	0	5.83	
	D	47	34	26	4	5.26	39
dACC ROI	E	--	-8	19	46	8.27	15
	D	32	11	19	46	5.01	11
Giro frontal inferior	D	47	30	34	-11	5.78	129
	D	47	34	26	4	5.26	
	D	--	45	8	30	8.77	450
	D	--	45	30	23	8.53	
	D	--	34	0	49	6.29	
Giro occipital inferior						22.4	
	E	--	-23	-86	-4	9	6564
						22.4	
	D	--	23	-86	-4	2	
						18.1	
	D	--	26	-86	23	9	
Interação entre Emotion x Condição de Percepção							
<i>Efeitos das emoções durante PI em comparação com PE</i>							
AI	D		30	19	-19	3.27	12
<i>Efeitos das emoções durante PE em comparação</i>							
No regions							

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas até 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros. Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: BA, *Brodmann area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

3.4.2.2. Atividade relacionada com a memória de codificação (ou SMEs)

Efeitos da emoção nos SMEs (subsequente recordar vs. esquecer). As regiões que demonstraram efeitos para a emoção estão listadas na **Tabela 3**, e as regiões que demonstraram interações entre a emoção e a condição de percepção, na **Tabela 4**. Realizámos análises de SME nos efeitos principais; uma análise utilizou um regressor paramétrico, que identificou atividade de codificação que previa aumentos graduais

desde de as respostas de omissão (misses), de baixa confiança (LCH) até às respostas de acertos (hits) de alta confiança (HCHs), enquanto que a outra análise focou-se essencialmente na diferença entre as respostas de acerto de alta confiança (HCHs) vs. Omissões (misses), assumindo estes últimos serem primordialmente guiados pela recuperação de memórias vividas ou com elevado nível de detalhe (recollection) (Yonelinas, 2001; Kim & Cabeza, 2009). A análise linear de SME identificou as regiões do frontal inferior e do ventral parietal (BA39), enquanto que a análise dos SME relacionados com os HCHs vs. Omissões (misses) identificou a amígdala. Estes resultados são consistentes com a literatura de fMRI na memória emocional, onde estas regiões estão muitas vezes associadas a SMEs para estímulos emocionais (Murty et al., 2010). O facto de que a amígdala somente ser detetada na análise da memória subsequente com HCHs também está em linha com estudos que demonstram que os efeitos da emoção na memória são guiados pela *recollection* e não pela familiaridade (um reconhecimento com menos capacidade de discriminar detalhes dos eventos experienciados) (Ochsner, 2000; Sharot et al., 2004; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2005; Dew et al., 2014).

Tabela 3 | Atividade relacionada com memória: Efeito Principal da Emoção.

Regiões	Hem	BA	MNI xyz coords		t	Voxels
Regressor linear da SME (HCHs>LCHs>misses)						
Giro frontal inferior	D	46	53	30	23	4.23
	D	45	56	30	8	3.46
	D	44	45	8	30	3.57
	D	--	53	19	27	2.67
			-			
Lobo parietal inferior	E	39	49	-64	8	3.48
				-		
	E	39	53	-75	15	3.09
Regressor relacionado com a Recollection da SME (HCH > misses)						
Amígdala	D		19	0	-23	4.86
	D		8	0	-19	3.42
	D		8	-15	-19	3.33

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas até 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros. Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: BA, *Brodman area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

O estudo das interações entre emoção e condição de percepção (**Tabela 4**), demonstrou que todas as regiões que foram identificadas nesta interação apresentavam efeitos maiores da emoção para a condição de PI do que para a condição de PE, sem que nenhuma região demonstrasse o padrão oposto. Tanto na AI como no dACC, as ROIs (ver **Figura 5-A e B**) apresentaram efeitos significativos para a emoção nos SME durante a PI, mas não durante a PE. Dentro da ROI do dACC, a correção para comparações múltiplas (SVC_{FDR} , $p < 0.05$; limiar de extensão para 10 véxeis) foi implementada para os valores que sobreviveram a correção para o limiar aplicado a cérebro-completo de $p < 0.005$ (**Figura 5-B**). Para a análise de cérebro-completo, foram encontrados valores mais elevados da emoção nos SMEs durante a PI do que na PE, em especial no frontal dorsal/dorsal medial direito, na substância nigra, no núcleo estriado, e no parietal-temporal posterior. Em suma, confirmando a nossa previsão, demonstrámos pela primeira vez que as estruturas cerebrais centrais da *Saliency Network* (a AI e o dACC) contribuem para a formação da memória

emocional quando a percepção é dirigida para o conhecimento emocional usado pelos participantes para classificar a experiência emocional no momento presente (em termos de intensidade), mas não quando é dirigida externamente para as propriedades externas ao conteúdo emocional dos estímulos.

Efeitos da subsequente memória: Interação entre Emoções x Condições

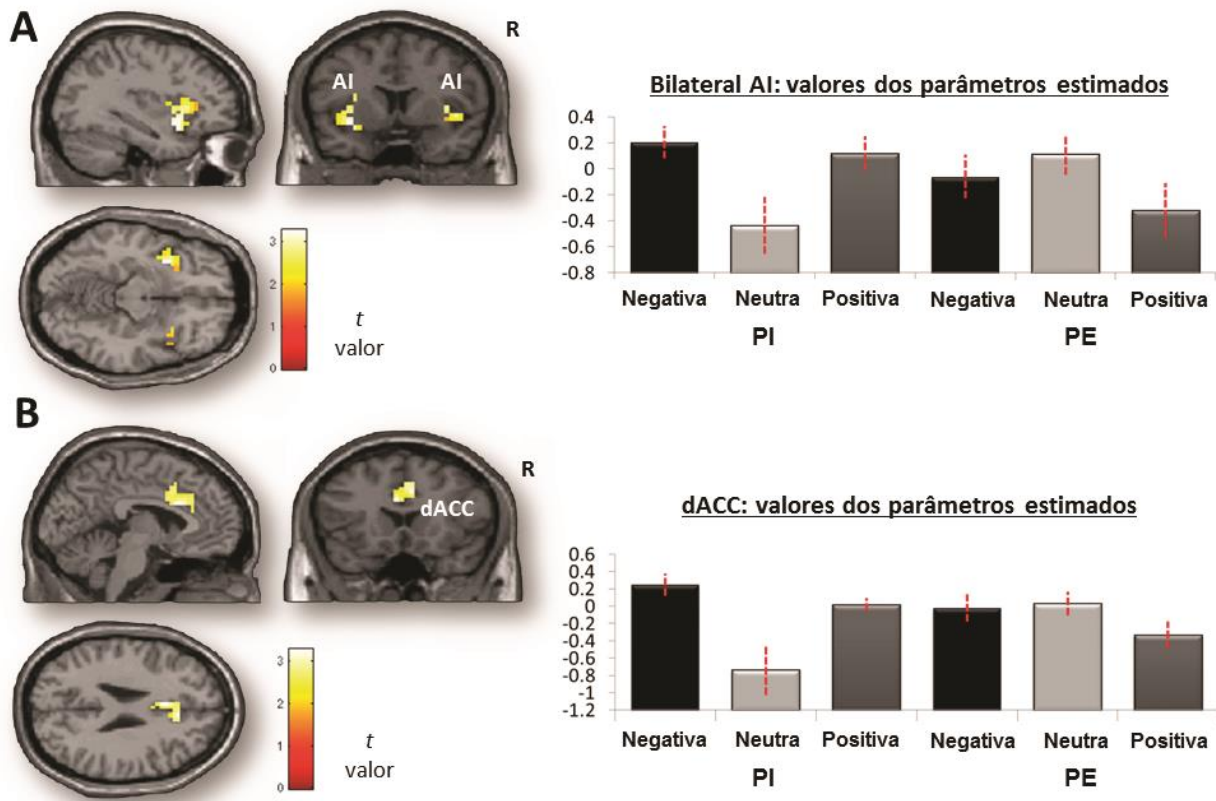


Figura 5 | Regiões de interesse (ROI's) para a memória relacionada com a interação entre emoção x condição de percepção. A média de cada participante para os parâmetros estimados com todos os vóxeis na ROI de cada participante, são apresentados em cada condição. As regiões da **(A)** Ínsula Bilateral Anterior (AI) e do **(B)** Dorsal Anterior Cingulate (dACC) apresentaram efeitos para a memória emocional de codificação (ou SMEs) na condição de PI e não na condição PE. Ver Tabela 4 para descrição das coordenadas. As barras representam o erro médio.

Tabela 4 | Atividade relacionada com memória: Interação entre Emoções e condição de Percepção.

Regiões	Hem	BA	MNI xyz cords			t	voxels	
<i>Efeitos da memória emocional durante PI em comparação com PE</i>								
AI ROI	L	13	-34	8	-11	3.61	85	
	L	13	-34	15	0	3.29		
	L	--	-30	23	8	3.02		
	R	13	38	15	0	3.24		82
	R	13	45	8	-4	3.21		
	R	13	34	15	-11	2.73		
dACC ROI	L	24	-4	19	27	2.9	102	
	R	32	4	30	30	2.74		
	R	32	8	19	34	2.73		
Córtex frontal dorsal-dorsomedial	R	9	41	30	38	3.83	37	
	R	9	49	4	34	3.64		164
	R	8	19	19	49	3.56		
	R	6	15	8	65	3.42		
Substancia Nigra	R	SN	8	-11	-15	3.7	55	
	L	--	-15	-11	-4	3.05		
	L	--	-8	-4	-11	2.86		
Estriado	R	Put	30	-19	-4	4.06	36	
	R		38	-11	-15	2.91		
	R	--	15	11	4	3.21	37	
	R	--	15	0	4	2.92		
	R	Put	15	11	-8	2.73		
Inferior Parietal Lobule	R		30	-49	61	3.55	90	
Superior Temporal Gyrus	R		60	-53	15	3.36	25	
	R		53	-49	15	3.29		
<i>Efeitos da memória emocional durante PE em comparação com PI</i>								
No regions								

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas até 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros. Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: BA, *Brodman area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito; SN, Substancia Nigra; Put, Putâmen.

3.4.2.3 Conetividade Funcional: interação psicofisiológica

Conetividade funcional da amígdala. Por último, realizámos a análise de PPI para investigar os efeitos da emoção na conetividade da amígdala na memória. Com o *seed* (semente) utilizámos a amígdala que tinha sido anteriormente demonstrada como tendo um efeito principal para a emoção nos SME (ver **Tabela 3**). Dentro da *seed* da amígdala, extraímos o curso temporal para os vóxeis que demonstraram algum tipo de efeito num teste omnibus F com $p < .05$. O facto de que esta região demonstrou padrões de ativação semelhantes durante a PI e a PE previne a confusão entre as diferenças na conetividade da *seed* e as diferenças relacionadas com a atividade da *seed*. Efeitos de atividade foram encontrados em SMEs relacionados com a *recollection* (ver **Tabela 3**), utilizámos o mesmo contraste na análise PPI (HCH vs. misses). Tal como ilustrado na **Figura 6-A**, encontrámos uma interação significativa entre emoção e condição de perceção no dACC, onde a conetividade da amígdala relacionada com SMEs era mais forte para imagens emocionais (vs. Neutras) na PI mas não na PE. Nenhuma outra região sobreviveu ao limiar de cérebro-inteiro. Inesperadamente, não encontrámos diferenças na conetividade da amígdala na AI. Com um limiar de significância mais liberal, de $p > 0.05$ não corrigido, encontrámos o padrão inverso de conetividade da amígdala com o giro parahipocampal, onde a conetividade relacionada com SMEs e a amígdala direita era mais forte para imagens emocionais do que para imagens neutras na PE, mas não na PI (ver **Figura 6-B**). Apesar do efeito do giro parahipocampal ser fraco, ele é consistente com o papel importante das interações amígdala-MTL na previsão de um efeito de aumento na formação da memória devido a emoção (LaBar & Cabeza, 2006). Em suma, os resultados de PPI, demonstraram que durante a PI mas não durante a PE, os efeitos da emoção na codificação ou memória subsequente resultam da interação da amígdala com o dACC.

Conetividade eficaz modulada pela correcta subsequente memória :
efeito de interação entre Emoções e Condições

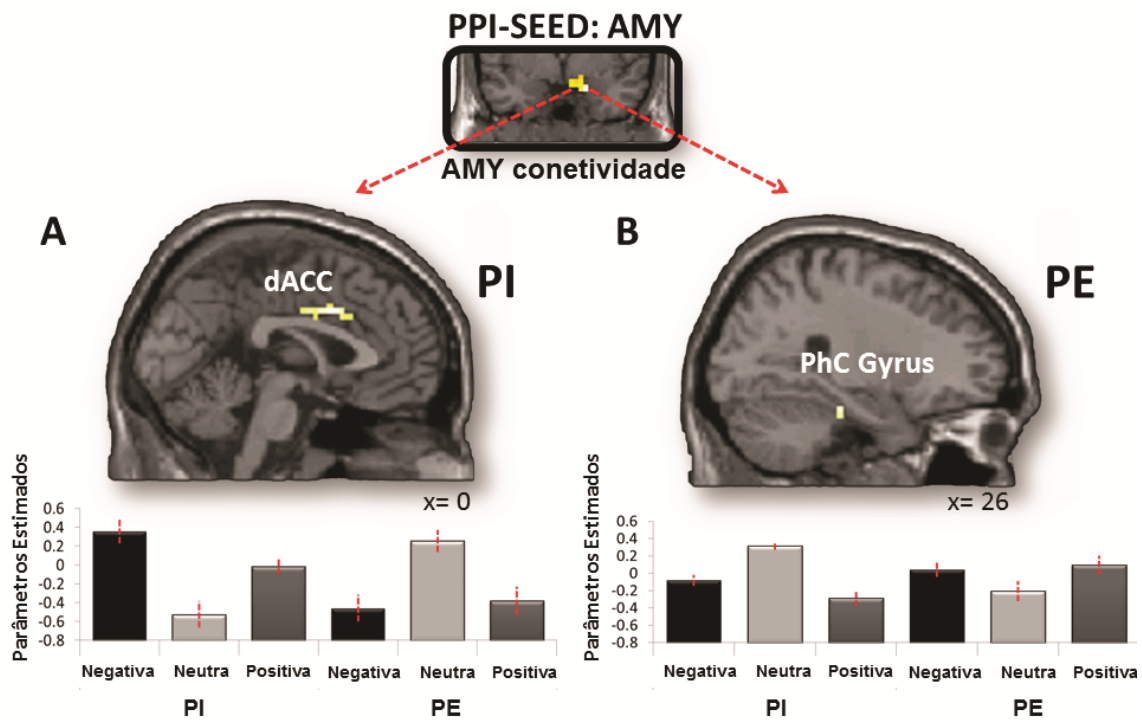


Figura 6 | Conetividade modulada pelo sucesso da memória subsequente (acertos com altos níveis de confiança > omissões (misses) para Emoção x Condição interação). A amígdala do hemisfério direito, região de interesse utilizada como seed para as análises de PPI extraída do efeito de interação de emoção x memória com alta confiança de reconhecimento. Dentro da região seed, extraímos o curso de tempo representativo para os vóxeis que demonstraram um efeito no teste de omnibus F-test at $p < .05$. **(A)** região do dACC cuja conetividade com a amígdala interage com a emoção e condição, que demonstram interações mais fortes para os memória emocional subsequente na condição PI (quando comparados com a condição PE) com uma ativação global máxima nas coordenadas $[x,y,z: 0, 8,34]$, $t_{value} = 3.39$, com 38 vóxeis contíguos. Os parâmetros médios são apresentados para cada condição. **(B)** Giro parahipocampal (localizado em $x = 26, y = -26, z = -23$), cuja interação com a amígdala prediz a a memória subsequente de imagens emocionais para a PE mais do que para a PI. Os efeitos de interação de interesse foram examinados utilizando o limiar de cérebro-inteiro apresentado nos métodos.

3.5 Discussão

Nos estudos de fMRI de percepção emocional, a PE tipicamente enfatiza o papel da amígdala, enquanto a PI, que envolve a interação entre o processamento cognitivo e emocional, e portanto elícita esquemas emocionais, tipicamente envolve processos suportados pelas regiões da *Saliency Network*, tais como a AI e o dACC. No presente estudo, investigámos se uma dissociação semelhante poderia ser encontrada para a codificação da memória emocional. Este estudo revelou três achados principais. Primeiro, em linha com a literatura existente (LeDoux, 2012; Phelps & LeDoux, 2005; Vuilleumier & Huang, 2009; Tamietto & de Gelder, 2010), a amígdala demonstrou efeitos significativos para a emoção na atividade relacionada com a percepção durante condições da PI e da PE, enquanto que a AI apenas surgiu durante a PI mas não na PE. Segundo, e pela primeira vez, demonstrámos uma dissociação semelhante no domínio da memória: enquanto que a amígdala apresentou efeitos de emoção na memória subsequente tanto na PI como na PE, a AI e o dACC apresentaram estes efeitos unicamente durante a PI. Finalmente, a análise da conectividade funcional demonstrou que aumentando o efeito da emoção na formação da memória era seletivamente mediado pela interação entre a amígdala e o dACC – uma relação que era específica do PI. Estes três resultados são discutidos separadamente nas secções em baixo.

3.5.1 Atividade relacionada com a percepção

A dissociação encontrada entre a amígdala direita, onde os efeitos da emoção eram independentes da percepção/orientação atencional, e a AI, onde os efeitos da emoção eram maiores para a PI do que para a PE, é em geral consistente com a literatura anterior relativa as funções destas regiões. Estudos da percepção emocional através de neuroimagem funcional demonstraram que a amígdala segue o *arousal* (excitação) independentemente da percepção/orientação atencional, atenção voluntária, e até *awareness*-consciente (e.g., Winston et al., 2003). Em contraste, existe evidência indicativa de que as contribuições da AI para o processamento emocional dependem do aumento dos estados de consciência da experiência de

arousal ou estados emocionais internos intensos (e.g., Critchley et al., 2004, 2002; Phan et al., 2004). Esta característica da AI é consistente com as contribuições da AI para o acesso consciente (*awareness*) das respostas viscerais, que permite um substrato para os sentimentos subjetivos (Craig, 2009a). Por exemplo, a atividade da AI do hemisfério direito tem sido associada à percepção interoceptiva dos batimentos cardíacos (Zaki et al., 2012; Harrison et al., 2010).

Inesperadamente, não encontramos maior atividade no dACC para a PI do que para a PE, apesar de esta região ser um componente da *Saliency Network* que esta associada ao processamento interoceptivo da emoção (e.g., Critchley et al., 2004; Pollatos et al., 2007; Zaki et al., 2012). No nosso estudo, o dACC demonstrou um efeito significativo da emoção, mas não uma interação significativa entre a emoção e a percepção/orientação atencional (ver **Table 2**). Apesar de termos previsto uma interação, existe evidência na literatura de que algumas sub-regiões do dACC podem responder de forma semelhante a PI e a PE. Por exemplo, uma meta-análise de condicionamento automático de medo e avaliação consciente de ameaça, que poderiam ser classificados respetivamente como PE e PI, encontrou sobreposição da atividade dentro do dACC (Mechias et al., 2010). De qualquer forma, é claro que é necessário realizar mais estudos para distinguir as sub-regiões do dACC que são sensíveis ou não à manipulação do PI vs. PE.

3.5.2 Atividade relacionada com a memória

O principal resultado deste estudo é o facto de que as diferenças entre a amígdala e as estruturas cerebrais centrais na caracterização da *Saliency Network* previamente reportadas no domínio da percepção emocional ocorrem, também, no domínio da memória emocional. Assim, enquanto que a amígdala demonstrou efeitos de emoção na memória subsequente durante ambas as direções da percepção (PI e PE), a AI e o dACC demonstraram ser importante exclusivamente para a PI. É de notar que em adição a AI e ao dACC, outros componentes da *Saliency Network* tais como a substância nigra (SN) e o estriado ventral (Seeley et al., 2007) também demonstraram o mesmo efeito. Um pequeno número de trabalhos anteriores de memória emocional encontraram ativações da AI e do dACC em condições que poderiam ser interpretadas

como PI (Canli et al., 2002; ver também: Canli et al., 1999; Qin et al., 2012; Waringa & Kensinger, 2012). No entanto, o presente estudo fornece a primeira evidência clara de que as contribuições da AI e do dACC para a memória emocional ocorrem durante a PI mas não durante a PE e são dissociáveis do padrão apresentado pela amígdala.

A presente ligação funcional entre a IA e o dACC a formação da memória emocional é consistente com evidência de animais demonstrando que, além do processamento de sinais interoceptivos, a AI e o dACC são mediadores da consolidação das associações afetivas. Por exemplo, um estudo demonstrou que imediatamente a seguir a uma tarefa de evitamento inibitório, injeção de agonistas dos recetores glucocorticoides na AI aumentava a memória posterior para associações aversivas (Fornari et al., 2012; Miranda et al., 2008). Um estudo relacionado, demonstrou que a administração de agonistas dos recetores β -adrenérgicos na AI reduziu a memória relacionada com contextos ambientais aversivos (Miranda et al., 2011), enquanto que um estudo diferente demonstrou que a estimulação inibitória do dACC em primatas prevenia a recuperação espontânea de memórias aversivas (Klavir et al., 2012). Além disso, a amígdala, a AI, e o córtex pré-límbico córtex (ao região análoga ao dACC em roedores, Milad & Quirk, 2012) estão sincronizados durante a aprendizagem aversiva em roedores, demonstrando aumentos na atividade que correspondem a frequência de disparo na amígdala basolateral (BLA) (Uematsu et al., 2014). No seu conjunto, a pesquisa extensiva realizada em animais demonstra que a *Saliency Network* é um substrato importante para processos mais básicos de memória relacionados com o *arousal*. Em humanos, os presentes resultados indicam que estas regiões podem ter um papel relacionado, mas distinto, no processamento e integração de marcadores somáticos/autonómicos em representações a longo prazo de eventos individuais.

3.5.3 Conetividade da amígdala relacionada com a memória

Por último, o nosso terceiro resultado foi demonstrado que um efeito potenciador da emoção na formação da memória durante a PI estava associado a um aumento da conetividade entre a amígdala e o dACC. A conetividade entre a amígdala e outras regiões tem um papel importante na aprendizagem e memória emocionais (Hermans

et al., 2014). Por exemplo, um estudo recente de fMRI de condicionamento clássico demonstrou que as interações amígdala-dACC são previsores da consolidação de associações de medo adquiridas (Feng et al., 2013). Além disso, estudos de condicionamento em roedores demonstraram que a conectividade entre a amígdala e o córtex pré-límbico tem um papel importante no medo por associação ou na formação de memória aversiva (Burgos-Robles et al., 2009; Uematsu et al., 2014; Tan et al., 2011, 2010; ver também para primatas: Klavir et al., 2013; Livneh & Paz, 2012). No entanto, é difícil em humanos, e impossível em roedores, determinar até que ponto a PI está envolvida nestes paradigmas de condicionamento. Dentro do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a demonstrar que a conectividade da amígdala com o dACC contribui para a formação da memória emocional em condições de PI mas não de PE.

Em contraste, com um limiar mais permissivo, verificámos que a conectividade da amígdala com o giro parahipocampal contribuía para a memória emocional em condições de PE. A importância da conectividade da amígdala com o giro parahipocampal e outras regiões do MTL para a memória emocional tem sido demonstrada em muitos estudos de fMRI que analisam condições que envolvem PE (Dolcos et al., 2004; Kensinger & Corkin, 2004; Kilpatrick & Cahill, 2003; Richardson et al., 2004). No entanto, estes estudos não compararam diretamente as condições de PE e PI, e portanto, não poderiam identificar a PE como um importante fator nas interações da amígdala-MTL para a formação da memória.

Conclusão

O presente estudo explorou o papel da percepção/orientação da atenção aos estados internos corporais durante a experiência emocional na codificação da memória, que envolve conhecimento emocional preexistente – esquemas emocionais. Verificámos que a AI era recrutada preferencialmente para a percepção emocional durante a PI, quando comparada com a PE. Criticamente, ambas as regiões AI e dACC, componentes fundamentais da *Saliency Network* (em conjunto com outras

regiões desta rede), estavam envolvidas na codificação da memória subsequente em condições PI. Em contraste, a memória subsequente durante condições PE estava associada ao giro parahipocampal. Por último, enquanto a amígdala estava envolvida na memória emocional em ambas as condições, as análises de PPI revelaram que a formação de memórias particularmente fortes durante a PI estava associada a conectividade seletiva entre a amígdala e o dACC, enquanto que a conectividade entre a amígdala-MTL foi observada durante condições de codificação de PE. Estes resultados fornecem evidência adicional de que a percepção/orientação atencional influencia largamente o processamento emocional, e acima de tudo, sugerem que mecanismos parcialmente distintos da formação da memória podem acompanhar o acesso ao conhecimento preexistente das respostas interna afetiva (PI). À medida que este campo do conhecimento se desenvolver será necessário considerar fatores tais como a variação individual na responsividade emocional (traços de maior ou menos capacidade de acesso às respostas emocionais, resposta somática, etc.) para obter um cenário mais completo da relação entre percepção interoceptiva e a memória.

Capítulo 4

Estudo II Conhecimento emocional preexistente e a sua influência na recuperação de novas associações

3.1 Introdução

Os esquemas são a forma como a memória a longo prazo se estrutura e são compostos por um conjunto amplo e inespecífico de conhecimento associado (Bartlett, 1932; Rumelhart & Ortony, 1976; Rumelhart, 1980; Taylor & Crocker, 1981). Mais precisamente, o pressuposto básico de esquema emerge do princípio de que cada pessoa é constituída por estruturas do conhecimento preexistente, que resultam sobretudo da história ontogenética do ser humano (e.g., Izard, 2007). Assim, os esquemas, constituem o modelo interno presente em cada momento que organiza e permite à pessoa perceber e/ou interpretar a realidade (Wegner & Wheatley, 1999; Neisser, 1976).

