

Artur José Marques Paulo

**ANÁLISE DE ATIVIDADE CEREBRAL NAS DISTONIAS FOCAIS
COM ELETROENCEFALOGRAFIA E ESPECTROSCOPIA
FUNCIONAL NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2021

Artur José Marques Paulo

**ANÁLISE DE ATIVIDADE CEREBRAL NAS DISTONIAS FOCAIS
COM ELETROENCEFALOGRAFIA E ESPECTROSCOPIA
FUNCIONAL NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Maria de Carvalho Aguiar

Coorientador: Prof. Dr. João Ricardo Sato

São Paulo

2021

Paulo, Artur José Marques

Análise de atividade cerebral nas distonias focais com eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo

/ Artur José Marques Paulo. -- São Paulo, 2021.

São Paulo, 2021.

xiv, 60 f.

Dissertação (Mestrado) - Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Analysis of brain activity in focal dystonias with electroencephalography and functional near-infrared spectroscopy.*

1. Distonia. 2. Eletroencefalografia. 3. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho.

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Artur José Marques Paulo

**ANÁLISE DE ATIVIDADE CEREBRAL NAS DISTONIAS FOCALIS
COM ELETROENCEFALOGRAFIA E ESPECTROSCOPIA
FUNCIONAL NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO**

Presidente da banca: Profa. Dra. Patrícia Maria de Carvalho Aguiar

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Profa. Dra. Elisa Harumi Kozasa

Dr. Raymundo Machado de Azevedo

Profa. Dra. Gabriela Castellano

Membros suplentes:

Profa. Dra. Andrea Laurato Sertié

Prof. Dr. André Mascioli Cravo

Aprovada em: 13/12/2021.

Dedicatória

Dedico esse trabalho em memória do meu pai João Pereira Paulo e da minha amiga Dalila Alves Leite que me ensinaram o poder de um abraço, dançar o lado divertido da vida e aproveitar cada momento e respiração.

Agradecimentos

A produção científica necessita da integração e colaboração de diversas pessoas para que seja possível conduzir pesquisas de qualidade. Deixo meu agradecimento para essas pessoas que contribuíram direta ou indiretamente nesse trabalho.

Primeiramente, à Patrícia Maria de Carvalho Aguiar, que além de excelente orientadora, tem sido uma tutora na minha jornada científica, por quem eu tenho grande admiração e carinho.

Agradeço também ao meu coorientador João Ricardo Sato, por suas perguntas que mantêm acesa a minha curiosidade. Agradeço aos meus parceiros de pesquisa Danilo Donizete e Renata Prôa que além de colaboradores do projeto, têm sido amigos de grande estima. Meus sinceros agradecimentos aos coautores do projeto, Carlos Baltazar, Birajara Machado, Joana Balardin, Vanderci Borges, Sonia Maria César Azevedo Silva e Henrique Ballalai Ferraz.

Agradeço às enfermeiras da pesquisa pelo suporte nas aquisições Alda Fernandes Castro e Karina Fernandes Dias, bem como à biomédica Vanessa Gil Savatierra. Meus genuínos agradecimentos ao Instituto do Cérebro, à Liana Guerra e aos assistentes de pesquisa Paulo Bazan e Raymundo Machado.

À Joselisa Paiva pela colaboração, confiança e pela troca de ideias científicas. Ao Dr. Luiz Antônio Baccalá que auxiliou com sugestões e recomendações para as análises. Ao meu companheiro Francisco Dal Col, à minha mãe Silvia Rosa e minha irmã Laura Maria pelo suporte emocional e carinho.

Por fim, agradeço à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein pelo seu apoio à pesquisa científica, à coordenação do Programa de Ciências da Saúde e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Processo 88887.518334/2020-00.

“O cérebro é mais do que um conjunto de módulos autônomos. Cada um deles é crucial para uma função mental específica, cada uma dessas áreas funcionalmente especializadas precisa interagir com dezenas ou centenas de outras, e sua integração total cria algo como uma orquestra com milhares de instrumentos, uma orquestra que rege a si mesma, com uma partitura ou repertório sempre em mudança”.