As teorias clássicas dos esquemas postulam que os mesmos estão em constante desenvolvimento e complexificação (Bartlett, 1932; Piaget, 1952; (Head & Holmes, 1911) influenciando, seletivamente, a aquisição de novas informações oriundas do meio. Estes pressupostos são consistentes com demonstração de estudos comportamentais e de neuroimagem em humanos que sugerem que os esquemas preexistentes influenciam não só a formação (Van Kesteren et al., 2013; Tse et al., 2007) como também a recuperação de memórias (Anderson, 1984; Bartlett, 1932; Carmichael, Walter, & Hogan, 1932; Craik & Lockhart, 1972; Posner & Keele, 1968). Estudos imagiológicos em humanos (Kroes & Fernández, 2012; van Kesteren, Ruiters, Fernández, & Henson, 2012, van Kesteren, Rijpkema, Ruiters, & Fernández, 2010; van Kesteren et al., 2013; van Kesteren, Ruiters, Fernández, & Henson, 2012; McKenzie, Robinson, Herrera, Churchill, & Eichenbaum, 2013; Warren, Jones, Duff, & Tranel, 2014) sugerem que novas

informações congruentes com esquemas preexistentes são melhor lembradas, sendo mediadas por respostas hemodinâmicas localizadas na parte ventral do medial PFC e áreas posteriores do cérebro (e.g., van Kesteren et al., 2010). No entanto, estudos dos esquemas em não-humanos sugerem que a influência dos esquemas preexistentes na integração de nova informação é dependente do ACC (Tse et al., 2007, 2011; Wang et al., 2012; ver também: Frankland & Bontempi, 2005), que é a região considerada como homóloga ao MCC em humanos.

Criticamente, os esquemas preexistentes usados nos estudos em humanos e não-humanos são substancialmente diferentes. A maioria dos estudos em humanos testam a congruência versus incongruência de novos estímulos com o conhecimento preexistente independentemente da relevância emocional. Portanto, testam o efeito de esquemas preexistentes relativos a estruturas de conhecimento do tipo semântico e/ou conhecimento acadêmico (e.g., van Kesteren et al., 2010). No entanto, os estudos aplicados a animais analisam o efeito de esquemas preexistentes com relevância biológica (associados com o *reward*) na assimilação de novas associações (e.g., Wang et al., 2012). A diferença essencial no caso dos estudos em animais, é que os esquemas preexistentes são construídos por associação de estímulos (cheiro-localização do cheiro) seguidos da apresentação de reforços positivos (incentivo positivo com relevância biológica para o organismo). Como tal, é possível que a ativação da região homóloga ao MCC encontrada nos estudos realizados em animais durante a recuperação de esquemas preexistentes se relacione com a presença de *reward* ou conhecimento preexistente baseado em *reward* durante a aprendizagem de novas associações (Tse et al., 2011; Wang et al., 2012). Por sua vez, em humanos, tem vindo a ser demonstrado uma forte sobreposição entre a experiência de *reward* e o processamento de informação pessoalmente relevante (personal relevance) (e.g., Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009) ao nível de networks neuronais, sugerindo que processar informação pessoalmente relevante elícita uma experiência de *reward*.

3.2 Objetivos e hipóteses

Neste estudo colocámos a hipótese de que o MCC participa na assimilação de novas associações quando os esquemas preexistentes foram construídos por associação de estímulos com outros estímulos, que de alguma forma são associados com o reward. Para testar esta hipótese, no presente estudo analisámos a resposta hemodinâmica do cérebro de participantes enquanto avaliavam conhecimento preexistente pessoalmente relevante e não-relevante, e a sua influência na recuperação de associações entre esses tipos conhecimentos e nova informação. Os participantes realizaram duas tarefas diferentes: 1) fase de codificação e 2) fase de recuperação. Durante a fase de codificação de informação os participantes foram instruídos a avaliar o grau de concordância (relevância pessoal) de uma frase referente a crenças (estímulo verbal) na presença de um outro estímulo neutro (face neutra). De seguida, na fase de recuperação, os participantes efetuaram um teste de memória associativa entre as frases e as faces.

3.3 Metodologia

3.3.1 Participantes

O presente estudo foi aplicado a uma amostra de vinte e oito adultos jovens. Todos os participantes eram saudáveis, destros, falantes nativos de inglês americano, apresentando ausência de história de episódios neurológicos e psiquiátricos. Oito participantes foram excluídos da amostra para subseqüentes análises. Seis dos participantes foram excluídos devido a problemas no desempenho nas tarefas comportamentais, apresentando um elevado e inaceitável número de respostas (i.e., 'não sei') e outros dois devido ao aumento do ruído das imagens de ressonância demonstrando elevado movimento da cabeça. No total, as análises foram realizadas com uma amostra de 20 participantes, sendo 11 do género feminino e nove do género masculino (Média de idade = 22.9 anos, DP = 3.68 anos; anos de ensino 15.6 anos, DP = 1.73 anos). Cada elemento da amostra assinou o consentimento informado incluído no protocolo aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Duke (ver Protocolo em material suplementar apresentando no Anexo II).

3.3.2 Material

Os estímulos para o presente estudo consistiram em 180 pares de faces (imagens visuais) e frases afirmativas referentes a crenças (frases escritas). As imagens das faces eram constituídas pelas seguintes características: 1) faces individuais, 2) com expressão neutra, 3) não-familiares, 4) de ambos os géneros (i.e., faces de homens e faces de mulheres) e 4) de faixa etária diversificada (i.e., desde jovens adultos a idosos). As imagens das faces foram obtidas a partir de um banco de dados online (<http://agingmind.utdallas.edu/facedb/view/neutral-faces>). Todas as imagens de faces foram apresentadas em cor sobre um fundo preto. As frases afirmativas referentes a crenças, foram compostas por um número de palavras entre 4 a 14 ($M = 9.05$, $DP = 1.84$) e por um número caracteres entre 32 a 89 ($M = 58.89$, $DP = 10.79$), consistindo numa variedade de crenças relativamente a um amplo espectro de contextos de índole sócio-político-económico (e.g., aborto , pena de morte, imigração, bem-estar, impostos, questões políticas, etc.). A lista das afirmações para o presente estudo podem ser encontradas no material suplementar no Anexo I. As frases afirmativas referentes a crenças foram coletadas de dois modos diferentes: 1) extração e modificação de frases afirmativas usadas em estudos anteriores de neuroimagem (e.g., Zamboni et al., 2009) ou 2) criadas no laboratório para efeitos do presente estudo. Metade das frases afirmativas apresentaram um ponto de vista (90 frases) e a outra metade apresentaram o ponto de vista oposto (90 frases) (e.g., frase 1. 'Penso que os gays e as lésbicas devem ter direito legal ao casamento'; frase 2. 'Acredito que o casamento é uma união sagrada entre homem e mulher'). Este procedimento foi adotado de modo a manter a consistência interna e aumentar a probabilidade de obter um número suficiente de estímulos para examinar atividade cerebral. Todas as afirmações foram apresentadas em texto branco sobre um fundo preto.

3.3.3 Procedimentos

O desenho experimental foi construído e apresentado aos participantes dentro do *scanner* usando o E-prime software, versão 2.0 (<http://www.pstnet.com/eprime.cfm>), de modo a controlar os tempos do desenho experimental pré-definidos, assim como

registar as respostas dos sujeitos. O desenho experimental foi constituído por doze sessões (runs) funcionais alternados entre a fase de codificação e a fase de recuperação (ver desenho experimental na **Figura 7**). O intervalo de tempo entre ~5-6 minutos para cada sessão, em ambas as fases do estudo, foi cuidadosamente seleccionado como um período de tempo ótimo; de modo a evitar distorções da resposta BOLD (períodos de tempo demasiado curtos) e/ou o efeito de fadiga nos participantes (períodos de tempo demasiado longos) (e.g., Murphy et al., 2007). Antes de entrar na sala do *scanner*, os participantes foram introduzidos com uma sessão de prática do paradigma experimental de modo a que os participantes familiarizassem com as instruções das tarefas e condições experimentais. As sessões de prática foram constituídas por estímulos diferentes daqueles apresentados durante o *scanner*.

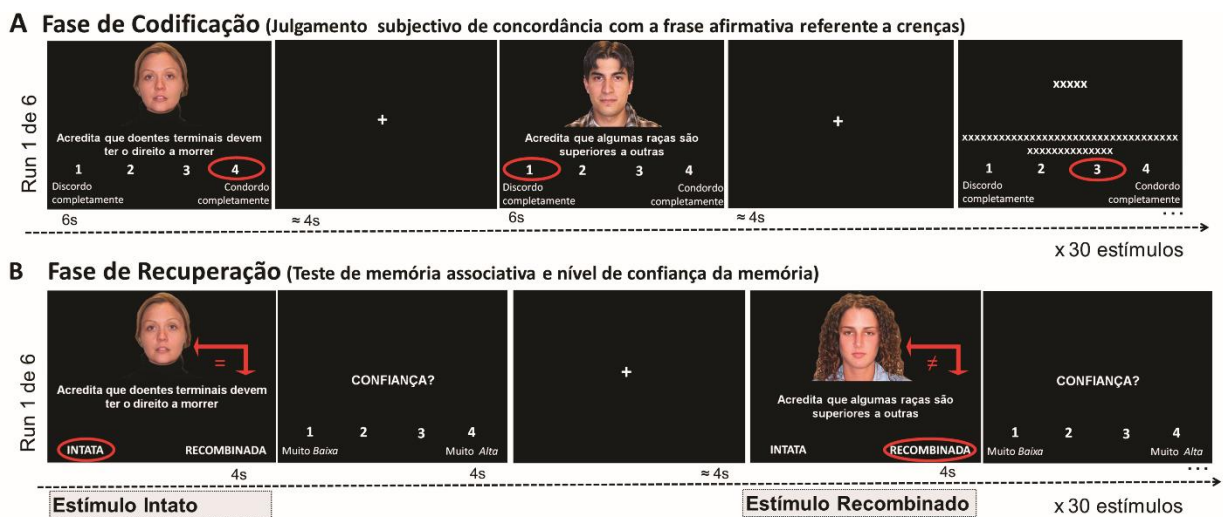


Figura 7 | Desenho experimental estudo II.

Durante a fase de codificação (**Figura 7-A**), em cada uma das 6 sessões (com duração de 5m cada), foram apresentados 30 estímulos, constituídos por pares de faces e frases. Cada estímulo foi apresentado durante 6 segundos e separados entre si por um período de tempo médio de 4 segundos (entre 2 a 6 segundos, *jitter fixation period*). Para cada estímulo os participantes foram instruídos a classificar o nível de concordância, com base nas suas crenças pessoais, numa escala de 4 valores (de 1- 'discordo completamente' a 4- 'concordo completamente'). Os participantes foram,

também, instruídos a escolher uma outra opção apresentada no slide designada de 'não sei', se os mesmos consideraram não ter conhecimento ou opinião acerca do assunto em questão. Todas as respostas do tipo 'não sei', foram posteriormente excluídas de todas as análises.

Durante a tarefa de memória associativa (ver **Figura 7-B**), os participantes foram expostos a estímulos, visualizando 2/3 (20 estímulos) dos estímulos previamente exibidos na fase de codificação que mantinham a associação entre face e frase apresentada anteriormente (intatos) e 1/3 (10 estímulos) dos estímulos onde a associação anteriormente apresentada entre face e frase foi alterada (recombinados). Estes últimos foram criados para emergirem na condição de distratores, uma condição necessária para avaliar a performance da memória dos participantes. Nesta tarefa de memória associativa, os participantes foram instruídos a responder se a imagem apresentada estava 'intata' (ou seja, mantêm a mesma face e frase associadas apresentada na fase de codificação) ou responder 'recombinada' (ou seja, se face ou a frase foram alteradas e não apresentam mais a associação observada anteriormente). Imediatamente seguido da apresentação da imagem, e respetiva resposta 'intata'/recombinada', cada participante foi instruído a registar a confiança da sua resposta, ou seja, julgar a confiança de sua memória, numa escala de 4-valores: de 1-'muito baixa' a 4- 'muito alta'.

Cada estímulo para julgar 'intata' vs 'recombinada' foi apresentado durante 4 segundos, seguido de um trial com mais 4 segundos de tempo para classificar a confiança de memória. Cada estímulo para a tarefa de memória associativa, incluindo o julgamento de 'intata' vs 'recombinada' e a confiança de memória, foram separados entre si por um período de tempo médio de 4 segundos (entre 2 a 6 segundos, *jitter fixation period*).

As sessões correspondentes à tarefa de memória associativa foram sempre apresentadas após as sessões de codificação, sendo que a ordem das sessões foram contrabalançadas ao longo dos participantes de modo a evitar outros efeitos, e a ordem de apresentação dos estímulos dentro das sessões foi aleatória.

3.3.4. Análises comportamentais: Medidas utilizadas

O interesse primordial do presente estudo era determinar a influência do conhecimento preexistente, especificamente ao nível da relevância pessoal (através de crenças, discriminando as suas preferências), no processo de memória de recuperação associativa.

As respostas dos julgamentos de concordância, recolhidas durante a fase de codificação, permitiram classificar os estímulos ao nível da relevância da crença e intensidade da crença, sendo analisadas para este efeito, de duas formas diferentes: (a) relevância da crença foi medida comparando a crença relevante (agrupando 3- 'concordo parcialmente' e 4- 'concordo completamente') vs crença não-relevante (agrupando 1- 'discordo completamente' e 2- 'discordo parcialmente'); (b) intensidade da crença foi medida comparando crença forte (agrupando 1- 'discordo completamente' e 4- 'concordo completamente') versus crença fraca (agrupando 2- 'discordo parcialmente' e 3- 'concordo parcialmente') (ver **Figura 8-A**).

Para analisar o desempenho dos participantes da tarefa de memória associativa, os diferentes tipos de estímulo (Intatos e Recombinados) e a resposta dada pelos participantes às imagens ('Intata' ou 'Recombinada') foram utilizadas para identificar 4 tipos de medidas, a saber: 1) Acertos (hits), 2) Falsos Alarmes (FA), 3) Omissões (misses), 4) rejeições corretas (CR) (ver **Figura 8-B**). Especificamente, um acerto foi identificado quando o estímulo intato (ou seja, a mesma associação entre face e frase apresentada na fase de codificação) apresentado ao participante foi classificado pelo mesmo como sendo uma imagem 'intata'. Por outro lado, um falso alarme foi identificado quando um estímulo recombinao (distrator, nova associação) apresentado ao participante foi classificado pelo mesmo como uma imagem 'intata'. As omissões, por sua vez, indicam que um estímulo intacto foi classificado pelo participante como uma imagem 'recombinada' e as rejeições corretas indicam que um estímulo recombinao foi classificado pelo participante como uma imagem 'recombinada'.

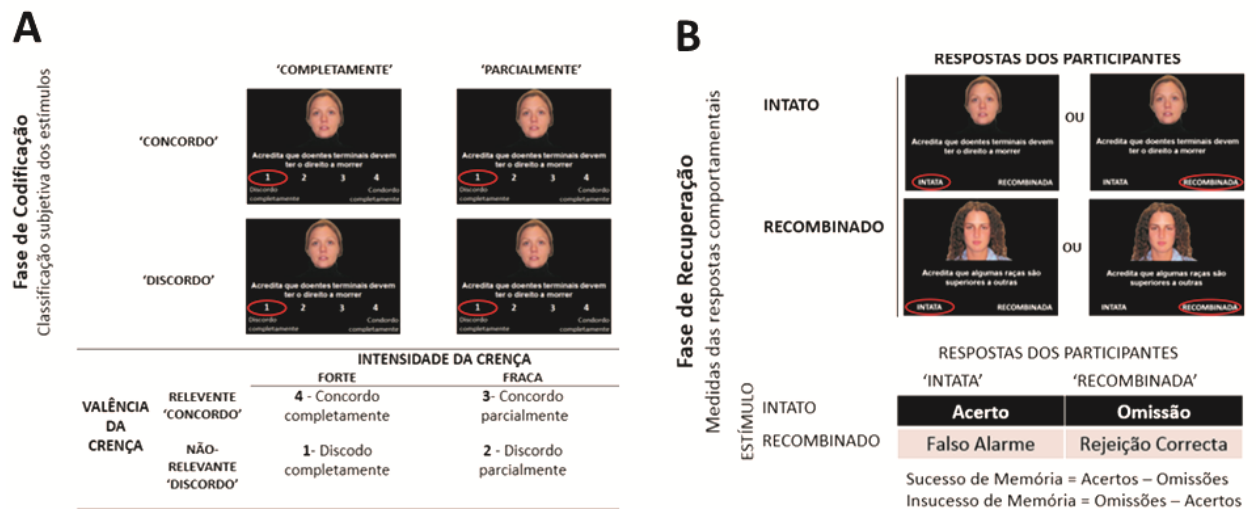


Figura 8 | Medidas de análise.

Para a análise da sensibilidade da memória, apenas foram consideradas as proporções dos Acertos e dos Falsos alarmes. Considerando os princípios da Teoria de Detecção de Sinal (do inglês *Signal Detection Theory*, SDT) (Macmillan & Creelman, 2004), e de modo a verificar com precisão a sensibilidade da memória (processos mnésicos) ou capacidade discriminatória dos participantes, foi calculado, como medida corrigida, o valor da sensibilidade conhecida como d-prime (d') que distingue o sinal (acertos) e o ruído (falsos alarmes), primeiramente transformando as proporções dos acertos e dos falsos alarmes em scores de z (z (acertos) e z(falsos alarmes)) usando a função inversa da distribuição normal cumulativa (função computável no Excel, NORMSINV), com a média de 0 e desvio padrão de 1; seguido da subtração das transformações das proporções (i.e., z (acertos) - z(falsos alarmes)). De notar que a proporção dos acertos e a proporção dos falsos alarmes foram calculadas adicionando 0.5 ao número de estímulos dos acertos e dos falsos alarmes, assim como, adicionando 1 ao número total dos itens intactos e recombinaados, de modo a evitar proporções de 100% ou 0% para as proporções dos Acertos e dos Falsos Alarmes, respetivamente (i.e., $(\# \text{ Acerta} + 0,5) / (\text{número total de itens intactos} + 1)$] e Falsos Alarmes = $(\# \text{ FA} + 0,5) / (\text{número total de itens recombinaados} + 1)$). Este procedimento é classicamente recomendado (Macmillan & Creelman, 2004), tendo sido utilizado em estudos anteriores (e.g., Quamme, Yonelinas, & Norman, 2007; Snodgrass & Corwin, 1988).

Usando as medidas anteriormente mencionadas foi possível examinar, ao nível comportamental o seguinte: 1) Proporções dos acertos e falsos alarmes independentes do nível de confiança da memória e tipo de estímulo ao nível da relevância das crenças e ou intensidade da crenças, de modo a identificar a performance dos participantes na tarefa de memória associativa; 2) Proporções dos acertos e falsos alarmes em função dos níveis de confiança da memória, independente do tipo de estímulo ao nível da relevância das crenças e intensidade das crenças, de modo a identificar a performance dos participantes para cada nível de confiança de memória e 3) Calcular a medida corrigida de sensibilidade de memória, em função da relevância e intensidade das crenças, de modo a verificar a validade de todos os tipos de estímulos na representação dos processos mnésicos.

Os efeitos de memória examinados para a atividade neuronal foram analisados para as respostas durante a média das sessões da tarefa de confiança de memória para os estímulos intatos, excluindo os estímulos recombinaados, usando as medidas dos acertos e das omissões. O foco de interesse na análise cerebral reportou-se à atividade neuronal associada com o Sucesso de Memória (SM) (Acertos - Omissões) e Insucesso de Memória (IM) (Omissões - Acertos) de recuperação associativa para os diferentes tipos de estímulos. Sendo assim, salienta-se que a presente investigação teve como foco a atividade neuronal durante a ‘fase de recuperação’, tendo sido porém abordados os dados de imagem funcional colhidos durante a ‘fase de codificação’.

3.3.5 Análises de fMRI

Aquisição de dados e pré-processamento

A aquisição de todos os dados de MRI foi realizada com um 3T GE *scanner* (<https://www.biac.duke.edu/facilities/scanners.asp>) localizado no Hospital da Universidade de Duke na Carolina do Norte, Estados Unidos. O ruído dentro do *scanner* foi reduzido com tampões de ouvidos e o movimento da cabeça minimizado com o uso de

almofadas de espuma. Os estímulos apresentados ao longo das 12 sessões foram projetados num espelho localizado na parte de trás do *scanner*. As respostas comportamentais foram registadas numa caixa de 4 botões de resposta de fibra ótica colocados nas mãos esquerda e direita dos participantes (dispositivo de entrada de dados da Resonance Technology, Inc.), e quando necessário a visão dos participantes foi corrigida, usando óculos com lentes para correção dos defeitos de visão compatíveis com as prescrições dos participantes e adaptáveis à ótica da ressonância magnética. Imagens estruturais de alta resolução em T1 foram coletadas por meio de uma sequência FSPGR T1 3D (matriz de 256 x 256, 96 fatias, e 1,9 mm de espessura de corte). Imagens funcionais foram adquiridas através de uma sequência inversa de espiral SENSE (matriz de 64 x 64, TR = 2000 ms, TE = 30ms, FOV = 24 cm, ângulo aleta = 70°). Trinta e quatro fatias contíguas foram adquiridas de forma intercalada. Espessura de corte foi de 3,8 mm, resultando em vóxeis de 3,75 x 3,75 x 3,8 milímetros.

Pré-processamento

De modo a melhorar a potência e validade das análises estatísticas, o pré-processamento dos dados foi realizado utilizando SPM5 *software* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implementado no Matlab - software de linguagem de programação para computação. As imagens adquiridas no formato DICOM foram convertidas para o formato Analyze através de algoritmos programados pelo centro de imagem e análises do cérebro da Duke (do inglês *Brain Imaging and Analysis Center*, BIAC); de modo a serem utilizadas no SPM5. Devido a artefactos provenientes da estabilização do sinal foram removidos os cinco primeiros volumes de cada sessão (chamados de estímulos nulos ou *disdaq times*). Seguidamente, as imagens funcionais foram corrigidas para as fatias ao nível do tempo de aquisição e movimento. As imagens foram, também, espacialmente normalizadas para o modelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI) e espacialmente suavizadas usando um *Kernel Gaussiano* de 8 mm de FWHM.

Análises de fMRI

Para cada participante, as respostas hemodinâmicas foram matematicamente modeladas através da convolução dos diferentes tipos de eventos em função delta (stick) correspondente ao início da apresentação (*onset*) dos estímulos com a função canônica das respostas hemodinâmicas no contexto do Modelo Linear Geral (GLM). Fatores de não interesse, tais como os fatores de interferência do sinal (em inglês *confounding factors*), tais como movimento da cabeça, assim como, *trials* recombinados, com respostas 'não sei' e intatos com resposta ao acaso de memória (resposta 1 na escala de confiança), foram incluídos nas estruturas de matrizes dos modelos criados, porém excluídos de todas as análises subsequentes.

Primeiramente, regressores representando as respostas de omissão (i.e., agrupando os diferentes níveis de confiança: 1 + 2 + 3 + 4) e as respostas dos acertos (separadamente, para os diferentes níveis de confiança: 2, 3 e 4) foram introduzidos num modelo matriz. Noutro modelo independente, foram, também introduzidos todos os tipos de estímulos ao nível da concordância (i.e., 'discordo completamente', 'discordo parcialmente', 'concordo parcialmente' e 'concordo completamente'). Estes modelos foram construídos com o objetivo de identificar, através do segundo nível de análise de grupo amostral (*Random effects analysis*), os mapas de atividade cerebral geral estimado para os parâmetros de beta (β), comparativamente com o *baseline*; antes de proceder à análise de comparação entre as condições de estudo dentro da análise de variância.

Seguidamente, dados de imagem funcional colhidos durante a 'fase de codificação' foi criado um outro modelo onde todos os tipos de estímulos ao nível da concordância foram analisados de modo a identificar as respostas hemodinâmicas associadas a relevância da crença (concordo, discordo) e intensidade da crença (completamente, parcialmente), através da análise de variância (ANOVA) dentro do SPM5, com medidas repetidas e 2 fatores (2x2). Os vetores de contrastes planeados usados para avaliar os efeitos de interesse foram o efeito principal relevância das crenças preferenciais: concordo > discordo e vice versa.

Para operacionalizar a análise de comparação entre as condições de estudo dentro da análise de variância (ANOVA) para o grupo de sujeitos, na ‘fase de recuperação’, um outro modelo incluindo 8 tipos de regressores correspondendo aos *trials* que foram lembrados (acertos, agrupando os diferentes níveis de confiança: 2 + 3 + 4) e esquecidos (omissões, agrupando os diferentes níveis de confiança: 1 + 2 + 3 + 4) para cada tipo de estímulo ao nível da concordância. Os vetores dos contrastes de interesse para os 8 tipos de estímulos, gerados no primeiro nível de análise (fixed effects) foram, então, submetidos ao segundo nível de análise, através da análise de variância (ANOVA) dentro do SPM5, com medidas repetidas e três fatores (2x2x2): Memória (acerto, omissão), relevância da crença (concordo, discordo) e intensidade da crença (completamente, parcialmente). Os vetores de contrastes planejados usados para avaliar os efeitos de interesse foram: 1) efeito principal do Sucesso de Memória: Acertos > Omissões ; 2) efeito principal do Insucesso de Memória: Omissões > Acertos; 3) efeito de interação entre memória a relevância da crença dos estímulos: Acertos Concordo > Omissões Concordo e Omissões Discordo > Acertos Discordo.

O limiar estatístico para a análise em todo o cérebro, para todos os vetores de contrastes, foram definidos pelo convencional valor de p (i.e., $p < .001$, não corrigido para múltiplas comparações, com um tamanho do cluster ≥ 5 vóxeis). O contraste para o efeito de interação foi sobreposto inclusivamente com os efeitos principais de sucesso de memória para os estímulos relevantes e insucesso de memória para os estímulos com não-relevantes (e.g., Acerto > Omissões para Concordo > discordo e Omissões > Acertos, para Discordo > Concordo), extraídos sobre o valor- $p < .05$, $k=5$, de modo a garantir que o efeito é representativo de ambos os contrastes, refletindo uma dupla dissociação.

Conetividade cerebral funcional

Adicionalmente, a análise de conetividade funcional foi aplicada para explorar a correlação funcional entre o hipocampo – identificada na análise anterior – e outras regiões do cérebro. Esta análise levou à construção de um outro modelo GLM, no presente estudo, onde foram construídos regressores separados para cada estímulo individual em cada individual participante (este método foi anteriormente validado,

(Daselaar, Fleck, & Dobbins, 2006). Para cada tipo de estímulo (i.e., estímulos de acertos, omissões, concordo completamente, concordo intermédio, discordo intermédio, discordo completamente), a média de atividade do *seed* da região do HP, região de interesse, foi estimada tendo por base as coordenadas (*seed*, 26, -11, -23) oriundas do contraste da análise anterior (principal efeito de sucesso de memória, Acertos > Omissões, independentemente dos julgamentos de concordância). Esta atividade média do HP foi posteriormente correlacionada com todos os outros vóxeis do cérebro, de modo a produzir uma correlação dos volumes separadamente. Os volumes de correlação para cada sujeito, relativamente aos acertos de recuperação e às omissões de recuperação, assim como para cada resposta de julgamento de concordância, separadamente, foram introduzidos num modelo de análise da variância 2x2x2 ANOVA, com medidas repetidas, permitindo uma análise de comparação ao nível do grupo da amostra da correlação do HP ao longo de todas as condições em estudo. O contraste de interação de conectividade foi gerado dentro do SPM5 para detetar regiões que covariaram com o HP durante o sucesso de memória (Acertos > Omissões) mais para concordância do que para discordância estímulos ($p < .001$, tamanho do cluster ≥ 5 vóxeis). O contraste de interação foi inclusivamente encoberto (do inglês, inclusive mask) com o efeito principal (extraído sobre o valor- $p < .05$, $k=5$) (e.g., Acerto > Omissões para Concorde > discordo e Omissões > Acertos, para Discordo > Concorde), de modo a garantir que o efeito não foi influenciado por outros efeitos.

3.4. Resultados

3.4.1. Resultados comportamentais

Em geral, os nossos resultados comportamentais mostram que os participantes foram capazes de efetuar a tarefas de memória com atenção, uma vez que a proporção de respostas corretas ($[\# \text{ acertos} + \# \text{ rejeições corretas}] / \text{total de trials}$) foi de 76 %, acima do que seria esperado por mero acaso. Especificamente, a proporção de acertos mostra ser elevada ($M = 0.73$, $DP = 0.10$), sendo a proporção dos falsos

alarmes mais baixa ($M = 0.18$, $DP = 0.12$), refletindo capacidade discriminatória dos participantes. Quando analisámos as proporções dos acertos e dos falsos alarmes em função das respostas de confiança de memória, verificámos que existem diferenças entre as proporções médias dos acertos e dos falsos alarmes para todas as respostas de confiança ($p < 0.0005$, paired t test), com exceção da resposta 1– Muita baixa confiança de memória (t paired test (19) = 1.058, $p = 0.304$) (ver **Figura 9**).

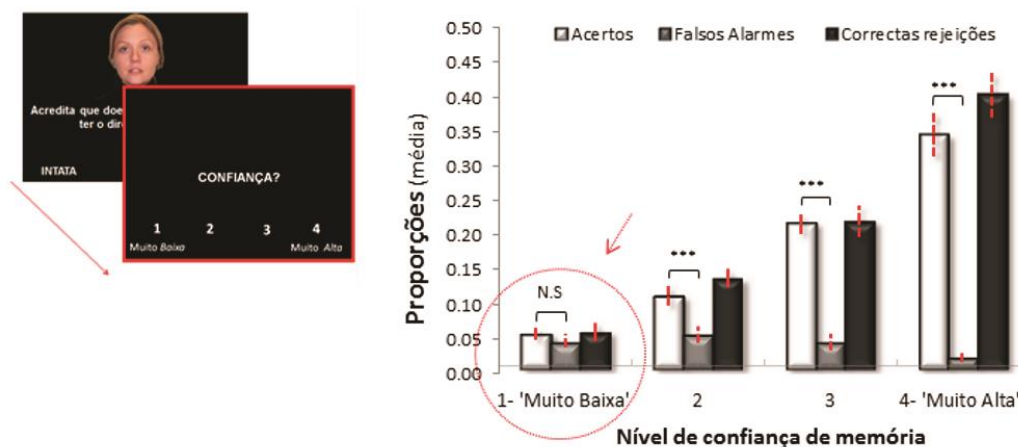


Figura 9 | Proporções médias dos acertos (hits), falsos alarmes (FA) e corretas rejeições em função das respostas de confiança de memória, independentemente da relevância ou intensidade da crença do estímulo. N.S., não significativo. Barras de erro representam o erro padrão (standard error). * $p > 0.0005$.**

Tendo em consideração o precedente resultado, todas as posteriores análises de foro comportamental e neuronal, excluíram todos os *trials* com Muito baixa confiança de memória (resposta nível 1). O valor estimado de d' revelou que os itens relativos aos acertos (agrupando a resposta de confiança de memória 2, 3 e 4) para todos os diferentes tipos de estímulos ao nível da relevância e intensidade da crença representam processos mnésicos ($d' > 0$).

De modo a analisar se a sensibilidade difere ao nível da relevância ou da intensidade da crença do estímulo, os scores do d' foram introduzidos numa análise de variância (2X2 Anova) com os fatores: Relevância da crença (concordo vs discordo) e Intensidade da crença (completamente vs parcialmente). Os resultados indicam um efeito principal da intensidade da crença ($f(1,19) = 6.845$, $p = 0.017$, $\eta^2 = 0.265$), evidenciando que os itens com crenças fortes foram mais sensíveis ($M = 1.97$, DP

=0.135) do que os estímulos com crenças fracas ($M = 1.682$, $DP = 0.163$). Nenhum outro efeito foi estatisticamente significativo.

Por fim, também analisámos o efeito da média de memória, tanto para os acertos (lembrar) ou omissões (esquecer), ao nível do comportamento. Usando análise de variância, com medidas repetidas para 3 fatores: Memória (Acertos, Omissões), Relevância da crença (concordo, discordo) e Intensidade da crença (completamente, parcialmente). Os resultados mostram um efeito principal significativo para a memória ($f(1,19) = 87.757$, $p = 0.0005$, $\eta^2 = 0.822$), independente do tipo de estímulos, evidenciando que os acertos são superiores ($M=0.75$, $sd = 0.23$) às omissões ($M=0.28$, $sd = 0.028$). Os resultados mostram, também, um efeito de interação marginal entre memória e relevância da crença ($f(1,19) = 3.22$, $p = 0.08$, $\eta^2 = 0.15$), mostrando que os estímulos relevantes (i.e., concordo) são melhor lembrados ($M= 0.751$, $DP= 0.02$) do que para os estímulos não-relevantes ($M= 0.749$, $DP= 0.03$), assim como os estímulos não-relevantes são melhor esquecidos ($M= 0.326$, $DP= 0.04$) do que para os estímulos relevantes ($M= 0.237$, $DP= 0.02$). Nenhum outro efeito foi estatisticamente significativo na presente análise de variância. Salienta-se que a frequência de estímulos não difere entre os diferentes tipos de estímulos ao nível da concordância, tanto para os acertos ($p > 0.05$) como para as omissões ($p > 0.05$), mostrando que qualquer diferença encontrada não é influenciada pelo número de estímulos por condição. Adicionalmente, e por fim, cada tipo de estímulo contém o número suficiente de estímulos para proceder com sucesso as análises cerebrais.

3.4.2. Resultados de fMRI

3.4.2.1 Actividade durante a recuperação associativa entre o conhecimento emocional preexistente e nova informação

Os regressores estimados para cada resposta de confiança de recuperação de mudança e do tipo de estímulo com base na avaliação subjetiva de concordância recolhidos durante a fase de codificação no presente estudo, foram submetidas a um teste de t simples comparativamente com o *baseline*. Na **Figura 10-A** podem ser

visualizados os mapas de atividade cerebral relacionada com as respostas de confiança de recuperação comparativamente com o *baseline* (estatístico valor-p convencional, $p < .001$), tanto para as respostas de 'Omissão' no seu conjunto (i.e., 1 + 2 + 3 + 4), como para todas as respostas de 'Acerto', separadamente (i.e., 2, 3 e 4). Esta atividade é altamente significativa para todas as condições assim como mostrado no contraste de agrupamento das diferentes respostas quando controlado por comparações múltiplas através do método *Family-Wise Error* (FWE) (corrigido FWE valor-p < 0.05). (**Figura 10-A**). Este método estatístico permite o controlo do erro do tipo I, conhecido como falsos positivos (i.e., rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira). As regiões que ultrapassam este limiar estatístico foram: MCC/BA32 (pico máximo de ativação) [$x = -4, y = 23, z = 42$], ínsula bilateral [$x = 38, y = 11, z = -4$] e [$x = -38, y = 8, z = -4$]; lobo occipital [$x = -8, y = -98, z = -4$]. Adicionalmente, outras áreas coativadas para este efeito foram: giro frontal superior bilateral [$x = 26, y = 41, z = 30$] e [$x = -15, y = 11, z = 61$]; giro frontal lateral [$x = -41, y = 30, z = 34$]; giro pré-central [$x = -38, -19, 68$]; lobo parietal bilateral, no giro pós-central [$x = -45, y = -34, z = 53$] e [$x = -53, y = -26, z = 19$] e cerebelo bilateral [$x = 38, y = -49, z = -34$] e [$x = -34, y = -60, z = -27$].

Na **Figura 10-B** pode ser encontrados os mapas de atividade cerebral relacionada com as respostas de concordância/discordância e o seu nível de confiança completamente/intermédio, recolhidas na fase de codificação, comparativamente com o *baseline* ($p < 0.001$). Os mapas de ativação global das respostas de concordância/discordância agrupando os níveis de confiança (corrigido FWE valor-p < 0.05) (**ver Figura 10-B**) incluem as seguintes regiões: MCC [$x = 11, y = 15, z = 38$]; estriado [$x = -15, y = -8, z = 8$] x ínsula [$x = 38, y = 15, z = -8$]; giro frontal superior [$x = 26, y = 49, z = 34$]; giro frontal lateral bilateral, BA 9 [$x = -38, y = 38, z = 34$] e [$x = 45, y = 26, z = 42$]; ínsula (posterior, BA13) [$x = -49, y = -26, z = 19$]; giro pré-central [$x = -38, y = -19, z = 68$]; lobo parietal, giro pós-central [$x = -45, y = -34, z = 53$] e cerebelo bilateral [$x = 38, y = -49, z = -34$] [$x = -34, y = -60, z = -27$].

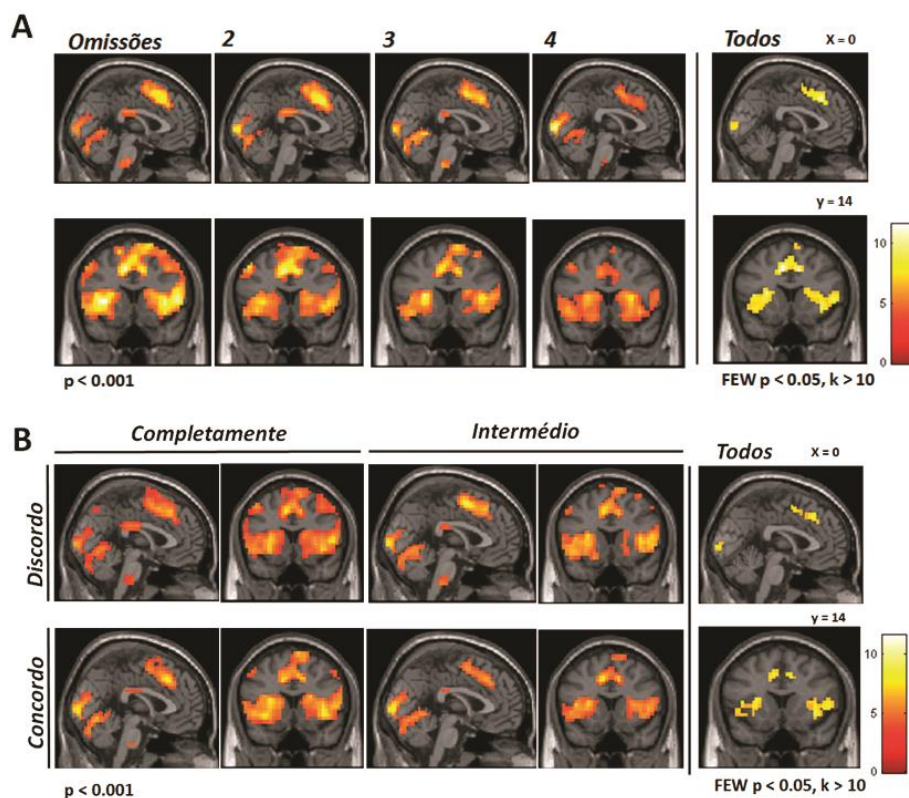


Figura 10 | Mapas estatísticos de ativação cerebral mostram atividade relacionada com as respostas individuais e agrupadas relativas à confiança de recuperação dos estímulos (A) e ao julgamento de concordância (B). Os pixéis com cores correspondem a imagens anatómicas que ultrapassam o limiar estatístico. As imagens representam seções sagitais e coronais baseadas nos atlas do MNI. As seções sagitais correspondem ao plano medial ($x=0$), onde o lado esquerdo da imagem corresponde ao hemisfério esquerdo do cérebro. As seções coronais correspondem à coordenada $y = 14$. **A)** Mapas de atividade cerebral relacionada as respostas de confiança de recuperação comparativamente com o *baseline* (*teste-t*), para as respostas de ‘Omissão’ em conjunto e as respostas de ‘Acerto’ separadamente. **A1)** Mapa estatístico de ativação global das respostas de confiança de recuperação (corrigido FWE valor- $p < 0.05$). **B)** Mapas de atividade cerebral relacionada as respostas da relevância da crença (concordo/discordo) e sua intensidade (completamente/parcialmente), recolhidas na fase de codificação, comparativamente com o *baseline* (*teste-t*). **B1)** Mapa estatístico de ativação global das respostas de concordância agrupando a intensidade da confiança, (corrigido FWE valor- $p < 0.05$).

3.4.2.2 Atividade relacionada com o acesso a conhecimento relevante preexistente

Na **Tabela 5** são apresentados as regiões que demonstraram um efeito principal significativo dos estímulos classificados pelos participantes como relevantes (vs. não-relevantes), assim como o efeito reverso. Os resultados evidenciam que as frases referentes a crenças avaliadas como pessoalmente relevantes (vs. não-relevante) são

mediadas por um conjunto de regiões que incluem a resposta hemodinâmica do dACC, juntamente com o córtex orbitofrontal (ver **Figura 11-A e B**). Este resultado é consistente com estudos anteriores (e.g., Moran et al., 2009; Takahashi et al., 2009; Enzi et al., 2009), está estritamente associada a um estado mental onde a experiência de prazer/hedónica é proeminente (Kringelbach & Radcliffe, 2005). Neste sentido, e por inferência, podemos assumir que os participantes quando avaliaram as frases como pertencentes à categorias das suas próprias preferências, o mesmo pode ter experienciado uma experiência hedónica. Por sua vez, o contraste oposto evidência um papel importante do lobo occipital quando os indivíduos avaliaram os estímulos (frases) como pessoalmente não-relevante (vs. relevante), demonstrando um processamento elementar associado com o simples processamento visual dos estímulos apresentados.

Tabela 5 | Efeitos Principais para os estímulos relevantes e não-relevantes na fase de codificação

Regiões	Hem	B A	MNI xyz coords			t	vóxels
Efeito Principal dos estímulos relevantes (concordo > discordo)							
						3.8	
Dacc	D	32	4	34	19	6	14
						3.7	
Orbitofrontal	D	--	19	38	-11	6	6
						3.6	
	E	--	-23	38	-8	8	6
						3.9	
Giro Precentral	D	4,6	45	-11	49	0	20
						3.4	
	D	--	56	-15	53	6	
						3.8	
Lobo Parietal	E	--	-49	-19	53	7	17
Efeito Principal dos estímulos não-relevantes (discordo > concordo)							
						4.0	
Lobo occipital	E	--	-8	-79	8	8	25

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas ate 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros . Coordenadas estão classificadas no espaço MNI .
Abreviaturas: BA, *Brodmann area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

Efeitos principais da relevância do estímulo
(concordo > discordo)

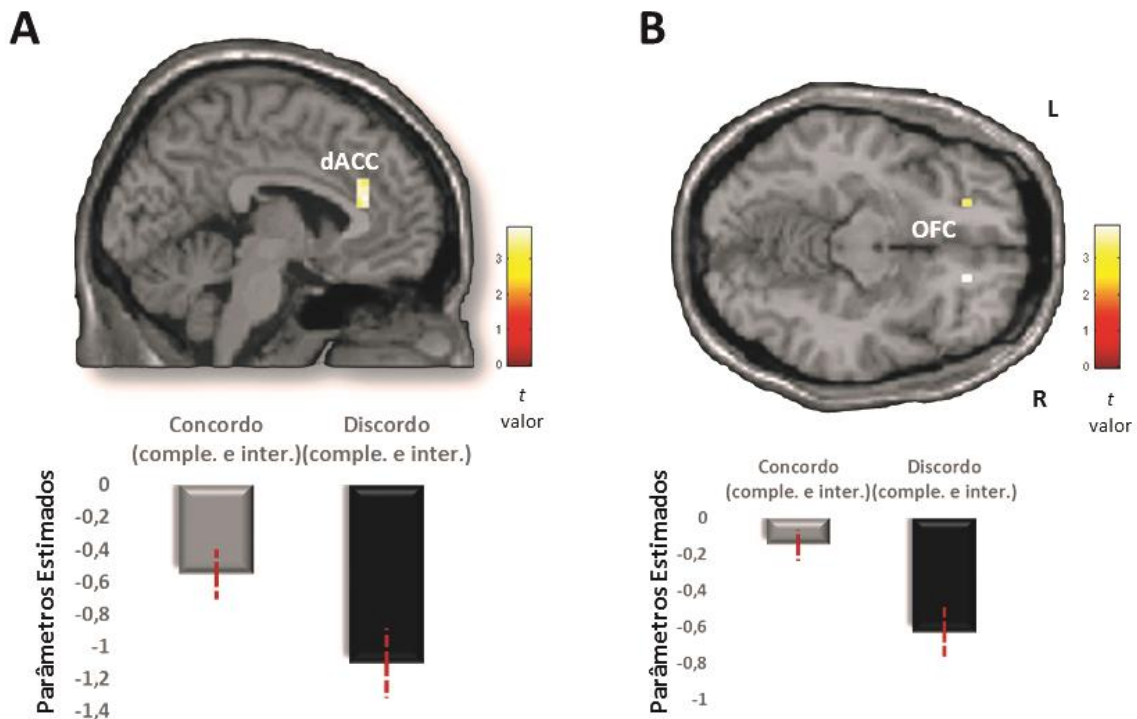


Figure 11 | Efeitos principais da relevância dos estímulos. O dACC do hemisfério direito (A) e o córtex orbitofrontal bilateral (B) apresentam ativação para o efeito principal da relevância para os estímulos dos quais os participantes concordam, em contraste com os estímulos dos quais os participantes discordam. Os parâmetros estimados do contraste representando a média de todos os sujeitos para cada condição testada. Barras de erro representam o erro padrão (*standard error*). Nas tabelas 5, pode ser encontrada as coordenadas de ativação.

3.4.2.3. Actividade para o Sucesso e Insucesso de Memória e sua interação com a relevância do conhecimento *preexistente*

Os regressores estimados para cada condição de estudo, foram, numa segunda fase da análise, introduzidos numa Análise da Variância (Anova), dentro do SPM5, com a Memória e a Concordância como fatores e, subsequentemente, realizado os contrastes de interesse. Regiões que mostram os efeitos principais da memória podem ser encontrados nas **Tabelas 6 e 7**; e as regiões que mostram efeito de interação na **Tabela 8**. Independentemente do valor subjetivo de concordância de cada estímulo para os correntes participantes em estudo, os efeitos principais de memória (sucesso e insucesso) foram explorados, com o interesse testar as nossas hipóteses. Como previamente esperado, o efeito principal do Sucesso de Memória (SM) (Acertos >

Omissões) mostrou que o mPFC ativa; independentemente da relevância e intensidade da crença (ver **Figura 12-A**). Coordenadas dentro deste *cluster* apresentou o pico máximo de ativação para o efeito principal do SM ($x = -8$, $y = 49$, $z = 4$, $t_{\text{valor}} = 5.5$).

Tabela 6 | Regiões ativadas para o sucesso de memória (SM)

Regiões	Hem	BA	MNI xyz coords			t	vóxeis
Efeito principal do sucesso de memória (Acertos > Omissões)							
Hipocampos	D	HP	26	-11	-23	4.61	48
	D	--	30	-4	-30	4.51	
Giro para-hipocampal	E	--	-23	-11	-23	5.89	71
	E	--	-30	4	-34	3.7	
	E	37	-30	-38	-19	3.79	9
Giro temporal médio	E	21	-41	-45	-8	4.46	13
	D	--	56	0	-27	3.7	5
	E	21	-56	-4	-30	3.39	6
Giro temporal inferior	E	--	-60	-11	-23	3.37	
Giro temporal superior	D	--	30	-34	11	3.73	13
	D	--	38	-38	4	3.52	
Giro medial frontal	E	32	-8	49	4	5.5	175
	E	10	-4	56	11	5.3	
	E	8	-8	49	49	4.3	
	E	32	-15	30	15	4.74	113
	--	--	0	15	4	4.11	
	D	24	8	30	4	3.9	
Lobo Frontal	D	6	60	-11	46	4.14	26
	D	6	38	-15	49	3.27	6
Giro Cingulate	D	--	19	-11	46	3.29	5
	--	--	23	0	27	4.01	43
	D	--	15	-8	30	3.7	
Insula	D	13	38	4	19	4.03	34
	--	--	23	26	19	3.86	
	D		26	19	19	3.3	
Lobo Parietal	D	3	19	-45	72	5.4	108
	D	3	26	-38	61	4.43	
	D	--	30	-30	76	3.82	
	E	PC	-4	-56	30	5.3	671
	--	--	-23	-41	76	5.14	
	E	--	-30	-19	65	4.97	
	E	39	-38	-75	38	3.74	19
	E	GA	-41	-64	30	3.43	

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas até 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros. Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: HP, Hipocampos; PC, Precuneus; GA, Giro Angular; BA, *Brodman area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

Tabela 7 | Regiões ativadas para o insucesso de memória (IM)

Regiões	Hem	BA	MNI xyz coords			t	vóxeis
Efeito principal do insucesso de memória (Omissões > Acertos)							
Giro frontal superior	D	6	19	11	68	5.93	626
	D	--	30	15	61	5.21	626
	D	9	41	30	42	5.13	626
Ínsula	L	13	-38	19	4	5.92	98
	D	13	34	23	4	5.3	110
	D	--	41	23	-4	4.87	110
	D	44	53	15	15	3.77	110
Giro frontal lateral	L	--	-45	26	34	5.56	142
	L	--	-30	49	27	4.22	142
	L	--	-49	11	27	4.13	142
Lobo parietal inferior	D	40	56	-49	42	5.89	119
	D	40	49	-41	57	3.71	119
	D	40	38	-49	53	3.68	119
Corpo mamilar	D	--	4	-11	-11	3.59	6
Cerebelo	L	--	-34	-68	-30	3.71	6

Note: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas ate 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros . Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: BA, *Brodman area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

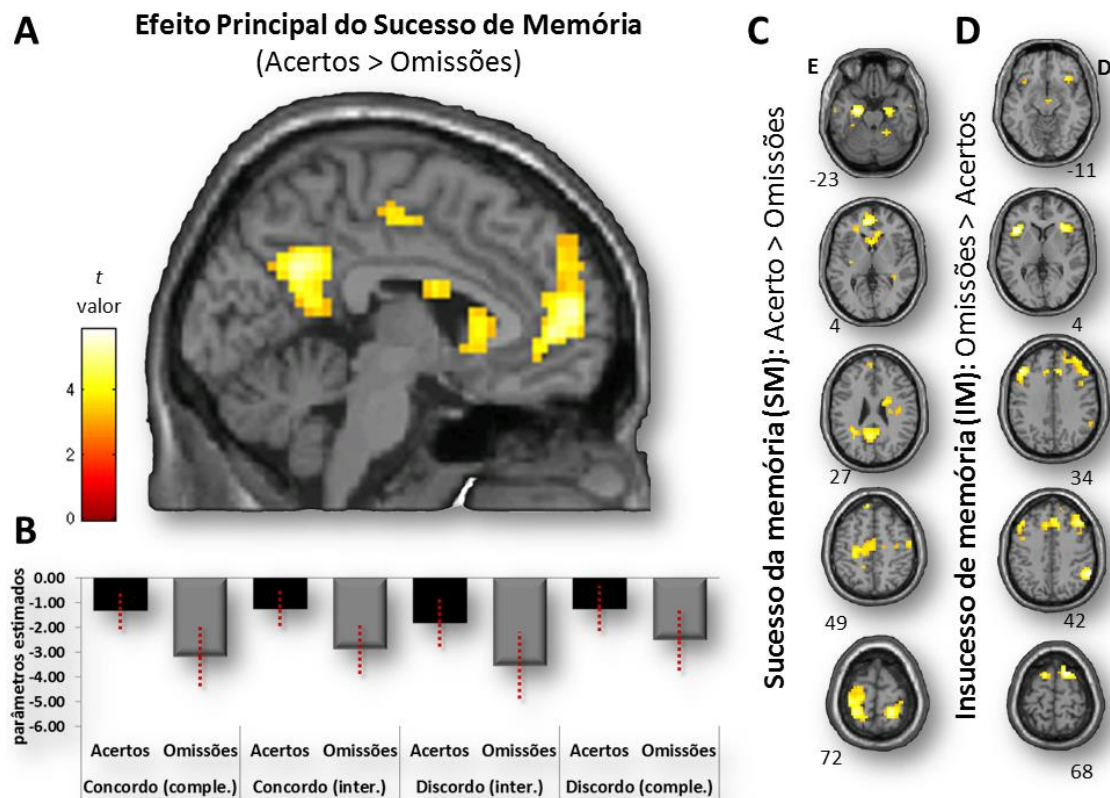


Figura 11 | Efeitos principais de sucesso e insucesso da memória, independentemente da relevância e intensidade da crença do estímulo. **A)** O córtex pré-frontal medial esquerdo apresenta o pico máximo de ativação para o efeito principal do SM nas coordenadas MNI: ($x = -8, y = 49, z = 4, t = 5.5$, tamanho do *cluster* ≥ 175 véxels), segundo o mapa citoarquitetônico das áreas de *Brodman* (BA) localiza-se no BA 32, com outras 3 coordenadas ativadas, a parte de 8mm, tais como o BA 8 (córtex frontal medial superior, $x = -4, y = 56, z = 11, t = 5.3$) e o convencional córtex pré-frontal medial (mPFC, BA 10 $x = -8, y = 49, z = 49, t_{valor} = 4.3$). **B)** Parâmetros estimados do contraste representando a média de todos os sujeitos para cada condição testada. Barras de erro representam o erro padrão (*standard error*). **C)** Seções transversais mostram atividade cerebral associada com o SM. **D)** Seções transversais mostram atividade cerebral associada com o IM. Nas tabelas 3 e 4, podem ser encontradas as coordenadas de ativação para o SM e IM contrastes, respectivamente.