(Oliver Sacks, O olhar da mente, 2010)

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	x
Lista de equações	xi
Lista de abreviaturas e símbolos	xii
Resumo	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Classificação e etiologia da distonia.....	3
2.2 Controle motor	4
2.2.1 Núcleos da base	4
2.2.2 Inibição cortical	6
2.2.3 Eletroencefalografia no estudo do controle motor	8
2.3 Fisiopatologia da distonia	9
2.3.1 Falhas no processo inibitório nas distonias	9
2.3.2 Alterações sensoriais e integração sensoriomotora	11
2.3.3 Plasticidade mal adaptativa	13
2.4 Conectividade funcional.....	15
2.4.1 Espectroscopia funcional no infravermelho próximo	16
2.4.2 Conectividade na eletroencefalografia.....	16
2.5 Conectividade funcional nas distonias.....	19
3 MÉTODOS	21
3.1 Aspectos éticos	21
3.2 Critérios de elegibilidade	21
3.3 Participantes.....	22
3.3.1 Avaliação clínica.....	22
3.4 Aquisição dos dados	23
3.4.1 Paradigma experimental.....	24
3.5 Análise dos dados	25
3.5.1 Análise de performance durante a tarefa.....	25

3.5.2 Pré-processamento da eletroencefalografia	25
3.5.3 Análise temporal e espectral da eletroencefalografia	26
3.5.4 Análise da espectroscopia funcional no infravermelho próximo	26
3.5.5 Análise de conectividade da eletroencefalografia.....	27
4 RESULTADOS	31
4.1 Características da amostra.....	31
4.2 Dados comportamentais.....	32
4.3 Tarefa de escrita.....	34
4.4 Oposição de dígitos	38
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÕES	48
7 REFERÊNCIAS	49
Abstract	
Apêndices	

Lista de figuras

Figura 1. Vias direta e indireta da circuitaria dos núcleos da base	5
Figura 2. Painel esquemático indicando estruturas cerebrais associadas com a fisiopatologia da distonia	15
Figura 3. Contribuição resumida para coerência parcial direcionada	18
Figura 4. Montagem da aquisição híbrida da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo	23
Figura 5. Blocos de tarefas motoras intercalados por repouso	25
Figura 6. Processamento dos dados da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo	30
Figura 7. Participantes incluídos na análise após pré-processamento	32
Figura 8. Dados comportamentais da tarefa de escrita	33
Figura 9. Dados comportamentais da tarefa de oposição de dígitos	34
Figura 10. Mapas de ativação de controles e pacientes durante a tarefa de escrita para as mudanças relativas de Oxi-Hb	35
Figura 11. Mapa de ativação para controles e pacientes durante a tarefa de escrita para as mudanças relativas de potência das bandas μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz)	36
Figura 12. Contraste comparando pacientes e controles para as mudanças relativas de Oxi-Hb e potência de γ durante a tarefa de escrita	37
Figura 13. Conectividade entre córtex somatomotor direito e esquerdo entre pacientes e controles durante tarefa de escrita	38
Figura 14. Contrastes de pacientes e controles para as mudanças relativas de Oxi-Hb e potência de γ durante a tarefa de oposição de dígitos	41
Figura 15. Conectividade entre córtex somatomotor direito e esquerdo entre pacientes e controles durante tarefa de oposição de dígitos com a mão direita	42

Lista de equações

Equação 1. Definição da ordem do modelo usando o critério de informação de Akaike	27
Equação 2. Modelo autorregressivo multivariado	28
Equação 3. Definição da matriz $A(r)$ no domínio da frequência.....	28
Equação 4. Definição da coerência parcial direcionada do canal j para o canal i na frequência λ	28
Equação 5. Definição da coerência parcial direcionada generalizada.....	29