Finalmente, o contraste de interação dentro na análise de variância para o grupo de sujeitos dentro da ANOVA entre memória e concordância fatores, mostra que o MCC prediz tanto o SM para os estímulos que foram previamente julgados pelos participantes como ‘concordo’, assim como para o IM para os estímulos previamente classificados como ‘discordo’. Na **Tabela 8** podem ser encontradas as coordenadas de ativação relativa a todas as regiões que sobreviveram ao efeito de interação. O efeito de dupla dissociação não é influenciado por nenhum outro efeito, uma vez que o mapa de ativação para o contraste de interação foi extraído com a inclusão dos

mapas ativados tanto para o efeito principal de SM para estímulos do tipo 'concordo' (Acertos > Omissões para concordar) como para o IM para estímulos do tipo 'discordo' (Omissões > Acertos para discordar), $p < .05$). De modo a garantir a precisão deste resultado, uma análise post hoc foi efetuada, extraindo para cada participante, os valores estimados de beta (β) para a média do córtex cingulado médio (MCC) nas diferentes condições experimentais e, subsequentemente, incluídas numa análise da variância dentro de sujeitos, com medidas repetidas de 3 fatores (2x2x2) Memória (Acertos, Omissões) x relevância da crença (concordar, discordar) x Intensidade da crença (completamente x parcialmente) (ANOVA) no SPSS. Nesta análise da região do MCC, o efeito de interação entre memória e relevância da crença é altamente significativo ($F(1,18) = 12.597$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.375$) (ver **Figura 13**). Este resultado é consistente com os anteriores, e indicam fortemente que não existe efeito da intensidade da crença, uma vez que nenhum outro efeito principal ou interação relevou significância estatística ($p > .05$).

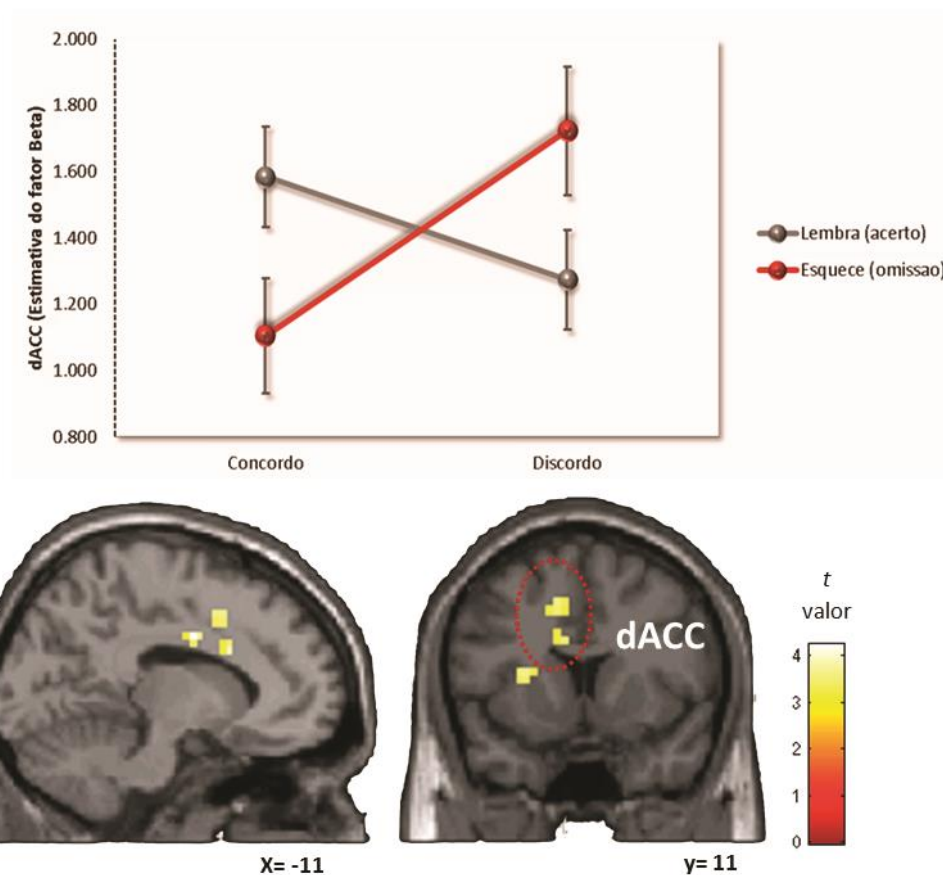


Figura 12 | Efeito de interação entre os fatores Memória e Relevância da crença. Gráfico do efeito de interação revelado pela análise de variância entre os fatores de Memória e relevância da crença ($p \leq 0.02$), referente aos valores de β estimados (coeficientes da análise de regressão subjacente ao GLM) do MCC para cada participante. Os acertos da memória para as crenças relevantes evidenciam maior atividade do MCC ($M = 1.585$) do que as omissões de memória ($M = 1.105$), assim como as omissões da memória para crenças não-relevantes evidenciam maior atividade do MCC ($M = 1.725$) do que os acertos de memória ($M = 1.274$). As barras de erro representam o erro padrão (*standard error*). Visualização da atividade cerebral do MCC para o efeito de interação (ver coordenadas na **Tabela 5**). Seções sagital, no lado direito da figura, correspondem a $x = -11$ e a seção coronal, no lado esquerdo, corresponde a $y = 11$.

Tabela 8 | Regiões ativadas para o efeito de interação memória x crença

Regiões	Hem	BA	MNI xyz coords			t	vóxeis
Efeito interação							
Cingulado médio	E	24	-11	-4	34	4.11	8
	E	--	-11	15	27	3.9	10
	E	32	-11	11	46	3.59	8
Claustro-Insula	E	--	-19	4	15	4.06	29
	E	IA	-26	11	11	3.57	29
Giro Temporal Superior	E	42	-56	-34	11	4.25	26
	E	--	-60	-23	4	3.16	26

Nota: Para cada cluster apresentado na tabela são apresentadas até 3 localizações máximas separadas entre si por 8 milímetros. Coordenadas estão classificadas no espaço MNI. Abreviaturas: IA, Ínsula Anterior; BA, *Brodman area*; Hem, Hemisfério; E, Esquerdo; D, direito.

3.4.2.4 Conetividade funcional

Foi aplicada uma análise de conetividade funcional com o objetivo de verificar um acoplamento diferencial entre o HP e outras regiões do cérebro para as diferentes condições em estudo. Uma ANOVA com repetidas medidas 2x2x2 com os fatores de concordância e memória foi construída usando os mapas individuais de ativação por cada participante refletindo correlação do HP para as diferentes condições (ver métodos). A correspondente interação revelou uma dupla dissociação onde o MCC região coativa com o HP ($p < .001$, tamanho do cluster ≥ 5 vóxeis) tanto para prever o SM de recuperação para os estímulos ‘concordo’ (relevantes) do que para os ‘discordo’ (não-relevantes), assim como, o MCC coativa com o HP para IM de recuperação mais para os estímulos ‘discordo’ (não-relevantes) do que para os ‘concordo’ (relevantes) (ver **Figura 14**). Nenhuma outra região aparece como significativa para o efeito de interação.

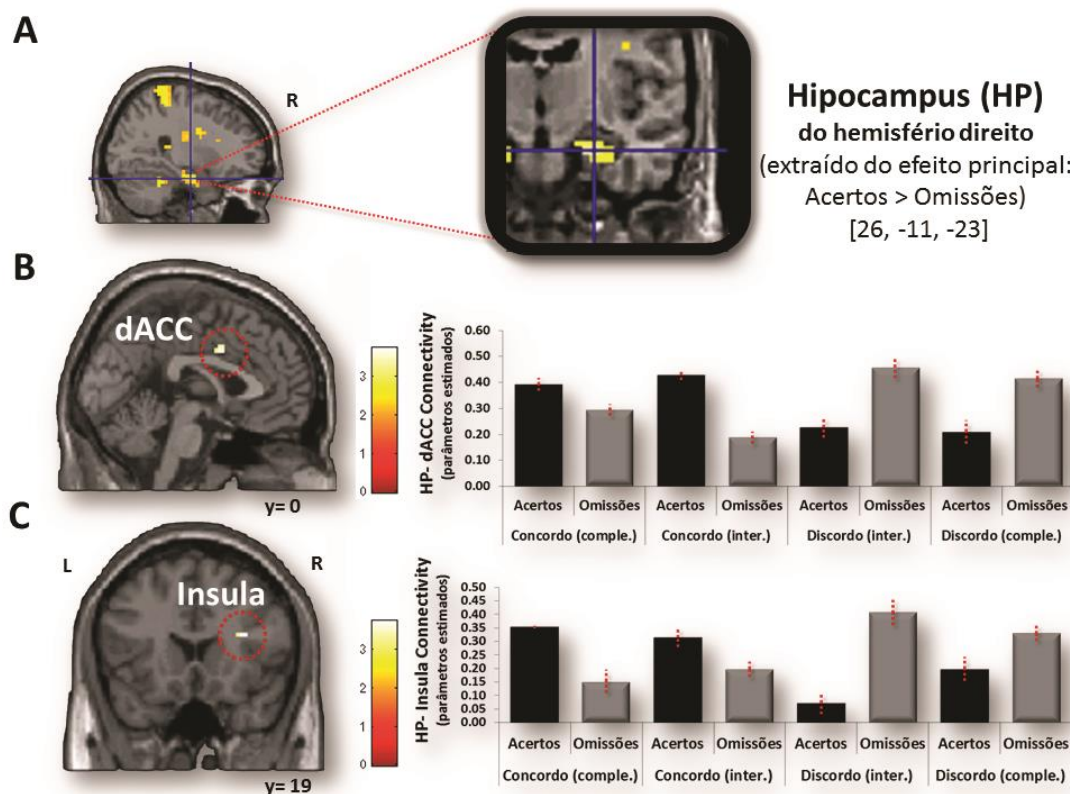


Figura 13 | Conetividade funcional entre Hipocampo (HP) e o resto do cérebro. A) A coordenada-*seed* da região do HP ($x = 26, y = -11, z = -23$) usada para correlacionar o cérebro inteiro. **A)** e **B)** Regiões cerebrais que mostram uma interação entre as condições memória e concordância. Gráficos representam a intensidade dos parâmetros estimados. Barras de erro representam o erro padrão (*standard error*). **B)** Córtex cingulado médio [$x = 0, y = 4, z = 34, t_{\text{valor}} = 3.48, \text{tamanho do cluster} \geq 7$ véxeis]. **C)** Córtex insular anterior [$x = 34, y = 19, z = 19, t_{\text{valor}} = 3.73, \text{tamanho do cluster} \geq 5$ véxeis].

3.5 Discussão

Nos estudos em não-humanos a atividade neuronal de regiões homólogas ao MCC medeia a recuperação de esquemas preexistentes com relevância pessoal, tendo esses mesmos esquemas influência na assimilação de nova informação sendo assim facilmente recuperados. No presente estudo, investigámos se estes efeitos permanecem num paradigma experimental aplicado a humanos que visa integrar o conteúdo e processos mensuráveis nos estudos em animais. Especificamente, analisámos a resposta hemodinâmica do cérebro associada com a avaliação de conhecimento preexistente pessoalmente relevante e não-relevante e a sua influência

na recuperação de associações entre esses tipos conhecimentos e nova informação. Primeiramente, e em linha com o esperado (Wang et al., 2012), a análise da resposta hemodinâmica revelou que o MCC, juntamente com o córtex orbitofrontal, mostrou efeitos significativos para a avaliação de conhecimento preexistente pessoalmente relevante, em comparação com o não-relevante. Segundo, demonstrámos um efeito de dupla dissociação onde o MCC era um bom predictor do sucesso da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente relevante e nova informação, assim como um bom predictor da omissão da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente não-relevante e nova informação. Por fim, este efeito foi adicionalmente encontrado na análise de conectividade funcional entre o hipocampo e o MCC.

3.5.1 Acesso a conhecimento emocional preexistente

O efeito do MCC, juntamente com o orbitofrontal, encontrado para as frases referentes a crenças que foram avaliadas como pessoalmente relevantes, em contraste com aquelas que eram não-relevantes, é de forma abrangente consistente com a literatura anterior relativa as funções destas regiões na avaliação de informação pessoalmente relevante. Especificamente, MCC tem um papel central na avaliação de informação relevante, tais como preferências e crenças pessoais, podendo representar ativação de estruturas de conhecimento preexistente organizadas em categorias relevantes (Moran, Heatherton, & Kelley, 2009; Takahashi et al., 2009; Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009), constituindo um tipo específico de conhecimento emocional. Por exemplo, o MCC medeia o processamento de informação de factos pessoais relevantes/memórias autobiográficas (Moran, Heatherton, & Kelley, 2009) de características de outras pessoas avaliadas como relevantes ou preferenciais pessoalmente (i.e., habilidades, qualidades ou estatuto social) (Takahashi et al., 2009), de informação acerca de si próprio (i.e., percebem (ouvem) o seu próprio nome por uma voz familiar), e ainda de informação visual (imagens) com altos níveis de relevância pessoal (Enzi, de Greck, Prösch, Tempelmann, & Northoff, 2009). Adicionalmente, a ativação conjunta entre o MCC e o

orbitofrontal está estritamente associada a um estado mental onde a experiência de prazer/hedônica é proeminente (ver revisão: Kringelbach & Radcliffe, 2005), e predominantemente associada à experiência de recompensa. Em, suma este resultado, no presente estudo, e a consideração dos seus efeitos na produção de uma experiência hedônica, sugere que o grupo de participantes testados experienciaram, durante a avaliação das frases relativas a crenças relevantes, como uma experiência similar à experiência de recompensa, importante para condicionar estímulos e produzir assimilação de nova informação.

3.5.2 Recuperação de memória associativa

A análise da resposta hemodinâmica do cérebro associada ao sucesso de memória durante a recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente relevante e não-relevante, independente do tipo de preferência dos participantes, revelou que o mPFC e várias regiões associadas a *Default Network* apresentavam ativação significativa. Estes resultados coincidem com trabalhos anteriores do estudo da memória de recuperação onde se verificou que as mesmas regiões tinham um papel importante em processos de memória, sugerindo desta forma que as tarefas comportamentais e metodologias utilizadas no nosso estudo são robustas (Nyberg et al., 2003; Spaniol et al., 2009; Kim, 2011; ver também: Reas & Brewer, 2013; Chua, Schacter, Rand-Giovannetti, & Sperling, 2006; Smith, Henson, Dolan, & Rugg, 2004).

Como previsto pelos estudos em não-humanos, o nosso estudo demonstra um efeito do MCC não só na avaliação/recuperação de esquemas preexistentes relevantes, como esses mesmos esquemas influenciam a assimilação de nova informação através da recuperação de associações. Assim, o MCC juntamente com a ínsula, mostra ser um bom previsor do sucesso da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente relevante e nova informação. Embora, e segundo o nosso melhor conhecimento, a influência do conhecimento emocional preexistente na associação de nova informação tenha sido somente explorado no contexto da investigação animal (Wang et al., 2012), não tendo sido até à data um fenómeno amplamente investigado em humanos, alguns resultados anteriores tornam este resulta ainda mais relevante. Por exemplo, diversas e distintas linhas de

investigação sugerem que a informação afetivamente relevante facilita a assimilação de novas informações através de um mecanismo de *binding* e ou associação, o qual tem vindo a ser hipotetizado como sendo mediado por mecanismos neuronais que envolvem o MCC. Por exemplo, estudos comportamentais sugerem que, independentemente da relação de similaridade entre os elementos dentro de um contexto, quando a atenção é dirigida aos itens afetivamente relevantes (e.g., emoções, 'tabus') (Colzato, van Wouwe, & Hommel, 2007), há uma assimilação rápida e imediata de associações entre esses itens e outros detalhes dentro do contexto (e.g., Hadley & Mackay, 2006; MacKay et al., 2004; Mather & Nesmith, 2008; Nashiro & Mather, 2011; Guillet & Arndt, 2009) sugerindo que a reação aos itens afetivamente relevantes desencadeiam mecanismos de *binding* (ligação) de modo a conectar a fonte de uma reação emocional com outros elementos do contexto que ocorreram simultaneamente (MacKay et al., 2004). Convergentemente, outras hipóteses de estudo neurobiológicas sugerem que o dACC é uma região crítica na interação entre processos *binding* e as reações emocionais, que seriam necessários para explicar os processos adaptativos de aprendizagem e memória (Verguts & Notebaert, 2009). Além disso, estudos em humanos indicam que o medial PFC/dACC é uma região envolvida no sucesso de recuperação de memórias por associação (Kim, 2011, ver também: Reas & Brewer, 2013; Chua et al., 2006), sobretudo, na recuperação de informação previamente associada a um contexto emocional (positivo e negativo), comparativamente com um contexto neutro (Smith et al., 2004). O conjunto destes dados e pressupostos suportam o resultado no presente estudo. Por outro lado, as nossas análises indicam também que o MCC é, inesperadamente, um bom predictor da omissão da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente não-relevante e nova informação. Além disso, este efeito de dupla dissociação é um efeito também encontrado nos nossos resultados comportamentais, mas a um nível de significância marginal. Embora, não tivéssemos previsto este efeito, o mesmo parece consistente com alguns dos mecanismos definidos anteriormente associados às funções do MCC. Por exemplo, estudos focados em elementos relevantes do contexto para a evolução histórica da humanidade mostram que a recuperação de memórias é mais eficaz para informação relativa ao valor da manutenção da sobrevivência (Nairne, Pandeirada, Gregory, & Van Arsdall, 2009;

Nairne , Pandeirada, & Thompson, 2008; Nairne & Pandeirada, 2008; Nairne, Thompson, & Pandeirada, 2007), outros estudos mostram que o esquecimento revela ser influenciado por valores decrescidos ou irrelevância subjetiva da informação (e.g., Castel, McGillivray, & Friedman, 2012), evidenciam um mecanismo adaptativo. De facto, esquecer ou distorcer memórias (Schacter, Guerin, & Jacques, 2011) refletem potenciais processos adaptativos, onde mecanismos inibitórios podem estar envolvidos (Bjork, 1989; MacLeod & Saunders, 2008), podendo depender do contexto em que elas ocorrem (Anderson & Milson, 1989; Anderson & Schooler, 1991; Anderson & Schooler, 2000; Schooler & Anderson, 1997). No presente estudo, a codificação de informação foi realizada no mesmo contexto espacial, sendo a recuperação realizada imediatamente após a apresentação de um conjunto de estímulos. Futuros estudos deverão ter em consideração este fator, aquando da exploração do efeito do esquecimento de informação neutra ou pessoalmente não relevante na assimilação de nova informação. No entanto, a dupla dissociação encontrada para o efeito do tipo de conhecimento preexistente na influência de assimilar nova informação, pode representar um mecanismo inerente às funções do MCC que permite a seletividade da memória. De acordo com modelos construtivistas, toda a informação num dado momento torna-se disponível implicitamente e é reconstruída quando necessário: 'Memory is inherently a reconstructive process, whereby we piece together the past to form a coherent narrative that becomes our autobiography' (Bernstein & Loftus, 2009, p.373). Também, em consistência com estes pressupostos e os nossos resultados tem vindo a ser demonstrado que o córtex medial pré-frontal, incluindo o córtex pré-límbico, enviesa a resposta ao estímulo diante de diferentes alternativas de modo a selecionar a resposta apropriada no presente contexto do animal (Haddon & Killcross, 2006) assim como inibe associações inapropriadas (de Wit, Kosaki, Balleine, & Anthony, 2006). Segundo Lee e Solivan (2008) a interação entre regiões que incluem o MCC com o hipocampo pode implementar a recuperação de informações necessária para mapear o espaço, quando é necessário associar um item individual (e.g., objetos) com localizações espaciais para gerar uma resposta comportamental adequada relativa ao acontecimento. Também, e relacionado com o nosso posterior resultado de conectividade, a interação entre o hipocampo e o córtex pré-límbico pode ser a base da aquisição e remoção de

associações entre localizações e ações, dependente do reforço por recompensa ou punições, ou reforço negativo evitando esperadas punições (e.g., Behrendt, 2011).

3.5.3 Conetividade funcional

Por fim, o anterior efeito de dupla dissociação apresentado nos nossos resultados, foi adicionalmente encontrado na análise de conectividade funcional entre o hipocampo e o MCC. Assim, os nossos resultados mostram que o MCC prevê o sucesso da recuperação de associações entre conhecimento *preexistente* pessoalmente relevante e nova informação, assim como prevê a omissão da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente não-relevante e nova informação. A conectividade entre o hipocampo e o MCC, ou regiões homólogas em animais, tem um papel importante na aprendizagem e memória (Wang & Cai, 2008; Laroche, Davis, & Jay, 2000; Barker & Warburton, 2008; Zhang, Fukushima, & Kida, 2011; Jones & Wilson, 2005; Benchenane et al., 2010; ver também: Cavanagh & Frank, 2014; Cavanagh, Zambrano-Vazquez, & Allen, 2012; Cohen, 2011; Jones & Wilson, 2005; Jones & Witter, 2007; Gabbott & Warner, 2005; Izaki, Takita, & Akema, 2003; Godsil, Kiss, & Spedding, 2013; Tsujimoto, Shimazu, & Isomura, 2006; Milad et al., 2007; Lang et al., 2009; Feng, Feng, Chen, & Lei, 2013; Livneh & Paz, 2012). Por exemplo, circuitos corticais de conectividade entre o PL-Hipocampo são importante para a aprendizagem aversiva espacial, sobretudo diante de tarefas em que o animal tem um papel ativo de busca durante a tarefa (*seeking task*) (Wang & Cai, 2008), sendo este ato entendido pelo neurocientista e psicólogo Panksepp (e.g., Panksepp, 2011, 2005; Panksepp, Fuchs, & Lacobucci, 2011) como um ato onde o animal manifesta a sua 'subjetividade'. De uma forma geral, a conetividade entre o hipocampo e o pré-frontal medial exhibe mecanismos celulares de potenciação a longo prazo (LTP) (Lynch, 2004) subjacentes a processos de aprendizagem e memória (Laroche, Davis, & Jay, 2000), especificamente na aquisição de associações (Barker & Warburton, 2008; Komorowski, Manns, & Eichenbaum, 2009). Adicionalmente, o córtex cingulado ou o pré-límbico e o hipocampo estão funcional e anatomicamente conectados (via direta – projeções monossinápticas – ou via indireta – via tálamo - em

animais ratos (Jones et al. 2005; Jones & Witter 2007; Gabbott et al., 2005, Izaki et al., 2003; Tsujimoto et al., 2006). O conjunto destes resultados suportam os nossos resultados.

Conclusão

O presente estudo explorou a influência de conhecimento emocional preexistente referente a preferências na recuperação de nova informação. Inicialmente, verificámos que a atividade do MCC aumenta sobretudo para avaliação de conhecimento emocional preexistente pessoalmente relevante, em contraste com o não-relevante. Criticamente, verificámos que o sucesso da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente relevante e nova informação, assim como a omissão da recuperação de associações entre conhecimento preexistente pessoalmente não-relevante e nova informação é mediado pelo MCC. Por último, enquanto o hipocampo estava envolvido no sucesso de memória de recuperação de associações, independente da preferência pessoal, verificámos, também na análise de conectividade funcional, que esta dissociação encontrada para o efeito de interação de memória, foi adicionalmente encontrado na conectividade entre o hipocampo e o MCC. Em suma, embora os nossos resultados serem consistentes com os resultados em não-humanos, segundo o nosso melhor conhecimento, este e o primeiro trabalho a demonstrar um papel relevante do MCC, e sua conectividade funcional com o lobo temporal medial, não só no sucesso de memória associativa influenciada por conhecimento preexistente relevante, mas também na omissão de memória associativa influenciada por conhecimento preexistente não-relevante. Futuros estudos deverão investigar a possibilidade do MCC possuir funções na qualidade seletiva de facilitar a assimilação de nova informação sobre influência do conhecimento emocional preexistente relevante e inibir nova informação sobre a influência do conhecimento preexistente não-relevante.

Capítulo 5.

Discussão geral e conclusões

5.1 Síntese da discussão dos resultados

Nesta tese, foram investigados os correlatos neurofuncionais de diferentes processos de memória de esquemas emocional. Para o efeito foi utilizado o método de Ressonância Magnética Funcional em dois estudos empíricos aplicados a humanos. No primeiro estudo (EI) demonstrámos que a resposta hemodinâmica do MCC está associada à memória de codificação de informação emocional em situações em que os participantes avaliaram e identificam os seus próprios estados emocionais (i.e., usando conhecimento emocional preexistente), comparativamente com informação neutra e em oposição a situações em que os participantes avaliaram e identificam detalhes externos (i.e., luminosidade dos estímulos) do mesmo tipo de informação. No segundo estudo (EII), demonstrámos que o MCC participa, não só na avaliação de conhecimento emocional preexistente, relacionado com relevância pessoal (i.e., frases afirmativas referentes a crenças classificadas como preferenciais), por oposição a conhecimento preexistente não-relevante (frases afirmativas referentes a crenças classificadas como não-preferenciais pelos participantes), como também na memória de recuperação de associações entre esse tipo de conhecimento e nova informação (i.e., faces neutras). No seu conjunto, estes resultados indicam um papel crítico do MCC nos processos de memória para esquemas emocionais. Estes resultados são consistentes com outros estudos de memórias emocional, tanto na formação de memórias emocionais (humanos: Canli et al., 2002, 1999; Qin et al., 2012; Waringa & Kensinger, 2012; não-humanos: Fornari et al., 2012; Miranda et al., 2008, Miranda et al., 2011; Klavir et al., 2012; Uematsu et al., 2014), como na recuperação e associações que envolvem componente emocional (e.g., Smith et al., 2004). No segundo estudo, também foi demonstrado que o MCC, não só prediz o sucesso de memória de recuperação de associações entre conhecimento emocional preexistente relevante e nova informação, como também prediz as omissões de memória de recuperação de associações entre conhecimento emocional preexistente não-relevante e nova informação. Por outras palavras, o MCC tanto facilita a recuperação

de associações como as pode inibir, dependendo do valor do conhecimento emocional preexistente (valor da crença). Estes resultados são particularmente interessantes pois sugerem um papel seletivo do MCC na recuperação de novas associações, privilegiando aquelas que se associam com conhecimento preexistente relevante para o sujeito, consistente com outras demonstrações (e.g., de Wit et al., 2006). Além disso, ambos os estudos demonstraram que áreas dentro do lobo temporal medial – sistema neuronal importante para o processamento da memória – estão conectadas com o MCC para o prever o sucesso de memória para esquemas emocionais. Da mesma forma, vários estudos anteriores mostraram a conectividade do MCC e áreas associadas à memória, tais como o hipocampo (Wang & Cai, 2008; Laroche, Davis, & Jay, 2000; Barker & Warburton, 2008; Zhang, Fukushima, & Kida, 2011; Jones & Wilson, 2005; Benchenane et al., 2010; ver também: Cavanagh & Frank, 2014; Cavanagh, Zambrano-Vazquez, & Allen, 2012; Cohen, 2011; Jones & Wilson, 2005; Jones & Witter, 2007; Gabbott & Warner, 2005; Izaki, Takita, & Akema, 2003; Godsil, Kiss, & Spedding, 2013; Tsujimoto, Shimazu, & Isomura, 2006) e a amígdala (Milad et al., 2007; Lang et al., 2009; Livneh & Paz, 2012; Feng et al., 2013; Burgos-Robles et al., 2009; Uematsu et al., 2014; Tan et al., 2011, 2010; Klavir et al., 2013; Livneh & Paz, 2012).

Adicionalmente, no segundo estudo, a conectividade entre o hipocampo e o MCC também era um previsor das omissões de memória de recuperação de associações entre conhecimento emocional preexistente não-relevante e nova informação. Este resultado é consistente com um estudo em não-humanos, mostrando que a interação entre o hipocampo e o córtex pré-límbico pode representar, tanto um processo de aquisição de associações como de remoção de outras, dependendo do reforço de recompensa (e.g., Behrendt, 2011). Isto reforça a ideia de que o papel do MCC, e a sua interação com o hipocampo, pode fazer parte de um mecanismo que facilita ou inibe a recuperação de associações, facilitando aquelas que se associam com algo emocionalmente recompensador. Em suma, os nossos resultados, são suportados por estudos anteriores e indicam que o MCC, e sua interação com o lobo temporal medial, é importante para os processos de memória de esquemas emocionais (ver **Figura 14**).

Possível hipótese das funções do MCC: processamento de esquemas emocionais

Apesar de haver um vasto corpo de trabalhos realizados sobre o papel do MCC, não existe até à data um consenso na comunidade científica acerca do papel desta estrutura (ver recente discussão científica entre Lieberman e Eisenberger (2015) e Yarkoni, T.² Ph.D. investigador principal da Universidade do Texas).

Sobreposição do MCC, na sua conetividade com o medial do lobo temporal, para o estudo I (EI) e estudo II (EII) (i.e., amígdala-MCC (EI), hipocampos-MCC (EII))

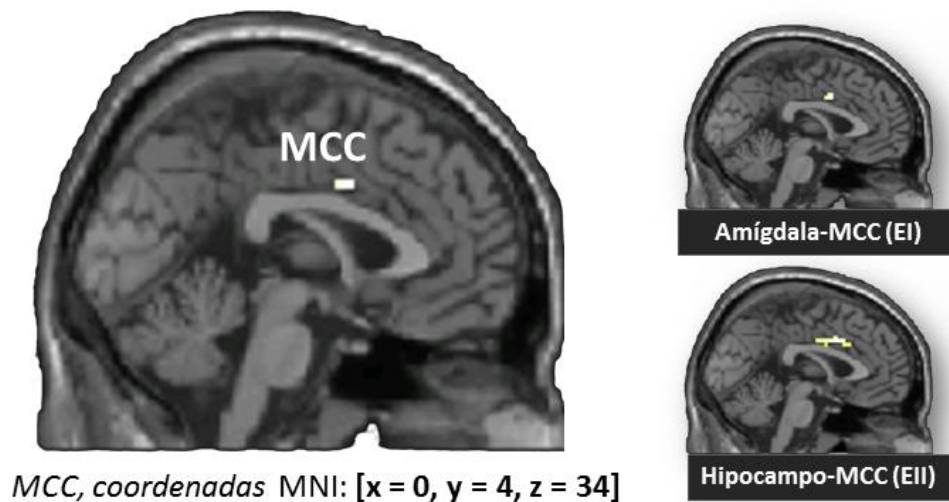


Figura 14 | Sobreposição de ativação do MCC para os dois estudos, nos resultados de conetividade com o lobo medial temporal.

Este facto sugere que as hipóteses explicativas anteriormente edificadas na literatura não foram capazes de captar a real complexidade das funções associadas a esta estrutura. Portanto, o facto de o MCC aparentar ter o dom da ubiquidade é uma indicação clara de que a conceptualização teórica utilizada para a realização de muitos

² <http://www.talyarkoni.org/blog/2015/12/05/no-the-dorsal-anterior-cingulate-is-not-selective-for-pain-comment-on-lieberman-and-eisenberger-2015/>
<https://www.psychologytoday.com/blog/social-brain-social-mind/201512/comparing-pain-cognitive-and-salience-accounts-dacc>
<http://www.talyarkoni.org/blog/2015/12/14/still-not-selective-comment-on-comment-on-comment-on-lieberman-eisenberger-2015/>

dos anteriores trabalhos é útil, mas manifestamente insuficiente. Esta incapacidade de elaborar uma concetualização teórica suficientemente abrangente torna-se clara quando se verifica que cada grupo de investigação se tende a focar numa função específica do MCC, como por exemplo a surpresa negativa (Egner, 2011), mas sempre sem conseguir explicar a totalidade de funções desta região – como por exemplo, integrando o seu papel fundamental nos processos de aprendizagem e de memória. É, no entanto, de referir uma vez mais, a importância dos esforços feitos por vários investigadores em tentar harmonizar todas as funções do MCC numa única abordagem teórica (e.g., Shackman, Salomons, Slagter, Fox, et al., 2011).

Para tentar incluir a complexidade de funções encontradas no MCC, e a sua aparente ubiquidade, comecei por analisar resultados e métodos experimentais, assim como as mais relevantes hipóteses explicativas do MCC. As hipóteses mais influentes na literatura sugerem que o papel do MCC está associado com funções cognitivas (e.g., monitorização de conflito, deteção de erro, elevados níveis de atenção), através da realização de tarefas que promovem o processamento emocional. Convergentemente, o MCC também é altamente importante na elicitação das respostas do sistema periférico simpático (e.g., Critchley et al., 2003b). Além disso, análises de conjunção mostram que esta estrutura cerebral medeia simultaneamente o processamento emotivo e cognitivo (e.g., Shackman, Salomons, Slagter, Fox, et al., 2011). De facto, o MCC tem vindo a desempenhar um papel na interação entre emoções e cognição (e.g., avaliar e prever durante uma experiência emocional), quando demonstrada o seu envolvimento em tarefas de avaliação de conteúdo emocional, enquanto experiência sentida. Segundo teoria dos esquemas, a interação dinâmica entre emoções e cognição elícita a recuperação de esquemas emocionais (i.e., estrutura de conhecimento preexistente) durante uma experiência, que por sua vez, influenciam os processos de memória. É ainda importante referir que a avaliação da informação emocional e a recuperação do conhecimento emocional preexistente autobiográfico são mediados pelo MCC (McRae et al., 2008). Estes resultados sugerem que quando a pessoa efetua uma avaliação está a recuperar (i.e., processo de memória) estruturas de conhecimento emocional preexistente passiva e automaticamente, em concordância com os pressupostos da teoria dos esquemas (e.g., Izard, 2007; Reisenzein & Stephan, 2013; Reisenzein, 2001). Também, uma

vasta gama de estudos tem demonstrado que o MCC se associa a processos de aprendizagem e memória emocional. De facto, estudos de neuroimagem funcional em humanos, mas sobretudo estudos em não-humanos que usam métodos de inativação de áreas homólogas em humanos, permitem conceber o papel MCC irredutivelmente necessário nos processos de aprendizagem e memória emocional (e.g., Klavir et al., 2012; Uematsu et al., 2014; Laurent & Westbrook, 2009; Frankland et al., 2004; Corcoran & Quirk, 2007). Apesar da investigação empírica providenciar estas evidências, as mesmas parecem ter sido descuradas por grupos de investigadores da neurociência cognitiva aplicada a humanos, na tentativa de compreender as funções do MCC.

Na sequência dos presentes resultados obtidos em ambos os estudos realizados, torna-se ainda mais premente encontrar uma função psicológica que possa ser associada ao MCC e que seja capaz de abranger toda a gama de tarefas para as quais esta região se tem revelado importante. A interação dinâmica entre a cognição (e.g., avaliação) e o processamento emotivo são, por si só, processos bastante vastos que, no entanto, têm sido frequentemente abordado na literatura científica. A teoria dos esquemas (e.g., Piaget, 1926; Bartlett, 1932; Neisser, 1976; Anderson, 1984; Rumelhart, 1978, 1980; Rumelhart & Ortony, 1976), mais particularmente a teoria dos esquemas emocionais (e.g., Izard, 2007, 2009; Russell, 1991; Reisenzein, 2001; ver também: Lewis, 2005) prevê que a avaliação subjetiva de informação emocional esteja especificamente associada à ativação de estruturas de conhecimento emocional preexistente (i.e., esquemas) de modo a perceber/interpretar/compreender uma dada experiência no momento presente. Nesta tese foi demonstrado também, que as teorias dos esquemas permitem estabelecer um modelo teórico suficientemente abrangente para englobar as funções até agora descritas para o MCC, através da combinação dessas funções com a dinâmica e estrutura dos esquemas (ver Capítulo II). Portanto, o conjunto dos trabalhos anteriormente realizados no MCC, em conjunto com os resultados obtidos nos dois estudos desta tese permitem sugerir que o MCC pode ser considerado como uma estrutura associada aos esquemas emocionais. Mais particularmente, a inexistência de uma teoria explicativa do MCC, que seja suficientemente abrangente para englobar todos os resultados obtidos, e o crescente número de trabalhos que demonstram um papel fundamental do

embodiment ('incorporação') na cognição, sugerem a necessidade do desenvolvimento do conceito de esquemas emocionais. O conceito de esquemas emocionais, enquanto estrutura de conhecimento em si, já foi anteriormente referido por um pequeno número de autores (Bullock & Russell, 1986; Fehr & Russell, 1984; Russell, 1991; Shaver & Schwartz, 1987; Oosterwijk & Barrett, 2014; Niedenthal et al., 2009) sem que, no entanto, tenha havido uma preocupação clara em enquadrar essa definição com os dados neurofisiológicos mais recentes. Proponho aqui que trabalhos futuros deveriam definir claramente o conceito de esquemas emocionais, de forma a englobar os novos achados experimentais e testar a validade da hipótese de que o MCC pode ser uma estrutura cerebral cuja função está associada à facilitação da expressão, consolidação e recuperação de estruturas de conhecimento emocional preexistente - esquemas emocionais.

5.2 Conclusão geral

Demonstrei nesta tese que o MCC tem um papel relevante na formação e recuperação de memória de informação emocional e que este papel é coincidente com uma função de avaliação dos esquemas, tais como definidos na teoria clássica dos esquemas. Estes resultados sugerem, pela primeira vez, um papel suficientemente abrangente para o MCC, e que é capaz de englobar o conjunto dos resultados experimentais encontrados até à data. Além disso, os estudos aqui elaborados sugerem que a necessidade do desenvolvimento da definição de esquemas emocionais. Por fim, uma vez que o MCC apresenta ser uma estrutura cerebral central na caracterização neuroanatômica das perturbações psicopatológicas afetivas e ou neurodegenerativas em humanos, torna-se premente explorar de que forma a expressão, consolidação e recuperação de esquemas emocionais através do MCC poderá apresentar um caminho na maior compreensão destes quadros clínicos.

Referências bibliográficas

- Ackerman, B., Abe, J., & Izard, C. (1998). *Differential emotions theory and emotional development*. In *What develops in emotional development?* (pp. 85-106). Springer US. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-1939-7_4
- Adolphs, R., Tranel, D., & Hamann, S. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393299000391>
- Ai, H., Opmeer, E. M., Veltman, D. J., van der Wee, N. J., van Buchem, M. A., Aleman, A., & van Tol, M. J. (2015). Brain Activation During Emotional Memory Processing Associated with Subsequent Course of Depression. *Neuropsychopharmacology*.
- Alcaro, A., & Panksepp, J. (2011). Neuroscience and Biobehavioral Reviews The SEEKING mind : Primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression, 35, 1805–1820. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.002>
- Allen, M., Fardo, F., Martin, J., D., Hillebrandt, H., Rees, G. ;, & Roepstorff, A. ; (2005). Evidence for embodied predictive coding: the anterior insula coordinates cortical processing of tactile deviancy. No. e1470. *PeerJ PrePrints*, 1–26.
- Amaral, D., Price, J., Pitkanen, A., & Carmichael, S. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. *The Amygdala: Neurobiological ...*, 42, 1-8., 166. Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?q=Anatomical+organization+of+the+primate+a+amygdaloid+complex.&btnG=&hl=en&as_sdt=0%2C5#0
- Anderson, a. K. (2007). Feeling emotional: the amygdala links emotional perception and experience. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(2), 71–72. <http://doi.org/10.1093/scan/nsm022>
- Anderson, J., & Bower, G. (1973). Human associative memory. Retrieved from <http://doi.apa.org/psycinfo/1973-30381-000>
- Anderson, J., & Milson, R. (1989). Human memory: An adaptive perspective. *Psychological Review*, 96(4), 703–719. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/rev/96/4/703/>
- Anderson, J., & Schooler, L. (1991). Reflections of the environment in memory. *Psychological Science*, 2(6), 396–408. Retrieved from <http://pss.sagepub.com/content/2/6/396.short>
- Anderson, J., & Schooler, L. (2000). *The adaptive nature of memory*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2000-00111-034>
- Anderson, R. C. (1984). Role of the reader's schema in comprehension, learning, and memory. *Learning to Read in American Schools: Basal* Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=J1w9w_YK_dQC&oi=fnd&pg=PA243&dq=Role+of+the+reader%27s+schema+in+comprehension,+learning,+and+memory&ots=83sOJU31ix&sig=4sk15NcXtoDh-6ppMxvE-wBAZGs
- Apps, M. a J., Lockwood, P. L., & Balsters, J. H. (2013). The role of the midcingulate

- cortex in monitoring others' decisions. *Frontiers in Neuroscience*, 7(December), 251. <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00251>
- Baldwin, M., Fehr, B., & Keedian, E. (1993). An exploration of the relational schemata underlying attachment styles: Self-report and lexical decision approaches. *Personality and social psychology bulletin*, 19, 746-746. Retrieved from http://www.mcgill.ca/files/social-intelligence/relational_schemata_underlying_attachment.pdf
- Barker, G. R. I., & Warburton, E. C. (2008). NMDA Receptor Plasticity in the Perirhinal and Prefrontal Cortices Is Crucial for the Acquisition of Long-Term Object-in-Place Associative Memory. *Journal of Neuroscience*, 28(11), 2837–2844. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4447-07.2008>
- Barrett, L. (2012). Emotions are real. *Emotion*, 12(3), 413–429. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/emo/12/3/413/>
- Barsalou, L. (2003). Situated simulation in the human conceptual system. *Language and Cognitive Processes*, 18(5-6), 513–562. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01690960344000026>
- Bartlett, F. C. (1932). *Remembering: A Study in Experimental and Social Psychology*, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, 32, 927–946. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00533-5](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00533-5)
- Becker, E. S., Roth, W. T., Andrich, M., & Margraf, J. (1999). Explicit memory in anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), 153–163.
- Beckmann, M., Johansen-Berg, H., & Rushworth, M. F. S. (2009). Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(4), 1175–90. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009>
- Behrendt, R. (2011). *Neuroanatomy of social behaviour: an evolutionary and psychoanalytic perspective*. Karnac Books. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=2wjOt1wVAz0C&oi=fnd&pg=PA1&dq=Ralf-Peter+Behrendt,+2011+&ots=MyPsC9VMFo&sig=c2jA7u-liaBQQnARR_ZIXg5PmzY
- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K.-J., & Napadow, V. (2013). The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(25), 10503–11. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P. L., Gioanni, Y., Battaglia, F. P., & Wiener, S. I. (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning. *Neuron*, 66(6), 921–36. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.013>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A

Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society.*, 57(1), 289–300.

- Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 1–23. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150536>
- Berns, G., Cohen, J., & Mintun, M. (1997). Brain regions responsive to novelty in the absence of awareness. *Science*, 276(5316), 1272–1275. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/276/5316/1272.short>
- Bernstein, D. M., & Loftus, E. F. (2009). How to Tell If a Particular Memory Is True or False. *Perspectives on Psychological Science*, 4(4), 370–374. <http://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01140.x>
- Bjork, R. (1989). Retrieval inhibition as an adaptive mechanism in human memory. *Varieties of Memory & Consciousness*, 309–330. Retrieved from <https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=bdOrEfZ0HiIC&oi=fnd&pg=PA309&dq=retrieval+inhibition+as+an+adaptive+mechanism+in+human+memory&ots=QcSd6CqAMI&sig=yao70ZfxhNjPqYe69-fyRPjcMrA>
- Botvinick, M., Cohen, J., & Carter, C. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661304002657>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2000). Evaluating the demand for control: Anterior cingulate cortex and conflict monitoring. *Psychological Review*, 108(3), 624-652
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179–81. <http://doi.org/10.1038/46035>
- Botvinick, M., & Plaut, D. (2004). Doing without schema hierarchies: a recurrent connectionist approach to normal and impaired routine sequential action. *Psychological Review*, 111(2), 395. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/rev/111/2/395/>
- Bradley, B. P., Mogg, K., & Williams, R. (1995). Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 33(7), 755–770.
- Brod, G., Werkle-Bergner, M., & Shing, Y. L. (2013). The influence of prior knowledge on memory: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7(October), 139. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00139>
- Bullock, M., & Russell, J. (1986). *Everyday Conceptions of Emotion: An Introduction to the Psychology, Anthropology and Linguistics of Emotion*. Springer Science & Business Media. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=j5tfBgAAQBAJ&pgis=1>
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2009). Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

Society for Neuroscience, 29(26), 8474–82.
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-09.2009>

- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827444>
- Bush, G., Vogt, B. a, Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. a, & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(1), 523–8. <http://doi.org/10.1073/pnas.012470999>
- Camille, N., Tsuchida, A., & Fellows, L. K. (2011). Double dissociation of stimulus-value and action-value learning in humans with orbitofrontal or anterior cingulate cortex damage. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(42), 15048–52. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3164-11.2011>
- Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10789–94. <http://doi.org/10.1073/pnas.162356599>
- Canli, T., Zhao, Z. U. O., Desmond, J. E., Glover, G., & Gabrieli, J. D. E. (1999). fMRI identifies a network of structures correlated with retention of positive and negative emotional memory, 27(4), 441–452.
- Carmichael, L., Hogan, H., & Walter, A. (1932). An experimental study of the effect of language on the reproduction of visually perceived form. *Journal of Experimental ...* Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/xge/15/1/73/>
- Carter, C., Botvinick, M., & Cohen, J. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the Neurosciences*. Retrieved from [http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/\\$002fj\\$002fr evneuro.1999.10.1\\$002frevneuro.1999.10.1.49\\$002frevneuro.1999.10.1.49.pdf?t :ac=j\\$002frevneuro.1999.10.1\\$002frevneuro.1999.10.1.49\\$002frevneuro.1999.10.1.49.xml](http://www.degruyter.com/dg/viewarticle.fullcontentlink:pdfeventlink/$002fj$002fr evneuro.1999.10.1$002frevneuro.1999.10.1.49$002frevneuro.1999.10.1.49.pdf?t :ac=j$002frevneuro.1999.10.1$002frevneuro.1999.10.1.49$002frevneuro.1999.10.1.49.xml)
- Carter, C., Braver, T., Barch, D., & Botvinick, M. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/280/5364/747.short>
- Carter, C. S., & van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 367–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18189010>
- Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1), 1–27.
- Castel, A. D., McGillivray, S., & Friedman, M. C. (2012). Metamemory and memory efficiency in older adults: Learning about the benefits of priority processing and value-directed remembering. *Memory and Aging: Current Issues and Future*

- Directions*, 245–270. Retrieved from <https://scholar.google.pt/scholar?hl=en&q=Metamemory+and+memory+efficiency+in+older+adults:+Learning+about+the+benefits+of+priority+processing+and+value-directed+remembering.+In:+Naveh-Benjamin+M,+Ohta+N,+editors.+Memory+and+aging:+Current+issue>
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(8), 414–21. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Cavanagh, J. F., Masters, S. E., Bath, K., & Frank, M. J. (2014). Conflict acts as an implicit cost in reinforcement learning. *Nature Communications*, 5, 5394. <http://doi.org/10.1038/ncomms6394>
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta Lingua Franca: A Common Mid-Frontal Substrate for Action Monitoring Processes. *Psychophysiology*, 49(2), 220–238. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x.Theta>
- Chen, M., & Bargh, J. (1999). Consequences of automatic evaluation: Immediate behavioral predispositions to approach or avoid the stimulus. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 25(2), 215–224. Retrieved from <http://psp.sagepub.com/content/25/2/215.short>
- Choi, D. C., Gourley, S. L., & Ressler, K. J. (2012). Prelimbic BDNF and TrkB signaling regulates consolidation of both appetitive and aversive emotional learning. *Translational Psychiatry*, 2(October), e205. <http://doi.org/10.1038/tp.2012.128>
- Chouchou, F., & Desseilles, M. (2014). Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Frontiers in Neuroscience*, 8(December), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00402>
- Chua, E. F., Schacter, D. L., Rand-Giovannetti, E., & Sperling, R. a. (2006). Understanding metamemory: neural correlates of the cognitive process and subjective level of confidence in recognition memory. *NeuroImage*, 29(4), 1150–60. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.058>
- Clark, V., Fannon, S., & Lai, S. (2000). Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 83(5), 3133–3139. Retrieved from <http://jn.physiology.org/content/83/5/3133.short>
- Cohen, J., Botvinick, M., & Carter, C. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature Neuroscience*. Retrieved from http://gehringlab.org/papers/Cohen_etal_2000_CommentOnGehringKnight2000_NatNeuro.pdf
- Cohen, M. (2011). Hippocampal-prefrontal connectivity predicts midfrontal oscillations and long-term memory performance. *Current Biology*, 21(22), 1900–1905. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096098221101075X>
- Colombetti, G. (2007). Enactive appraisal. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, 6(4), 527–546. <http://doi.org/10.1007/s11097-007-9077-8>

- Colzato, L. S., van Wouwe, N. C., & Hommel, B. (2007). Feature binding and affect: Emotional modulation of visuo-motor integration. *Neuropsychologia*, *45*(2), 440–446. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.032>
- Conway, M. A., & Loveday, C. (2015). Remembering , imagining , false memories & personal meanings. *Consciousness and cognition*, *33*, 574-581.
- Conway, M. A., & Pleydell-pearce, C. W. (2000). The Construction of Autobiographical Memories in the Self-Memory System, *107*(2), 261–288. <http://doi.org/10.1037//0033-295X>.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002a). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–15. <http://doi.org/10.1038/nrn755>
- Corcoran, K. a, & Quirk, G. J. (2007). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(4), 840–4. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5327-06.2007>
- Craig, a D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(8), 655–66. <http://doi.org/10.1038/nrn894>
- Craig, a D. B. (2009a). Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1525), 1933–42. <http://doi.org/10.1098/rstb.2009.0008>
- Craig, a D. B. (2009b). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(1), 59–70. <http://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Craig, A. D. B. (2007). Interoception and Emotion : a Neuroanatomical Perspective, *06*(602).
- Craik, F., & Lockhart, R. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253717280001X>
- Critchley, H. D. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *The Journal of Comparative Neurology*, *493*(1), 154–66. <http://doi.org/10.1002/cne.20749>
- Critchley, H. D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *73*(2), 88–94. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.01.012>
- Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of Physiology*, *523 Pt 1*, 259–70. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2269796&tool=pmcent>

rez&rendertype=abstract

- Critchley, H. D., & Harrison, N. a. (2013). Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*, 77(4), 624–38. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.008>
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, 33(4), 653–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11856537>
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.-K., ... Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain : A Journal of Neurology*, 126(Pt 10), 2139–52. <http://doi.org/10.1093/brain/awg216>
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189–95. <http://doi.org/10.1038/nn1176>
- Critchley, H., Tang, J., & Glaser, D. (2005). Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811905003290>
- Damasio, A. (2012). *Self comes to mind: Constructing the conscious brain.*, (Vintage).
- Damasio, A., & Carvalho, G. B. (2013). The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(2), 143–52. <http://doi.org/10.1038/nrn3403>
- Damasio, A. R. (1999). *The feeling of what happens : body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt Brace.
- Daselaar, S., Fleck, M., & Dobbins, I. (2006). Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-related fMRI study. *Cerebral ...*, 16(12), 1771–1782. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/16/12/1771.short>
- de Wit, S., Kosaki, Y., Balleine, B. W., & Anthony, D. (2006). Dorsomedial prefrontal cortex resolves response conflict in rats. *The Journal of ...*, 26(19), 5224–5229. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/26/19/5224.short>
- Dere, E., Pause, B. M., & Pietrowsky, R. (2010). Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 162–171.
- Dew, I. T. Z., Ritchey, M., Labar, K. S., & Cabeza, R. (2014). Prior perceptual processing enhances the effect of emotional arousal on the neural correlates of memory retrieval. *Neurobiology of learning and memory*, 112, 104-113.
- Dixon, M. L., Fox, K. C. R., & Christoff, K. (2014). A framework for understanding the relationship between externally and internally directed cognition. *Neuropsychologia*, (1), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.024>
- Do Monte, F. H., Souza, R. R., Wong, T. T., & Carobrez, A. de P. (2013). Systemic or intra-prelimbic cortex infusion of prazosin impairs fear memory reconsolidation.

- Behavioural Brain Research*, 244, 137–41.
<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.031>
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science (New York, N. Y.)*, 298(5596), 1191–4. <http://doi.org/10.1126/science.1076358>
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, 42(5), 855–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182723>
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2005). Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(7), 2626–31. <http://doi.org/10.1073/pnas.0409848102>
- Dosenbach, N. U. F., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., ... Petersen, S. E. (2006). A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron*, 50, 799–812. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>
- Dougherty, D., & Baer, L. (2002). Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of ...* Retrieved from <http://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.159.2.269>
- Dougherty, D., Shin, L., & Alpert, N. (1999). Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biological ...* Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322399000633>
- Downar, J., Crawley, A., Mikulis, D., & Davis, K. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, 3(3), 277–283. Retrieved from http://www.nature.com/neuro/journal/v3/n3/abs/nn0300_277.html
- Duncan, J. (2001). An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(11), 820–9. <http://doi.org/10.1038/35097575>
- Duncan, J., & Owen, a M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience*, 23, 475–483.
- Dunnett, S., Wareham, A., & Torres, E. (1990). Cholinergic blockade in prefrontal cortex and hippocampus disrupts short-term memory in rats. *Neuroreport*. Retrieved from http://journals.lww.com/neuroreport/abstract/1990/09000/cholinergic_blockade_in_prefrontal_cortex_and.17.aspx
- Dunsmoor, J. E., Bandettini, P. a, & Knight, D. C. (2007). Impact of continuous versus intermittent CS-UCS pairing on human brain activation during Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 121(4), 635–42. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.635>
- Egner, T. (2011). news and views Surprise ! A unifying model of dorsal anterior cingulate function ?, 14(10), 1219–1220.

- Egner, T., & Hirsch, J. (2005). Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1784–1790. Retrieved from <http://www.nature.com/neuro/journal/v8/n12/abs/nn1594.html>
- Einarsson, E., & Nader, K. (2012). Involvement of the anterior cingulate cortex in formation, consolidation, and reconsolidation of recent and remote contextual fear memory. *Learning & Memory*, 19(10), 449–452. Retrieved from <http://learnmem.cshlp.org/content/19/10/449.short>
- Eisenberger, N. I. (2012). The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(6), 421–34. <http://doi.org/10.1038/nrn3231>
- Eisenberger, N., Lieberman, M., & Williams, K. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/302/5643/290.short>
- Eisenberger, N., Taylor, S., & Gable, S. (2007). Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *Neuroimage*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907000857>
- Enzi, B., de Greck, M., Prösch, U., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2009). Is our self nothing but reward? Neuronal overlap and distinction between reward and personal relevance and its relation to human personality. *PLoS ONE*, 4(12). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0008429>
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
- Everling, S., & Tinsley, C. (2006). Selective representation of task-relevant objects and locations in the monkey prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 23(8), 2197–2214. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2006.04736.x/full>
- Fairhurst, M., Fairhurst, K., Berna, C., & Tracey, I. (2012). An fMRI study exploring the overlap and differences between neural representations of physical and recalled pain. *PloS One*, 7(10), e48711. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0048711>
- Fan, J., Hof, P. R., Guise, K. G., Fossella, J. a, & Posner, M. I. (2008). The functional integration of the anterior cingulate cortex during conflict processing. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(4), 796–805. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm125>
- Farrington, J. (1995). *Symbolic and continuous processes in the automatic selection of actions. Hybrid problems, hybrid solutions*. Amsterdam: IOS Press. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=81zIE7Af5LkC&oi=fnd&pg=PA27&dq=.+Symbolic+and+continuous+processes+in+the+automatic+selection+of+actions.&ots=ELryw_Car3&sig=ORD6NtyEQPyNQQmn66wTbwpXv5c
- Fehr, B. (1988). Prototype analysis of the concepts of love and commitment. *Journal*

- of Personality and Social Psychology*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/psp/55/4/557/>
- Fehr, B., & Russell, J. (1984). Concept of emotion viewed from a prototype perspective. *Journal of Experimental Psychology: General*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1985-16442-001>
- Fehr, B., & Russell, J. (1991). The concept of love viewed from a prototype perspective. *Journal of Personality and Social Psychology*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/psp/60/3/425/>
- Fehr, B., Russell, J., & Ward, L. (1982). Prototypicality of emotions: A reaction time study. *Bulletin of the Psychonomic Society*. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.3758/BF03334831>
- Feiling, A. (1927). Short Notes and Clinical Cases: A CASE OF MIMIC FACIAL PARALYSIS. *Journal of Neurology and Psychopathology*, 8(30), 141. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1068525/>
- Feinberg, T., Schindler, R., Flanagan, N., & Haber, L. (1992). Two alien hand syndromes. *Neurology*. Retrieved from <http://www.neurology.org/content/42/1/19.short>
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain : A Journal of Neurology*, 128(Pt 4), 788–96. <http://doi.org/10.1093/brain/awh405>
- Feng, P., Feng, T., Chen, Z., & Lei, X. (2013). Memory consolidation of fear conditioning: Bi-stable amygdala connectivity with dorsal anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <http://doi.org/doi:10.1093/scan/nst170>
- Fiddick, L. (2011). There is more than the amygdala: potential threat assessment in the cingulate cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(4), 1007–18. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.09.014>
- Foltz, E., & White, L. (1968). The role of rostral cingulumotomy in “pain” relief. *International Journal of Neurology*, 6(3.4), 353. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5759640>
- Fornari, R. V, Wichmann, R., Atucha, E., Desprez, T., Eggens-Meijer, E., & Roozendaal, B. (2012). Involvement of the insular cortex in regulating glucocorticoid effects on memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6(March), 10. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00010>
- Frankland, P., Bontempi, B., & Talton, L. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/304/5672/881.short>
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D. and Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical Parametric Maps in Functional Imaging : A General Linear Approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189–210.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997).

- Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218–29. <http://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>
- Fujiwara, J., Tobler, P. N., Taira, M., Iijima, T., & Tsutsui, K.-I. (2009). Segregated and integrated coding of reward and punishment in the cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 101(6), 3284–93. <http://doi.org/10.1152/jn.90909.2008>
- Gabbott, P., & Warner, T. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, 492(2), 145–177. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.20738/full>
- Gehring, W., & Coles, M. (1995). A brain potential manifestation of error-related processing. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44, 261–272. Retrieved from http://www.gehringlab.org/papers/Gehring_etal_1995_ERNReview_EEGJournalSupplement.pdf
- Gehring, W., & Fencsik, D. (2001). Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *The Journal of Neuroscience*. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/21/23/9430.short>
- Gehring, W., Goss, B., & Coles, M. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 4(6), 385–390. Retrieved from <http://pss.sagepub.com/content/4/6/385.short>
- Gehring, W., & Knight, R. (2000). Prefrontal–cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*. Retrieved from http://www.nature.com/neuro/journal/v3/n5/abs/nn0500_516.html
- Ghosh, V. E., & Gilboa, A. (2014). What is a memory schema? A historical perspective on current neuroscience literature. *Neuropsychologia*, 53, 104–14. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.010>
- Godsil, B. P., Kiss, J. P., & Spedding, M. (2013). The hippocampal – prefrontal pathway : The weak link in psychiatric disorders ? *ese*, 1165–1181.
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., & Deisseroth, K. (2011). Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*, 147(3), 678–89. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.033>
- Gothard, K. M. (2014). The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Frontiers in Neuroscience*, 8(March), 43. <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00043>
- Gu, X., Hof, P. R., Friston, K. J., & Fan, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *The Journal of Comparative Neurology*, 3388, 3371–3388. <http://doi.org/10.1002/cne.23368>
- Guillet, R., & Arndt, J. (2009). Taboo words: the effect of emotion on memory for peripheral information. *Memory & Cognition*, 37(6), 866–879. <http://doi.org/10.3758/MC.37.6.866>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American*

College of Neuropsychopharmacology, 35, 4–26.
<http://doi.org/10.1038/npp.2009.129>

- Haddon, J., & Killcross, S. (2006). Prefrontal cortex lesions disrupt the contextual control of response conflict. *The Journal of Neuroscience*, 26(11), 2933–2940. Retrieved from <https://www.jneurosci.org/content/26/11/2933.full>
- Hadley, C. B., & Mackay, D. G. (2006). Does emotion help or hinder immediate memory? Arousal versus priority-binding mechanisms. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 32(1), 79–88.
<http://doi.org/10.1037/0278-7393.32.1.79>
- Hall, J., Harris, J. M., McKirdy, J. W., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2007). Emotional memory in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 45(6), 1152–1159.
- Harrison, N. a, Cooper, E., Voon, V., Miles, K., & Critchley, H. D. (2013). Central autonomic network mediates cardiovascular responses to acute inflammation: relevance to increased cardiovascular risk in depression? *Brain, Behavior, and Immunity*, 31, 189–96. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.02.001>
- Harrison, N. a, Gray, M. a, Gianaros, P. J., & Critchley, H. D. (2010). The embodiment of emotional feelings in the brain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(38), 12878–84.
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1725-10.2010>
- Harvey, P.-O., Fossati, P., & Lepage, M. (2007). Modulation of memory formation by stimulus content: specific role of the medial prefrontal cortex in the successful encoding of social pictures. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 351–62.
<http://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.2.351>
- Hayes, D. J., Duncan, N. W., Xu, J., & Northoff, G. (2014). A comparison of neural responses to appetitive and aversive stimuli in humans and other mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45C, 350–368.
<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.018>
- Head, B. Y. H., & Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain*, 34(2), 103–254.
- Herbener, E. S. (2008). Emotional memory in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 875–887.
- Hermans, E. J., Battaglia, F. P., Atsak, P., de Voogd, L. D., Fernández, G., & Roozendaal, B. (2014). How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties. *Neurobiology of Learning and Memory*, (March).
<http://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.02.005>
- Hillman, K. L., & Bilkey, D. K. (2012). Neural encoding of competitive effort in the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1290–7.
<http://doi.org/10.1038/nn.3187>
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2008). Dorsal anterior cingulate cortex integrates reinforcement history to guide voluntary behavior. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(5), 548–59.
<http://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.013>

- Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Nystrom, L., Mars, R. B., Coles, M. G. H., & Cohen, J. D. (2004). Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature Neuroscience*, 7(5), 497–8. <http://doi.org/10.1038/nn1238>
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 122–8. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.008>
- Horowitz, L. M., Wright, J. C., Lowenstein, E., & Parad, H. W. (1981). The prototype as a construct in abnormal psychology. I. A method for deriving prototypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 90(6), 568–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7320326>
- Hsu, C., Conrad, M., & Jacobs, A. (2014). Fiction feelings in Harry Potter: haemodynamic response in the mid-cingulate cortex correlates with immersive reading experience. *NeuroReport*, 25(17), 1356–1361. Retrieved from http://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2014/12030/Fiction_feelings_in_Harry_Potter___haemodynamic.5.aspx
- Huijbers, W., Pennartz, C. M. a, Rubin, D. C., & Daselaar, S. M. (2011). Imagery and retrieval of auditory and visual information: neural correlates of successful and unsuccessful performance. *Neuropsychologia*, 49(7), 1730–40. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.051>
- Huijbers, W., Pennartz, C. M., Cabeza, R., & Daselaar, S. M. (2009). When learning and remembering compete: a functional MRI study. *PLoS Biology*, 7(1), e11. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000011>
- Izaki, Y., Takita, M., & Akema, T. (2003). Compatibility of bidirectional synaptic plasticity on hippocampo-prefrontal cortex pathway in rats. *Neuroscience Letters*, 345(1), 69–71. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394003004920>
- Izard, C. (1991). *The psychology of emotions*. Springer Science & Business Media. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=RPv-shA_sxMC&oi=fnd&pg=PA1&dq=The+psychology+of+emotions+izard&ots=cSCc9r08_7&sig=PloMMSkxLtU_RIRI39b2UBmi4Gw
- Izard, C. E. (2007). Basic Emotions, Natural Kinds, Emotion Schemas, and a New Paradigm. *Perspectives on Psychological Science*, 2(3), 260–280. <http://doi.org/10.1111/j.1745-6916.2007.00044.x>
- Izard, C. E. (2009). Emotion Theory and Research: Highlights, Unanswered Questions, and Emerging Issues. *Annu Rev Psychol*, 60, 1–25. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163539.Emotion>
- Jackson, D. C., Mueller, C. J., Dolski, I., Dalton, K. M., Nitschke, J. B., Urry, H. L., ... Davidson, R. J. (2003). NOW YOU FEEL IT , NOW YOU DON ' T : Frontal Brain Electrical Asymmetry and Individual Differences in Emotion Regulation.
- James, W. (1894). Discussion: The physical basis of emotion. *Psychological Review*, 1(5), 516–529. <http://doi.org/10.1037/h0065078>

- Johansen-Berg, H., & Gutman, D. (2008). Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/18/6/1374.short>
- Johnson, T. W. S. and S. C. (2007). Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal, *31*(4), 585–596.
- Jones, B. F., & Witter, M. P. (2007). Cingulate Cortex Projections to the Parahippocampal Region and Hippocampal Formation in the Rat, *976*, 957–976. <http://doi.org/10.1002/hipo>
- Jones, M. W., & Wilson, M. A. (2005). Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biology*, *3*(12), e402. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030402>
- Josephs, O., Turner, R., & Friston, K. (1997). Event-related fMRI. *Human Brain Mapping*, *5*(4), 243–248. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.420.6042&rep=rep1&type=pdf>
- Kalisch, R., & Gerlicher, A. M. V. (2014). Making a mountain out of a molehill: On the role of the rostral dorsal anterior cingulate and dorsomedial prefrontal cortex in conscious threat appraisal, catastrophizing, and worrying. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.002>
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2006). Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *NeuroImage*, *30*(4), 1458–66. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.011>
- Kensinger, E. a, & Corkin, S. (2004). Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(9), 3310–5. <http://doi.org/10.1073/pnas.0306408101>
- Kensinger, E. a, Garoff-Eaton, R. J., & Schacter, D. L. (2007). How negative emotion enhances the visual specificity of a memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(11), 1872–87. <http://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.11.1872>
- Kensinger, E. a, & Schacter, D. L. (2006). Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(9), 2564–70. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5241-05.2006>
- Kensinger, E. a, & Schacter, D. L. (2008). Neural processes supporting young and older adults' emotional memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(7), 1161–73. <http://doi.org/10.1162/jocn.2008.20080>
- Kesner, R., Hunt, M., Williams, J., & Long, J. (1996). Prefrontal cortex and working memory for spatial response, spatial location, and visual object information in the rat. *Cerebral Cortex*. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/6/2/311.short>
- Kilpatrick, L., & Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and

- frontal regions during emotionally influenced memory storage. *NeuroImage*, 20(4), 2091–2099. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.006>
- Kim, H. (2011). Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: a meta-analysis of 74 fMRI studies. *NeuroImage*, 54(3), 2446–61. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.045>
- Kim, H., & Cabeza, R. (2009). Common and specific brain regions in high- versus low- confidence recognition memory. *Brain Research*, 1282, 103–113. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.080.Common>
- Klavir, O., Genud-Gabai, R., & Paz, R. (2012). Low-frequency stimulation depresses the primate anterior-cingulate-cortex and prevents spontaneous recovery of aversive memories. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(25), 8589–97. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6481-11.2012>
- Klavir, O., Genud-Gabai, R., & Paz, R. (2013). Functional connectivity between amygdala and cingulate cortex for adaptive aversive learning. *Neuron*, 80(5), 1290–300. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.035>
- Knight, D. C., Cheng, D. T., Smith, C. N., Stein, E. a, & Helmstetter, F. J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(1), 218–28. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0433-03.2004>
- Kobayashi, N., & Yoshino, A. (2007). Autonomic arousal in cognitive conflict resolution. *Autonomic* Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070206002645>
- Kolling, N., Wittmann, M., & Rushworth, M. F. S. (2014). Multiple neural mechanisms of decision making and their competition under changing risk pressure. *Neuron*, 81, 1190–1202. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.033>
- Komorowski, R. W., Manns, J. R., & Eichenbaum, H. (2009). Robust conjunctive item-place coding by hippocampal neurons parallels learning what happens where. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(31), 9918–29. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1378-09.2009>
- Kringelbach, M. L., & Radcliffe, J. (2005). THE HUMAN ORBITOFRONTAL CORTEX : LINKING REWARD TO HEDONIC EXPERIENCE, 6(September), 691–702. <http://doi.org/10.1038/nrn1748>
- Kroes, M. C. W., & Fernández, G. (2012). Dynamic neural systems enable adaptive, flexible memories. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1646–1666. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.014>
- Kryla-Lighthall, N., & Mather, M. (2009). *The role of cognitive control in older adults' emotional well-being.*
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews. Neuroscience*, 7(1), 54–64. <http://doi.org/10.1038/nrn1825>
- Lane, R. D. (2008). Neural substrates of implicit and explicit emotional processes: a

- unifying framework for psychosomatic medicine. *Psychosomatic Medicine*, 70(2), 214–31. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181647e44>
- Lane, R. D., Fink, G. R., Chau, P. M., & Dolan, R. J. (1997). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport*, 8(18), 3969–72.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, a, & Schwartz, G. E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(4), 525–35. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712681>
- Lang, Peter J., Margaret M. Bradley, and B. N. C. (2005). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual*. (NIMH, Cent).
- Lang, S., Kroll, A., Lipinski, S. J., Wessa, M., Ridder, S., Christmann, C., ... Flor, H. (2009). Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 29(4), 823–32. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06624.x>
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 10(4), 438–446. Retrieved from [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4%3C438::AID-HIPO10%3E3.0.CO;2-3/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-1063(2000)10:4%3C438::AID-HIPO10%3E3.0.CO;2-3/full)
- Laurent, V., & Westbrook, R. (2009). Inactivation of the infralimbic but not the prelimbic cortex impairs consolidation and retrieval of fear extinction. *Learning & Memory*. Retrieved from <http://learnmem.cshlp.org/content/16/9/520.short>
- LeDoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653–76. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>
- Lee, I., & Solivan, F. (2008). The roles of the medial prefrontal cortex and hippocampus in a spatial paired-association task. *Learning & Memory*, 15(5), 357–367. Retrieved from <http://learnmem.cshlp.org/content/15/5/357.short>
- Lenz, F., Rios, M., & Zirh, A. (1998). Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *Journal of ...*, 79(4), 2231–2234. Retrieved from <http://jn.physiology.org/content/79/4/2231.short>
- Lewis, M. D. (2005). Bridging emotion theory and neurobiology through dynamic systems modeling. *Behavioral and brain sciences*, 28(02), 169-194.
- Lieberman, M. D., & Cunningham, W. a. (2009). Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 423–8. <http://doi.org/10.1093/scan/nsp052>
- Lieberman, M., & Eisenberger, N. (2015). The dorsal anterior cingulate cortex is selective for pain: Results from large-scale reverse inference. *Proceedings of the ...*, 112(49), 15250–15255. Retrieved from <http://www.pnas.org/content/112/49/15250.short>
- Linehan, M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*.

New York: The Guilford Press.

- Linman, C., & Rougemont-Bücking, A. (2011). Unconditioned responses and functional fear networks in human classical conditioning. *Behavioural Brain Research*, 221(1), 237–245. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432811001616>
- Livneh, U., & Paz, R. (2012). Article Amygdala-Prefrontal Synchronization Underlies Resistance to Extinction of Aversive Memories. *Neuron*, 75(1), 133-142.
- Livneh, U., Resnik, J., Shohat, Y., & Paz, R. (2012). Self-monitoring of social facial expressions in the primate amygdala and cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(46), 18956–61. <http://doi.org/10.1073/pnas.1207662109>
- Lynch, M. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 84(1), 87–136. Retrieved from <http://physrev.physiology.org/content/84/1/87.short>
- MacKay, D. G., Shafto, M., Taylor, J. K., Marian, D. E., Abrams, L., & Dyer, J. R. (2004). Relations between emotion, memory, and attention: evidence from taboo stroop, lexical decision, and immediate memory tasks. *Memory & Cognition*, 32(3), 474–488. <http://doi.org/10.3758/BF03195840>
- MacLeod, C., & McLaughlin, K. (1995). Implicit and explicit memory bias in anxiety: A conceptual replication. *Behaviour Research and Therapy*, 33(1), 1–14.
- MacLeod, M. D., & Saunders, J. (2008). Retrieval inhibition and memory distortion: Negative consequences of an adaptive process. *Current Directions in Psychological Science*, 17(1), 26–30. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00542.x>
- Macmillan, N., & Creelman, C. (2004). *Detection theory: A user's guide*. Psychology press. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=P094AgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Macmillan+signal+detection&ots=bctj2tKj81&sig=Ly_a-ht2j3oqvXNRpr95EA4DPE
- Magno, E., Foxe, J. J., Molholm, S., Robertson, I. H., & Garavan, H. (2006). The anterior cingulate and error avoidance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(18), 4769–73. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0369-06.2006>
- Maier, S., Szalkowski, A., Kamphausen, S., Perlov, E., Feige, B., Blechert, J., ... Tüscher, O. (2012). Clarifying the role of the rostral dmPFC/dACC in fear/anxiety: learning, appraisal or expression? *PloS One*, 7(11), e50120. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0050120>
- Mather, M., & Neshyva, K. (2008). Arousal-Enhanced Location Memory for Pictures. *Journal of Memory and Language*, 58(2), 449–464. <http://doi.org/10.1016/j.jml.2007.01.004>
- Mathews, A., Mogg, K., May, J., & Eysenck, M. (1989). Implicit and explicit memory bias in anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 98(3), 236–xx.
- Matsumoto, K., & Tanaka, K. (2004). The role of the medial prefrontal cortex in

- achieving goals. *Current Opinion in Neurobiology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438804000376>
- Maviel, T., Durkin, T., Menzaghi, F., & Bontempi, B. (2004). Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/305/5680/96.short>
- McDonald, A. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008298000033>
- McKenzie, S., Robinson, N. T. M., Herrera, L., Churchill, J. C., & Eichenbaum, H. (2013). Learning causes reorganization of neuronal firing patterns to represent related experiences within a hippocampal schema. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(25), 10243–56. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0879-13.2013>
- McRae, K., Eric M. Reimann, Forta, C. L., Chene, K., D., R., & Lane. (2008). Association between trait emotional awareness and dorsal anterior cingulate activity during emotion is arousal-dependent. *Neuroimage*, 41(2). <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.030>.Association
- Mechias, M.-L., Etkin, A., & Kalisch, R. (2010). A meta-analysis of instructed fear studies: implications for conscious appraisal of threat. *NeuroImage*, 49(2), 1760–8. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.040>
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 535–49. <http://doi.org/10.1007/s00429-010-0265-x>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Menon, V., Adelman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, a L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 12(3), 131–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170305>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655–67. <http://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Mesulam, M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10(4), 309–325. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410100402/full>
- Meyer, W., Reisenzein, R., & Schützwohl, A. (1997). Toward a process analysis of emotions: The case of surprise. *Motivation and Emotion*, 21(3), 251–274. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1023/A:1024422330338>
- Meyer, W. U., Niepel, M., Rudolph, U., & Schützwohl, A. (1991). An experimental analysis of surprise. *Cognition & Emotion*, 5(4), 295–311. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699939108411042>

- Mickley, K. R., & Kensinger, E. a. (2008). Emotional valence influences the neural correlates associated with remembering and knowing. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 8(2), 143–152. <http://doi.org/10.3758/CABN.8.2.143>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–51. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007a). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1191–4. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.032>
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007b). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1191–4. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.032>
- Miranda, MI, Sabath, E, Nunez-Jaramillo, L, Purón-Sierra, L. (2011). β -Adrenergic receptors in the insular cortex are differentially involved in aversive vs. incidental context memory formation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 18(8), 502–7. <http://doi.org/10.1101/lm.2126111>
- Miranda, M. I., Quirarte, G. L., Rodriguez-Garcia, G., McGaugh, J. L., & Roozendaal, B. (2008). Glucocorticoids enhance taste aversion memory via actions in the insular cortex and basolateral amygdala. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 15(7), 468–76. <http://doi.org/10.1101/lm.964708>
- Miranda, M. I., Sabath, E., Nuñez-Jaramillo, L., & Purón-Sierra, L. (2011). β -Adrenergic receptors in the insular cortex are differentially involved in aversive vs. incidental context memory formation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 18(8), 502–7. <http://doi.org/10.1101/lm.2126111>
- Moran, J. M., Heatherton, T. F., & Kelley, W. M. (2009). Modulation of cortical midline structures by implicit and explicit self-relevance evaluation. *Social Neuroscience*, 4(3), 197–211. <http://doi.org/10.1080/17470910802250519>
- Morecraft, R. (2004). The Motor Cortex and Facial Expression: New Insights From Neuroscience. *The Neurologist*, 10(5), 235–249. Retrieved from http://journals.lww.com/theneurologist/Abstract/2004/09000/The_Motor_Cortex_and_Facial_Expression___New.2.aspx
- Morecraft, R., & Tanji, J. (2009). *Cingulofrontal interactions and the cingulate motor areas. Cingulate neurobiology and disease*. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=jJuk7MRD1GkC&oi=fnd&pg=PA113&dq=Cingulofrontal+interaction+and+the+cingulate+motor+areas&ots=4lWHzqRaLV&sig=9uHxkacLfBJ_imdApHhdiUDkqPA
- Murphy, K., Bodurka, J., & Bandettini, P. (2007). How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190600992X>
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A., & LaBar, K. S. (2010). fMRI studies of

- successful emotional memory encoding: a quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48(12), 3459–3469. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.030>.fMRI
- Nairne, J., & Pandeirada, J. (2008). Adaptive memory remembering with a stone-age brain. *Current Directions in Psychological ...*, 17(4), 239–243. Retrieved from <http://cdp.sagepub.com/content/17/4/239.short>
- Nairne, J. S., Pandeirada, J. N. S., Gregory, K. J., & Van Arsdall, J. E. (2009). Adaptive memory: Fitness relevance and the hunter-gatherer mind. *Psychological Science*, 20(6), 740–746. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02356.x>
- Nairne, J. S., Thompson, S. R., & Pandeirada, J. N. S. (2007). Adaptive memory: survival processing enhances retention. *Journal of Experimental ...*, 33(2), 263–273. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/xlm/33/2/263/>
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598730>
- Neisser, U. (1976). *Cognitive and Reality*. San Francisco: Freeman.
- Niedenthal, P. (2005). Embodiment in attitudes, social perception, and emotion. *Personality and Social ...*, 9(3), 184–211. Retrieved from <http://psr.sagepub.com/content/9/3/184.short>
- Niedenthal, P. M. (2007). Embodying emotion. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5827), 1002–5. <http://doi.org/10.1126/science.1136930>
- Niedenthal, P. M., Winkielman, P., Mondillon, L., & Vermeulen, N. (2009). Embodiment of emotion concepts. *Journal of Personality and Social Psychology*, 96(6), 1120–36. <http://doi.org/10.1037/a0015574>
- Norman, D., & Shallice, T. (1986). *Attention to action*. Springer US. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-0629-1_1
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2003). Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia*, 41(3), 371–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12457761>
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of Experimental Psychology: General*, 129(2), 242–261. <http://doi.org/10.1037//0096-3445.129.2.242>
- Ochsner, K. N., Bunge, S. a, Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1215–29. <http://doi.org/10.1162/089892902760807212>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242–9. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.010>

- Ochsner, K. N., Knierim, K., Ludlow, D. H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., & Mackey, S. C. (2004). Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(10), 1746–72. <http://doi.org/10.1162/0898929042947829>
- Oosterwijk, S., & Barrett, L. F. (2014). Embodiment in the construction of emotion experience and emotion understanding., 250–260. Retrieved from http://www.researchgate.net/publication/264746099_Embodiment_in_the_construction_of_emotion_experience_and_emotion_understanding
- Orr, C., & Hester, R. (2012). Error-related anterior cingulate cortex activity and the prediction of conscious error awareness. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(June), 177. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00177>
- Owen, A., & McMillan, K. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.20131/full>
- Paller, K. A., & Wagner, A. D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(2), 93–102. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01845-3](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01845-3)
- Panksepp, J. (2005). Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans. *Consciousness and Cognition*, *14*(1), 30–80. <http://doi.org/10.1016/j.concog.2004.10.004>
- Panksepp, J. (2011). Cross-species affective neuroscience decoding of the primal affective experiences of humans and related animals. *PLoS One*. Retrieved from <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0021236>
- Panksepp, J., Fuchs, T., & Iacobucci, P. (2011). The basic neuroscience of emotional experiences in mammals: The case of subcortical FEAR circuitry and implications for clinical anxiety. *Applied Animal Behaviour Science*, *129*(1), 1–17. <http://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.09.014>
- Pardo, J., Pardo, P., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the ...*, *87*(1), 256–259. Retrieved from <http://www.pnas.org/content/87/1/256.short>
- Parisi, D. (2011). The other half of the embodied mind. *Embodied and Grounded Cognition*. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=u_bSV7fFWQ8C&oi=fnd&pg=PA249&dq=The+other+half+of+the+embodied+mind&ots=NQB_-PWnh-&sig=H_mHIY5aCNC3f2okC-3hGk_sr3E
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(6), 417–24. Retrieved from <http://www.ccs.fau.edu/~bressler/EDU/AdvCogNeuro/pdf/PACG.pdf>
- Pessoa, L. (2005). To what extent are emotional visual stimuli processed without attention and awareness? *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 188–96. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.002>

- Pessoa, L. (2009). How do emotion and motivation direct executive control? *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 160–6. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.006>
- Pessoa, L. (2010). Emergent processes in cognitive-emotional interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(4), 433–448.
- Pessoa, L., McKenna, M., Gutierrez, E., & Ungerleider, L. G. (2002). Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 11458–63. <http://doi.org/10.1073/pnas.172403899>
- Peterson, B., Skudlarski, P., & Gatenby, J. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1237–1258. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322399000566>
- Petrovich, G. D. (2011). Forebrain circuits and control of feeding by learned cues. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(2), 152–8. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.10.003>
- Phan, K. L., Taylor, S. F., Welsh, R. C., Ho, S.-H., Britton, J. C., & Liberzon, I. (2004). Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *NeuroImage*, 21(2), 768–80. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.072>
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16(2), 331–48. <http://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087>
- Phelps, E. a, & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175–87. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54(5), 504–514. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00168-9](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00168-9)
- Piaget, J. (1926). *The language and thought of the child*. London: Routledge & Kegan Paul.
- Piaget, J., Cook, M., & Norton, W. (1952). *The origins of intelligence in children* (Internatio). New York. Retrieved from [http://www.bxscience.edu/ourpages/auto/2014/11/16/50007779/Piaget When Thinking Begins10272012_0000.pdf](http://www.bxscience.edu/ourpages/auto/2014/11/16/50007779/Piaget%20When%20Thinking%20Begins10272012_0000.pdf)
- Picard, N., & Strick, P. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/6/3/342.short>
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(11), 769–87. <http://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Pollatos, O., Gramann, K., & Schandry, R. (2007). Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings. *Human Brain Mapping*, 28(1), 9–18.

<http://doi.org/10.1002/hbm.20258>

- Pollatos, O., Schandry, R., Auer, D. P., & Kaufmann, C. (2007). Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Research*, 1141, 178–87. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.026>
- Portch, E., Havelka, J., Brown, C., & Giner-Sorolla, R. (2015). Using emotional scripts to generate and validate a set of emotion verbs. Retrieved from <https://peerj.com/preprints/903/>
- Posner, M., & DiGirolamo, G. (1998). *Executive Attention: Conflict, Target Detection, and Cognitive Control*. W: R. Parasuraman (red.), *The Attentive Brain* (s. 401-423). Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?q=Executive+attention%3A+conflict%2C+target+detection+and+cognitive+control&btnG=&hl=en&as_sdt=0%2C5#0
- Posner, M., & Keele, S. (1968). On the genesis of abstract ideas. *Journal of Experimental Psychology*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1968-14980-001>
- Posner, M., Petersen, S., Fox, P., & Raichle, M. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240(4859), 1627–1631. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/240/4859/1627.short>
- Procyk, E., Tanaka, Y. L., & Joseph, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nature neuroscience*, 3(5), 502-508.
- Qin, S., Hermans, E. J., van Marle, H. J. F., & Fernández, G. (2012). Understanding low reliability of memories for neutral information encoded under stress: alterations in memory-related activation in the hippocampus and midbrain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(12), 4032–41. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3101-11.2012>
- Quamme, J. R., Yonelinas, A. P., & Norman, K. A. (2007). Effect of unitization on associative recognition in amnesia. *Hippocampus*, 200(January), 192–200. <http://doi.org/10.1002/hipo>
- Reas, E. T., & Brewer, J. B. (2013). Retrieval search and strength evoke dissociable brain activity during episodic memory recall. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(2), 219–33. http://doi.org/10.1162/jocn_a_00335
- Reisenzein, R. (2001). Appraisal processes conceptualized from a schema-theoretic perspective: Contributions to a process analysis of emotions. *Appraisal Processes in Emotion: Theory, Methods, Research*, 187–201.
- Reisenzein, R., & Stephan, a. (2013). More on James and the Physical Basis of Emotion. *Emotion Review*, 6(1), 35–46. <http://doi.org/10.1177/1754073913501395>
- Richardson, M. P., Strange, B. a, & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3), 278–85. <http://doi.org/10.1038/nn1190>
- Ridout, N., Astell, A., Reid, I., Glen, T., & O'Carroll, R. (2003). Memory bias for

- emotional facial expressions in major depression. *Cognition & Emotion*, 17(1), 101–122.
- Ridout, N., O'Carroll, R., & Dritschel, B. (2007). Emotion recognition from dynamic emotional displays following anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for chronic depression. *Neuropsychologia*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393207000115>
- Ritchey, M., Labar, K. S., & Cabeza, R. (2011). Level of processing modulates the neural correlates of emotional memory formation, 23(4), 757–771. <http://doi.org/10.1162/jocn.2010.21487.Level>
- Ritchey, M., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2011). Level of processing modulates the neural correlates of emotional memory formation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(4), 757–71. <http://doi.org/10.1162/jocn.2010.21487>
- Robert, H. (2012). Impaired learning from errors in chronic cannabis users: Dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus hypoactivity. Retrieved from <http://philpapers.org/rec/ROBILF>
- Rolls, E. (2015). Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*, 62, 62, 119–157. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945213003110>
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 216–44. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.001>
- Roy, M., Shohamy, D., & Wager, T. D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Changes*, 29(3), 997–1003. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted>
- Rudrauf, D., Lachaux, J.-P., Damasio, A., Baillet, S., Hugueville, L., Martinerie, J., ... Renault, B. (2009). Enter feelings: somatosensory responses following early stages of visual induction of emotion. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 72(1), 13–23. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.015>
- Rumelhart, D. (1978). Schemata: The building blocks of cognition. Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?hl=en&q=Schemata%3A+The+building+blocks+of+cognition&btnG=&as_sdt=1%2C5&as_sdtp=#0
- Rumelhart, D. (1980). Schemata: The building blocks of cognition. In; RJ Spiro/BC Bruce/WF Brewer (Eds.): *Theoretical Issues in Reading Comprehension*. Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?hl=en&q=Schemata%3A+The+building+blocks+of+cognition&btnG=&as_sdt=1%2C5&as_sdtp=#1
- Rumelhart, D., & Ortony, A. (1976). The representation of knowledge in memory. Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?hl=en&q=The+representation+of+knowledge+in+memory&btnG=&as_sdt=1%2C5&as_sdtp=#0
- Rushworth, M. F. S., & Behrens, T. E. J. (2008). Choice, uncertainty and value in

- prefrontal and cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 11(4), 389–97.
<http://doi.org/10.1038/nn2066>
- Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making. *Neuron*, 70(2010), 1054–1069. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.014>
- Rushworth, M., & Walton, M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive ...*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661304001913>
- Russell, J. (1991). In defense of a prototype approach to emotion concepts. *Journal of Personality and Social Psychology*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/psp/60/1/37/>
- Russell, J. a., Rosenberg, E. L., & Lewis, M. D. (2011). Introduction to a Special Section on Basic Emotion Theory. *Emotion Review*, 3(4), 363–363.
<http://doi.org/10.1177/1754073911411606>
- Satpute, A. B., Shu, J., Weber, J., Roy, M., & Ochsner, K. N. (2013). The Functional Neural Architecture of Self-Reports. *Biological Psychiatry*, 73(7), 631–638.
- Schachter, S., Singer, J. E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379–99.
- Schacter, D., Guerin, S., & Jacques, P. (2011). Memory distortion: An adaptive perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 467–474. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1364661311001744>
- Schank, R. (1983). *Dynamic memory: A theory of reminding and learning in computers and people*. Cambridge: Cambridge University Press. Retrieved from <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=538776>
- Schank, R., & Abelson, R. (1977). *Scripts, Plans, Goals, and Understanding*. Hillsdale NJ: Earlbaum Assoc. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=YFuJABU1ABIC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Scripts,+Plans,+Goals,+and+Understanding&ots=EmFora1R27&sig=9b5bs_ZoVkax5B7GaktWDkqMyy4
- Scherer, K. R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? *Social Science Information*, 44(4), 695–729. <http://doi.org/10.1177/0539018405058216>
- Scherer, K. R. (2013). The Nature and Dynamics of Relevance and Valence Appraisals: Theoretical Advances and Recent Evidence. *Emotion Review*, 5(2), 150–162. <http://doi.org/10.1177/1754073912468166>
- Schooler, L., & Anderson, J. (1997). The role of process in the rational analysis of memory. *Cognitive Psychology*, 32(3), 219–250. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010028597906526>
- Schwartenbeck, P., FitzGerald, T. H. B., Mathys, C., Dolan, R., & Friston, K. (2014). The Dopaminergic Midbrain Encodes the Expected Certainty about Desired Outcomes. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, (2013), 1–12.
<http://doi.org/10.1093/cercor/bhu159>

- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–56. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Seitz, R. J., Franz, M., & Azari, N. P. (2009). Value judgments and self-control of action: the role of the medial frontal cortex. *Brain Research Reviews*, 60(2), 368–78. <http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.02.003>
- Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(11), 565–73. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.007>
- Seymour, B., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., Dolan, R. J., ... Frackowiak, R. S. (2004). Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature*, 429(6992), 664–7. <http://doi.org/10.1038/nature02581>
- Shackman, A. J., Salomons, T. V, Slagter, H. a, Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(3), 154–67. <http://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Shackman, A. J., Salomons, T. V, Slagter, H. A., Andrew, S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The Integration of Negative Affect, Pain, and Cognitive Control in the Cingulate Cortex. *Nat Rev Neurosci*, 12(3), 154–167. <http://doi.org/10.1038/nrn2994>.The
- Sharot, T., Delgado, M. R., & Phelps, E. A. (2004). How emotion enhances the feeling of remembering, 7(12), 1376–1380. <http://doi.org/10.1038/nn1353>
- Shaver, P., & Schwartz, J. (1987). Emotion knowledge: further exploration of a prototype approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52 (6), 1061. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/psp/52/6/1061/>
- Shechner, T., Hong, M., Britton, J., Pine, D., & Fox, N. (2014). Fear conditioning and extinction across development: Evidence from human studies and animal models. *Biological Psychology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051114000714>
- Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 79(2), 217–40. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.007>
- Sheth, S. a, Mian, M. K., Patel, S. R., Asaad, W. F., Williams, Z. M., Dougherty, D. D., ... Eskandar, E. N. (2012). Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature*, 488(7410), 218–21. <http://doi.org/10.1038/nature11239>
- Shields, S. (1984). Distinguishing between emotion and nonemotion: Judgments about experience. *Motivation and Emotion*, 8(4), 355–369. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00991873>
- Sikes, R., & Vogt, B. (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate

- cortex. *Journal of Neurophysiology*, 68(5), 1720–1732. Retrieved from <http://jn.physiology.org/content/68/5/1720.short>
- Silvetti, M., Seurinck, R., & Verguts, T. (2013). Value and prediction error estimation account for volatility effects in ACC: a model-based fMRI study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(6), 1627–35. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.008>
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(8), 334–40. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.05.001>
- Slavich, G. M., Way, B. M., Eisenberger, N. I., & Taylor, S. E. (2010). Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14817–22. <http://doi.org/10.1073/pnas.1009164107>
- Smith, a P. R., Henson, R. N. a, Dolan, R. J., & Rugg, M. D. (2004). fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *NeuroImage*, 22(2), 868–78. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.049>
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117(1), 34–50.
- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1765–79. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028>
- Spunt, R. P., Liberman, M. D., Cohen, J. R., & Eisenberger, N. I. (2012). The phenomenology of error processing: The dorsal anterior cingulate response to stop-signal errors tracks reports of negative affect. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–36.
- Squire, L. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Cognitive Neuroscience, Journal of*, 4(3), 232–243. Retrieved from http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=6793407
- Squire, L., & Zola-Morgan, J. (1991). The cognitive neuroscience of human memory since HM. *Annual Review of Neuroscience*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192650/>
- Srinivasan, L., Asaad, W. F., Ginat, D. T., Gale, J. T., Dougherty, D. D., Williams, Z. M., ... Eskandar, E. N. (2013). Action initiation in the human dorsal anterior cingulate cortex. *PloS One*, 8(2), e55247. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0055247>
- Steele, J. D., & Lawrie, S. M. (2004). Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *NeuroImage*, 21(3), 868–75. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.066>
- Stern, C. a J., Gazarini, L., Vanvossen, A. C., Hames, M. S., & Bertoglio, L. J. (2014).

- Activity in prelimbic cortex subserves fear memory reconsolidation over time. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 21(1), 14–20. <http://doi.org/10.1101/lm.032631.113>
- Summerfield, J. J., Hassabis, D., & Maguire, E. a. (2009). Cortical midline involvement in autobiographical memory. *NeuroImage*, 44(3), 1188–200. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.033>
- Svoboda, E., McKinnon, M., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393206002090>
- Takahashi, H., Kato, M., Matsuura, M., Mobbs, D., Suhara, T., & Okubo, Y. (2009). When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science (New York, N. Y.)*, 323(5916), 937–939. <http://doi.org/10.1126/science.1165604>
- Takehara, K., Kawahara, S., & Kirino, Y. (2003). Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning. *The Journal of Neuroscience*. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/23/30/9897.short>
- Talbot, J., Marrett, S., & Evans, A. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251(4999), 1355–1358. Retrieved from <http://search.proquest.com/openview/4dc28c65429b410aeb36ba71e70c04f1/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=1256>
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(10), 697–709. <http://doi.org/10.1038/nrn2889>
- Tan, H., Lauzon, N. M., Bishop, S. F., Bechard, M. a, & Laviolette, S. R. (2010). Integrated cannabinoid CB1 receptor transmission within the amygdala-prefrontal cortical pathway modulates neuronal plasticity and emotional memory encoding. *Cerebral Cortex (New York, N. Y. : 1991)*, 20(6), 1486–96. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp210>
- Tan, H., Lauzon, N. M., Bishop, S. F., Chi, N., Bechard, M., & Laviolette, S. R. (2011). Cannabinoid transmission in the basolateral amygdala modulates fear memory formation via functional inputs to the prelimbic cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(14), 5300–12. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4718-10.2011>
- Taylor, S., & Crocker, J. (1981). Schematic bases of social information processing. *Social Cognition: The Ontario Symposium*. Retrieved from https://scholar.google.pt/scholar?hl=en&q=Schematic+bases+of+social+information+processing.+&btnG=&as_sdt=1%2C5&as_sdtp=#0
- Taylor, S. F., Phan, K. L., Decker, L. R., & Liberzon, I. (2003). Subjective rating of emotionally salient stimuli modulates neural activity. *NeuroImage*, 18(3), 650–659. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00051-4](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00051-4)
- Taylor, S. F., Stern, E. R., & Gehring, W. J. (2007). Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *The Neuroscientist : A*

Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry.
<http://doi.org/10.1177/1073858406298184>

- Teixeira, C. M., Pomedli, S. R., Maei, H. R., Kee, N., & Frankland, P. W. (2006). Involvement of the anterior cingulate cortex in the expression of remote spatial memory. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(29), 7555–64. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1068-06.2006>
- Ting, C.-C., Yu, C.-C., Maloney, L. T., & Wu, S.-W. (2015). Neural mechanisms for integrating prior knowledge and likelihood in value-based probabilistic inference. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(4), 1792–805. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3161-14.2015>
- Tow, P., & Whitty, C. (1953). Personality changes after operations on the cingulate gyrus in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and ...*, 16(3), 186. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC503136/>
- Tronel, S., & Sara, S. J. (2003). Blockade of NMDA receptors in prelimbic cortex induces an enduring amnesia for odor-reward associative learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(13), 5472–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843246>
- Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. a, Wood, E. R., ... Morris, R. G. M. (2007). Schemas and memory consolidation. *Science (New York, N. Y.)*, 316(5821), 76–82. <http://doi.org/10.1126/science.1135935>
- Tse, D., Takeuchi, T., Kakeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., ... Morris, R. G. M. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science (New York, N. Y.)*, 333(6044), 891–5. <http://doi.org/10.1126/science.1205274>
- Tsuchiya, N., & Adolphs, R. (2007). Emotion and consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(4), 158–67. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2007.01.005>
- Tsujimoto, T., Shimazu, H., & Isomura, Y. (2006). Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *Journal of Neurophysiology*, 95(5), 2987–3000. Retrieved from <http://jn.physiology.org/content/95/5/2987.short>
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon Press. Retrieved from <http://philpapers.org/rec/tuleoe>
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1–25. Retrieved from <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Uematsu, A., Kitamura, A., Iwatsuki, K., Uneyama, H., & Tsurugizawa, T. (2014). Correlation Between Activation of Prelimbic Cortex, the Basolateral Amygdala, and Agranular Insular Cortex During Taste Memory Formation. *Cerebral Cortex (New York, N. Y. : 1991)*, (Logothetis 2008). <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu069>
- van Buuren, M., Kroes, M. C. W., Wagner, I. C., Genzel, L., Morris, R. G. M., &

- Fernandez, G. (2014). Initial Investigation of the Effects of an Experimentally Learned Schema on Spatial Associative Memory in Humans. *Journal of Neuroscience*, *34*(50), 16662–16670. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2365-14.2014>
- van Kesteren, M. T. R., Van, Rijpkema, M., Ruiter, D. J., Morris, R. G. M., & Fernández, G. (2010). Building on Prior Knowledge : Schema-dependent Encoding Processes Relate to Academic Performance, 2250–2261. <http://doi.org/10.1162/jocn>
- van Kesteren, M. T. R., Beul, S. F., Takashima, A., Henson, R. N., Ruiter, D. J., & Fernández, G. (2013). Differential roles for medial prefrontal and medial temporal cortices in schema-dependent encoding: From congruent to incongruent. *Neuropsychologia*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.027>
- van Kesteren, M. T. R., Rijpkema, M., Ruiter, D. J., & Fernández, G. (2010). Retrieval of associative information congruent with prior knowledge is related to increased medial prefrontal activity and connectivity. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(47), 15888–94. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2674-10.2010>
- van Kesteren, M. T. R., Ruiter, D. J., Fernández, G., & Henson, R. N. (2012). How schema and novelty augment memory formation. *Trends in Neurosciences*, *35*(4), 211–9. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2012.02.001>
- van Leijenhorst, L., Crone, E. a., & Bunge, S. a. (2006). Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2158–70. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.002>
- van Wingen, G. a., Geuze, E., Vermetten, E., & Fernández, G. (2011). Perceived threat predicts the neural sequelae of combat stress. *Molecular Psychiatry*, *16*(6), 664–71. <http://doi.org/10.1038/mp.2010.132>
- Veen, V. Van, & Carter, C. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938402009307>
- Verguts, T., & Notebaert, W. (2009). Adaptation by binding: a learning account of cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(6), 252–7. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.02.007>
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & Memory*, *13*(6), 728–733. Retrieved from <http://learnmem.cshlp.org/content/13/6/728.short>
- Viinikainen, M. (2012). Nonlinear neural representation of emotional feelings elicited by dynamic naturalistic stimulation, *17*, 1–2.
- Vogt, B. (2009). *Cingulate neurobiology and disease*. Retrieved from https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=pwZ4KpPBxe4C&oi=fnd&pg=PR15&dq=Cingulate+Neurobiology+and+Disease&ots=435Eheed5C&sig=EK-QRatWja7I2T_kxsnp8lyfoGY

- Vogt, B. a., & Paxinos, G. (2014). Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure & Function*, *219*(1), 185–92. <http://doi.org/10.1007/s00429-012-0493-3>
- Vogt, B. A., Berger, G. R., & Derbyshire, S. W. G. (2003). Structural and Functional Dichotomy of Human Midcingulate Cortex. *Eur J Neurosci*, *18*(11), 3134–3144.
- Vogt, B., Finch, D., & Olson, C. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, *2*(6), 435–443. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/2/6/435.2.short>
- Vogt, B., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Progress in Brain Research*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612305500153>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, *30*(3), 829–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430815>
- Vuilleumier, P., & Huang, Y.-M. (2009). Emotional Attention: Uncovering the Mechanisms of Affective Biases in Perception. *Current Directions in Psychological Science*, *18*(3), 148–152. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01626.x>
- Walker, W. R., Skowronski, J. J., & Thompson, C. P. (2003). Life is pleasant--and memory helps to keep it that way!. *Review of General Psychology*, *7*(2), 203–210.
- Wallis, J. D., & Kennerley, S. W. (2010). Heterogeneous reward signals in prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(2), 191–198. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.009>
- Walsh, N. D., & Phillips, M. L. (2010). Interacting outcome retrieval, anticipation, and feedback processes in the human brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *20*(2), 271–81. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp098>
- Wang, G., & Cai, J. (2008). Reversible disconnection of the hippocampal-prelimbic cortical circuit impairs spatial learning but not passive avoidance learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742708000932>
- Wang, S., Tse, D., & Morris, R. G. M. (2012). Anterior cingulate cortex in schema assimilation and expression Anterior cingulate cortex in schema assimilation and expression, 315–318. <http://doi.org/10.1101/lm.026336.112>
- Wang, S.-H., Tse, D., & Morris, R. G. M. (2012). Anterior cingulate cortex in schema assimilation and expression. *Learning & Memory*, *19*, 315–318. <http://doi.org/10.1101/lm.026336.112>
- Ward, B. D. (2000). Simultaneous Inference for fMRI Data. Retrieved from <http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/manual/AlphaSim.pdf>
- Waringa, J. D., & Kensinger, E. A. . (2012). How emotion leads to selective memory:

- Neuroimaging Neuropsychologia . *Neuropsychologia*, 49(7), 1831–1842.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.007>.How
- Warren, D. E., Jones, S. H., Duff, M. C., & Tranel, D. (2014). False Recall Is Reduced by Damage to the Ventromedial Prefrontal Cortex: Implications for Understanding the Neural Correlates of Schematic Memory. *Journal of Neuroscience*, 34(22), 7677–7682. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0119-14.2014>
- Watson, R., Heilman, K., Cauthen, J., & King, F. (1973). Neglect after cingulectomy. *Neurology*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1974-10640-001>
- Wegner, D., & Wheatley, T. (1999). Apparent mental causation: Sources of the experience of will. *American Psychologist*. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/amp/54/7/480/>
- Weible, A. P., Rowland, D. C., Monaghan, C. K., Wolfgang, N. T., & Kentros, C. G. (2012). Neural correlates of long-term object memory in the mouse anterior cingulate cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(16), 5598–608.
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5265-11.2012>
- Weible, A. P., Weiss, C., Disterhoft, J. F., Aldis, P., & Activity, J. F. D. (2003). Activity Profiles of Single Neurons in Caudal Anterior Cingulate Cortex During Trace Eyeblink Conditioning in the Rabbit, 599–612.
- Weierich, M. R., Wright, C. I., Negreira, A., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F. (2010). Novelty as a dimension in the affective brain. *NeuroImage*, 49(3), 2871–8.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.047>
- Whitman, J. C., Metzack, P. D., Lavigne, K. M., & Woodward, T. S. (2013). Functional connectivity in a frontoparietal network involving the dorsal anterior cingulate cortex underlies decisions to accept a hypothesis. *Neuropsychologia*, 51, 1132–1141. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.016>
- Wiemer-Hastings, K. K., & Xu, X. (2005). Content differences for abstract and concrete concepts. *Cognitive Science*. Retrieved from http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1207/s15516709cog0000_33/abstract
- Wilson, S. A. K. (1924). Some problems in neurology. II. Pathological laughing and crying. *J. Neurol. Psychopathol*, 4, 299–333.
- Wilson-Mendenhall, C., & Barrett, L. (2011). Grounding emotion in situated conceptualization. *Neuropsychologia*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393210005658>
- Winston, J. ., O'Doherty, J., & Dolan, R. . (2003). Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *NeuroImage*, 20(1), 84–97. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00303-3](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00303-3)
- Winter, D., Elzinga, B., & Schmahl, C. (2014). Emotions and memory in borderline personality disorder. *Psychopathology*, 47(2), 71–85.
- Yonelinas, A. P. (2001). Consciousness, control, and confidence: the 3 Cs of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), 361–379.

Zaki, J., Davis, J. I., & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *NeuroImage*, *62*(1), 493–9. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.012>

Zamboni, G., Gozzi, M., Krueger, F., Duhamel, J.-R., Sirigu, A., & Grafman, J. (2009). Individualism, conservatism, and radicalism as criteria for processing political beliefs: A parametric fMRI study. *Social Neuroscience*, *4*(5), 367–83. <http://doi.org/10.1080/17470910902860308>

Zhang, Y., Fukushima, H., & Kida, S. (2011). Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory. *Molecular Brain*, *4*(1), 4. <http://doi.org/10.1186/1756-6606-4-4>

Anexos

Anexos I

Tabela. Lista das frases referentes a crenças usadas no estudo 2 podem ser encontradas abaixo.

Believes the government should provide housing for everyone in need.	Thinks homeless people should not receive federal assistance.
Thinks marijuana should be legalized for recreational use.	Thinks that smoking pot is a crime that warrants punishment.
Believes everybody should pay high taxes for extensive social welfare.	Thinks tax dollars should not be spent on programs for the poor.
Thinks all U.S. forces should be removed from Afghanistan.	Believes we need to increase the number of troops in the Middle East.
Believes Obama is doing a great job as president.	Thinks Obama should not be re-elected for a second term.
Thinks pornography should be legal for the adult population.	Believes pornographic material should be banned from the internet.
Thinks the U.S. should advance human rights in other countries.	Believes the U.S. should avoid involvement in international debates on civil rights.
Thinks the government should invest more in scientific research.	Believes the U.S. spends too much money on research in the sciences.
Thinks America has become too conservative.	Believes liberal politics are harming America.
Believes social security should be protected at all costs.	Believes social security should be abolished.
Supports reform to introduce universal healthcare in the U.S.	Thinks that health care reform is not needed.
Thinks corporations cannot be trusted to voluntarily protect the environment.	Believes most companies support limits on carbon emissions.
Thinks the U.S. should elect a woman president.	Believes women should not hold high political offices.
Thinks Hispanic Americans should get jobs without discrimination.	Thinks job discrimination based on race is sometimes justifiable.
Thinks the Muslim faith is misunderstood in America.	Thinks most American respect the Muslim faith as much as any other religion.
Thinks we should encourage communal ownership of property.	Thinks protection of private property is essential.
Thinks our civil liberties are being violated in the name of counter-terrorism.	Believes preservation of national security justifies violations of privacy.
Thinks U.S. should increase taxes for rich people.	Believes tax cuts for the wealthy would jumpstart the economy.
Believes the government should invest more in education.	Thinks school budgets need to be cut.
Thinks African American children should get more scholarships.	Believes affirmative action should be abolished.
Believes that same sex couples should be allowed to adopt children.	Thinks gays and lesbians do not make good parents.
Thinks the U.S. should welcome immigrants from around the world.	Believes the U.S. should only accept immigrants from select nations.
Thinks gays and lesbians should be able to get legally married.	Believes marriage is a sacred union between one man and one woman.

Tabela. Lista das frases referentes a crenças usadas no estudo 2 podem ser encontradas abaixo. (Cont.)

Believes we should penalize businesses that mislead the public.	Thinks it is sometimes ok for corporations to lie to protect investors.
Believes the decision to go to war is never justified.	Thinks war is sometimes the only option.
Thinks Jews should have more influence on American politics	Believes all religious faiths have equal influence on politics in the U.S.
Supports the building of an Islamic community center at Ground Zero.	Thinks that Islam is to blame for the tragedy on September 11, 2001.
Believes the U.S. should prohibit the death penalty.	Believes threat of the death penalty helps prevent crime.
Thinks America is still a very racist nation.	Believes there is very little racial discrimination in the U.S.
Thinks African Americans should have more influence on American politics.	Thinks African American sufficiently represented in Washington.
Believes politicians should speak out against homosexuality.	Believes we need more openly gay political leaders.
Thinks religious leaders should influence people's votes.	Believes religion should play no part in politics.
Thinks good parents sometimes need to spank their children.	Believes corporal punishment is always wrong.
Believes all Americans should be permitted to carry guns.	Thinks more strict gun control laws are needed.
Thinks the U.S. has too many immigrants.	Believes new immigrants contribute greatly to American society.
Thinks people are too open about sex these days.	Believes people should be more comfortable talking about sex.
Thinks that reports about global warming have been exaggerated.	Thinks global warming is a major concern for our environment.
Thinks citizens should support candidates of the same race.	Believes you should vote for the best candidate, regardless of race or religion.
Believes our government must maintain strong military forces.	Thinks the size of the U.S. military should be reduced.
Thinks everyone needs to accept his or her place within society.	Believes everyone has the potential to be successful.
Believes that no one is born gay.	Thinks there is probably a genetic basis for homosexuality.
Believes the law should strictly control immigration.	Thinks U.S. immigration laws are too stringent.
Thinks government employees are overpaid.	Believes federal employees deserve substantial salaries and benefits.
Believes abortion should only be performed when a woman's life is threatened.	Thinks is important to support the Pro Choice movement.
Believes the government should invest more in defense.	Thinks too many tax dollars are spent on defense.
Thinks tax dollars should not be used to support the arts.	Supports increased federal funding for the visual and dramatic arts.
Thinks everybody should oppose teaching evolutionary theory.	Believes all children need to understand the science of evolution.

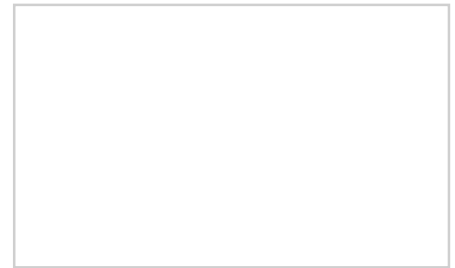
Tabela. Lista das frases referentes a crenças usadas no estudo 2 podem ser encontradas abaixo. (Cont.)

Supports the Tea Party movement.	Thinks Tea Party Republicans are disrupting progress in congress.
Believes the lowering the national debt is essential.	Thinks maintaining federal programs is more important than deficit reduction.
Thinks most people on welfare are abusing the system.	Believes most unemployed people would rather work than receive a handout.
Thinks racial profiling is sometimes necessary.	Believes a person's race should never be considered during security screenings.
Thinks that mothers may have careers, but their first duty is to be homemakers.	Believes mothers and fathers should share childcare duties equally.
Believes religious values should be taught in schools.	Thinks it is important that public schools remain secular.
Thinks Americans should vote based on self-interest.	Thinks Americans should vote with their communities in mind.
Thinks Medicaid is a drain on the taxpayers.	Supports federal assistance for people who cannot afford healthcare.
Believes the country should fear Muslims.	Thinks the U.S. needs to increase support for Muslim Americans.
Thinks that sex outside marriage is usually immoral.	Believes there is nothing wrong with casual sex between consenting adults.
Believes different sorts of people should keep to their own kind.	Thinks it's important to interact with people from different cultures.
Thinks the law should limit experiments with human embryos.	Supports increased funding for stem cell research.
Supports U.S. military interventions in other countries.	Thinks America should not intervene in wars in other nations.
Thinks the U.S. should support creation of a Palestinian state.	Believes the U.S. must protect the state of Israel.
Believes terminal patients should have the right to die.	Thinks assisting a suicide is a criminal offense.
Believes people should have the right to kill in self-defense.	Thinks killing another human is always wrong.
Thinks elected officials are diligent public servants.	Believes many politicians don't truly care about their constituents.
Thinks Washington is run by special interests.	Believes the presence of industry lobbyists in Washington is appropriate.
Believes astrology accurately explains many things.	Thinks we can only believe in what we can see, hear or touch.
Believes you cannot be moral without being religious.	Thinks many religious leaders are corrupt.
Thinks the use of torture with terror suspects is sometimes justified.	Believes physical abuse during interrogations is never acceptable.
Believes some races are superior to others.	Thinks people of all colors should be treated the same.
Believes we should always support our government, even when it is wrong.	Thinks civil disobedience can be patriotic.
Supports the U.S. troops in Iraq and Afghanistan.	Opposes the presence American soldiers overseas.

Tabela. Lista das frases referentes a crenças usadas no estudo 2 podem ser encontradas abaixo. (Cont.)

Believes the U.S. should bring democracy to other nations.	Thinks democracy cannot work in every country.
Thinks military action that defies international law is sometimes justified.	Believes the U.S. should always act in compliance with the United Nations.
Thinks officials in Washington are out of touch with the people.	Believes most politicians work to improve the daily lives of Americans.
Thinks the U.S. should support the pro-democracy movement in China.	Believes human rights violations in other countries should be overlooked.
Thinks nuclear energy is too dangerous to pursue.	Believes nuclear power may hold the answer to our energy crisis.
Believes young people should care more about politics.	Thinks most college students are well informed on international affairs.
Thinks Republicans and Democrats can work together effectively.	Believes the two party system is doomed to failure.
Supports federally funded school voucher programs.	Thinks charter schools are harming America's public school system.
Thinks the U.S. should use military force in Iran.	Believes the U.S. should refrain from additional military involvement in the Middle East.
Thinks it is a waste of time to try to rehabilitate some criminals.	Supports education and job training for those in prison.
Believes people are ultimately divided more by class than by nationality.	Believes people from different countries usually have different fundamental values.
Thinks the U.S. should use nuclear weapons again.	Believe the use of the atom bomb was a horrible mistake.
Is no longer proud to be called an American.	Thinks all U.S. citizens should feel patriotic.
Believes America is the best country in the world.	Thinks it would be better to live in another country.
Believes all people should have the right to participate in strikes.	Thinks unions are detrimental to the workforce as a whole.
Thinks the U.S. is too dependent on foreign oil.	Believes the American government controls the world's oil supply.
Thinks the U.S. should use military force against Palestinians.	Supports the Palestinian cause in the Gaza.
Supports campaign finance reform.	Believes campaign donations do not influence politician's actions.
Thinks the U.S. should support dissidents in dictatorial countries.	Believes America should try to oust dictators of other nations.

Anexos II



Consent Form to Participate in Research to Study the Function of the Human Brain with Magnetic Resonance Imaging

You are being asked to take part in a research study in the Department of Radiology at Duke University Medical Center. We are studying how people process different types of information. This study is being sponsored by grants from the National Institutes of Health (NIH). Portions of Dr. Roberto Cabeza's and his research team's salaries are paid by these grants.

In order to decide whether or not you wish to be a part of this research study, you should know enough about its risks and benefits to make an informed judgment. This consent form gives you detailed information about the research study, which a member of the research team will discuss with you. This discussion will go over all aspects of this research: its purpose, the procedures that will be performed, any risks of the procedures, and possible benefits. Once you understand the study, you will be asked if you wish to participate; if so, you will be asked to sign this form. You will be given a copy of this consent form.

WHY IS THIS STUDY BEING DONE?

The purpose of this study is to better understand how humans process different kinds of information, and think, perceive, and remember.

WHAT IS INVOLVED IN THIS STUDY?

In this study, pictures of your brain will be taken using Magnetic Resonance Imaging (MRI), which uses magnetic fields and radio waves. MRI does not use x-rays or other radiation. For the MRI, you will lie down on your back on a platform. The platform will be pushed inside the tube of the MRI machine, so that we can take pictures of your brain. You will be able to see outside of the MRI machine by looking at a mirror. The MRI scanner makes a loud, machine-like noise. To reduce the noise, you will be required to wear earplugs and/or sound-reducing headphones.

Protocol ID: Pro00005021
Continuing Review Before: 4/25/2013
Reference Date: 3/28/2012
Initials: _____

Page 163 of 6

Subject

During this study you may be asked to view words, sentences, or pictures. You will be able to see these items using the mirror in the scanner and a projection screen placed near your head. You may also be asked to listen to words, sentences, or sounds. With the headphones, you will be able to hear these sounds and talk to us between scans. You may be asked to respond to these stimuli by pressing buttons on a keyboard or button box or by making verbal responses. The researcher will tell you what stimuli you will receive during the study and what responses you will be required to make. In some experiments you might be presented with images that are emotionally evocative (similar to what you would see in an R-rated movie). You have the right to discontinue your participation at any time if you feel uncomfortable viewing these images. In some experiments your physiological responses (sweat gland activity, also known as skin conductance) to the emotionally evocative stimuli will be recorded.

Before and/or after the MRI session, you may be asked to participate in behavioral testing session(s). During these sessions, you will perform a variety of cognitive tasks, such as vocabulary tests, naming tests, memory tests, drawing tests, and copying-speed tests. You may also be asked to fill out demographic (e.g., education, race, handedness), mood, health, or behavioral questionnaires. In some cases, blood pressure may be taken on the day of the scan.

In addition to this, on the day of the MRI session, all participants complete a screening form, and female participants of child bearing age also complete a urine pregnancy test to ensure that subjects are still suitable for testing in a MRI system. The pregnancy test must be negative before female participants can participate. You will be asked to leave any metal objects in lockers provided in the waiting room of the MRI center. You will also be asked to remove any articles of clothing with metal inserts or clasps before entering the MRI room. Please ask the experimenter if you are unsure about anything.

HOW LONG WILL I BE IN THE STUDY?

It is expected that this study will take from 30 minutes to 4 hours altogether. The MRI portion of this session will take 30 minutes to 2 hours. You may choose to end your participation at any time; however, we encourage you to talk with the experimenter before you do so.

Protocol ID: Pro00005021

Continuing Review Before: 4/25/2013

Reference Date: 3/28/2012

Page 2 of 6

Subject

Initials: _____

WHAT ARE THE RISKS OF THE STUDY?

There are no known risks from exposure to the magnetic fields and radio waves used in this test. However it is not assured that harmful effects will not be recognized in the future. A known risk is that strong magnetic fields attract iron or steel metal objects posing a safety risk.

Prior to this study you will be given a questionnaire to determine if you have any foreign iron or steel metal objects in your body, such as a pacemaker, shrapnel, metal plate, or metal debris. If you have any such objects in your body, you cannot participate in this study.

You will be asked to leave any metal objects in lockers provided in the waiting room of the MRI center. You will also be asked to remove any articles of clothing with metal inserts or clasps before entering the magnet room. Please ask the experimenter if you are unsure. If there is any question about potentially hazardous metal within your body, you will not be able to participate in the research study. We will also keep the room locked so no one carrying metal objects enters the room while you are having the scan.

In addition, the MRI scanner makes a loud buzzing noise that could affect your hearing. You will be provided with earplugs and assistance in their use in order to protect your hearing.

It is possible that you may feel uncomfortable or confined once inside the imaging machine. This feeling usually passes within a few minutes as the experimenters talk with you and the study begins. You will be able to communicate with the scanner technologist using an intercom and/or a signaling device. During the study, you may have voice contact and physical contact with someone in attendance if you desire. However, if this feeling persists, you can tell the investigators over the intercom and you will be removed immediately from the machine.

Immediate necessary medical care is available at Duke University Medical Center in the event that you are injured as a result of your participation in this research study. However, there is no commitment by Duke University, Duke University Health System, Inc., or your Duke physicians to provide monetary compensation or free medical care to you in the event of a study-related injury.

There is also a risk of potential loss of confidentiality. Every effort will be made to keep your information confidential; however, this cannot be guaranteed.

Protocol ID: Pro00005021

Continuing Review Before: 4/25/2013

Reference Date: 3/28/2012

Page 3 of 6

Subject

Initials: _____

ARE THERE ANY BENEFITS TO TAKING PART IN THE STUDY?

This research study will be of no direct benefit to you. If you believe that you require a diagnostic brain imaging examination, you should consult your doctor. The study is not a substitute for medical testing or neuropsychological evaluation. This research protocol is not designed to provide diagnostic medical testing. There are no direct medical, diagnostic, or health related benefits to you as a result of your participation. In the rare event of unanticipated findings, we may request to collect additional brain images or provide a physician referral. There will be no charge to you for the research procedure.

WILL MY INFORMATION BE KEPT CONFIDENTIAL?

Study records that identify you will be kept confidential as required by law. Federal Privacy Regulations provide safeguards for privacy, security, and authorized access. Except when required by law, you will not be identified by name, social security number, address, telephone number, or any other direct personal identifier in study records disclosed outside of the Duke University Health System (DUHS). For records disclosed outside of DUHS, you will be assigned a unique code number. The key to this code will be kept locked up in Dr. Cabeza's laboratory.

Your records may be reviewed in order to meet federal and state regulations. Reviewers may include representatives of the National Institutes of Health (NIH) or the Duke University Health System Institutional Review Board. If either of these groups reviews your research records, they may also need to review your entire medical record.

The study results will be retained in your research record for at least six years after the study is completed. Any research information in your medical record will be kept indefinitely. This information may be further disclosed by the National Institutes of Health (NIH). If disclosed by the sponsor, the information is no longer covered by the federal privacy regulations. If this information is disclosed to outside reviewers for audit purposes, it may be further disclosed by them and may not be covered by the federal privacy regulations.

While the information and data resulting from the study may be presented at scientific meetings, or published in a journal, your identity will not be revealed.

Protocol ID: Pro00005021

Continuing Review Before: 4/25/2013

Reference Date: 3/28/2012

Page 4 of 6

Subject

Initials: _____

WHAT ARE THE COSTS AND COMPENSATION?

There is no cost to you for participation. You will be compensated \$10 per hour for behavioral testing and you will be given an allowance for travel time, and \$20 dollars per hour for the fMRI session. For some studies, you may also earn cash bonuses for answering certain questions correctly in the study. Participants who are asked to take pictures, make audio recordings, and/or write notes outside the lab will be offered additional compensation.

WHAT ABOUT MY RIGHTS TO DECLINE PARTICIPATION OR WITHDRAW FROM THE STUDY?

Once you understand the study, you will be asked if you want to participate, and if so, you will sign this form. You may choose not to be in the study, or, if you agree to be in the study, you may withdraw from the study at any time. If you withdraw from the study, no new data about you will be collected for study purposes.

Your decision not to participate or to withdraw from the study will not involve any penalty or loss of benefits to which you are entitled, and will not affect your access to health care at Duke.

Nonparticipation or withdrawal from this study will not affect your job status if you are a Duke employee and will not affect your grades if you are a Duke student. If you do decide to withdraw, we ask that you contact Dr. Cabeza in writing and let him know that you are withdrawing from the study. His mailing address is: The Center for Cognitive Neuroscience at Duke University, Box 90999, LSRC Bldg., Rm B203, Durham, NC 27708. We will tell you about new information that may affect your health, welfare, or willingness to stay in this study.

Your study doctor may decide to take you off this study if he determines that it is no longer in your best interest to continue. The sponsor or regulatory agencies may stop this study at anytime without your consent.

Protocol ID: Pro00005021
Continuing Review Before: 4/25/2013
Reference Date: 3/28/2012
Initials: _____

Page 5 of 6

Subject

WHOM TO CONTACT

For questions about the study or a research-related injury, or if you have complaints, concerns or suggestions about the research, contact Dr. Roberto Cabeza at 919-668-2926 during regular business hours and at 919-619-9970 after hours and on weekends and holidays.

For questions about your rights as a research participant, or to discuss problems, concerns or suggestions related to the research, or to obtain information or offer input about the research, contact the Duke University Health System Institutional Review Board (IRB) Office at (919) 668-5111.

STATEMENT OF CONSENT

"The purpose of this study, procedures to be followed, risks and benefits have been explained to me. I have been allowed to ask questions, and my questions have been answered to my satisfaction. I have been told whom to contact if I have questions, to discuss problems, concerns, or suggestions related to the research, or to obtain information or offer input about the research. I have read this consent form and agree to be in this study, with the understanding that I may withdraw at any time. I have been told that I will be given a signed and dated copy of this consent form."

Check this box if you do *not* wish to be contacted to participate in future studies.

Signature of Subject

Date

Signature of Person Obtaining Consent

Date

Protocol ID: Pro00005021
Continuing Review Before: 4/25/2013
Reference Date: 3/28/2012
Initials: _____

Estes anexos só estão disponíveis para consulta através do CD-ROM.
Queira por favor dirigir-se ao balcão de atendimento da Biblioteca.

Serviços de Biblioteca, Informação Documental e Museologia
Universidade de Aveiro