Lista de abreviaturas e símbolos

AR-IRLS	Autorregressão com ponderação iterativa de quadrados mínimos
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
BP	Potencial de prontidão (<i>Bereitschaftspotential</i>)
CNV	Variação negativa contingente (<i>Contingent negative variation</i>)
Desoxi-Hb	Hemoglobina desoxigenada
DTF	Função de transferência direcionada
EEG	Eletroneurografia
EMG	Eletroneurografia de superfície
EMTpp	Estimulação magnética de dois pulsos
ERD	Dessincronização relacionada ao evento (<i>Event-related desynchronization</i>)
fMRI	Ressonância magnética funcional (<i>Functional magnetic resonance imaging</i>)
fNIRS	Espectroscopia funcional no infravermelho próximo (<i>Functional near-infrared spectroscopy</i>)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLM	Modelo linear generalizado (<i>Generalized linear model</i>)
gPDC	Coerência parcial direcionada generalizada
GPe	Globo pálido externo
GPI	Globo pálido interno
ICA	Análise de componente independente
LICI	Inibição intracortical de intervalo longo (<i>Long-interval intracortical inhibition</i>)
M1	Córtex motor primário
MEP	Potencial evocado motor (<i>Motor evoked potential</i>)
MI	Informação Mútua
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
Oxi-Hb	Hemoglobina oxigenada
PDC	Coerência parcial direcionada
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
RMT	Limiar motor de repouso (<i>Resting motor threshold</i>)
S1	Córtex somatossensorial
SDT	Limiar de discriminação espacial (<i>Spatial discrimination threshold</i>)

SI	Inibição <i>surround</i> (<i>Surround inhibition</i>)
SICI	Inibição intracortical de intervalo curto (<i>Short-interval intracortical inhibition</i>)
SMA	Área motora suplementar
SNc	Substância negra compacta
SNr	Substância negra <i>pars reticulata</i>
SP	Período silente (<i>Silent period</i>)
TDT	Limiar de discriminação temporal (<i>Temporal discrimination threshold</i>)
TE	Entropia de Transferência
TMS	Estimulação magnética transcraniana (<i>Transcranial magnetic stimulation</i>)
TVL	Núcleo ventral do tálamo
α	Ritmo alfa
β	Ritmo beta
γ	Ritmo gama
θ	Ritmo teta
μ	Ritmo mu

Resumo

Introdução: Dystonia é uma síndrome neurológica caracterizada por contrações musculares sustentadas, involuntárias, levando a movimentos de torção repetitivos e/ou alterações posturais. A análise da atividade cerebral durante tarefas motoras através da espectroscopia cerebral no infravermelho próximo e eletroencefalografia podem auxiliar no entendimento da fisiopatologia da doença por deflagrarem mecanismos da atividade hemodinâmica e elétrica do cérebro. **Objetivos:** Explorar se há diferenças na atividade cerebral em análise canal-a-canal com dados da aquisição da eletroencefalografia e espectroscopia cerebral em pacientes com dystonia focal durante tarefas motoras. Verificar se há alterações na conectividade efetiva utilizando coerência parcial direcionada nos dados eletrofisiológicos. **Métodos:** Pacientes com dystonia focal de membro superior direito foram avaliados através da eletroencefalografia e espectroscopia cerebral simultâneo durante as tarefas de escrita e oposição de dígitos, em termos da potência e conectividade efetiva usando coerência parcial direcionada generalizada nos ritmos μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz), além de mudanças relativas de hemoglobina oxigenada e desoxigenada utilizando abordagem canal-a-canal, com modelo de efeito misto para comparação entre grupos. **Resultados:** Os dados da espectroscopia cerebral sugerem maiores níveis de hemoglobina oxigenada nos pacientes em relação aos controles em áreas do córtex motor direito, esquerdo e área motora suplementar para a tarefa escrita, ao passo que durante a tarefa de oposição de dígitos encontramos menor ativação em canais somatomotores e somatosensoriais. A eletroencefalografia mostrou que pacientes com dystonia têm falha na atenuação do ritmo γ em C3 e Cp2 durante a escrita, bem como conectividade inter-hemisférica reduzida no ritmo γ do córtex motor direito para o esquerdo. Também encontramos nos pacientes falhas na atenuação dos ritmos μ , β e γ durante a tarefa de oposição de dígitos. **Conclusões:** A aquisição híbrida da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo permite investigação ampla e em conformação naturalística para tarefas motoras complexas. Tarefas motoras podem levar a um aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo, a depender se induzem ou não posturas distônicas. Pacientes com dystonia mostraram diminuição da conectividade inter-hemisférica durante a tarefa de escrita.

Descritores: Dystonia; Eletroencefalografia; Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho

1 INTRODUÇÃO

Distonia é uma síndrome neurológica caracterizada por contrações musculares sustentadas, involuntárias, levando a movimentos de torção repetitivos e/ou alterações posturais.⁽¹⁾ A distonia pode ser classificada como isolada ou combinada com outros transtornos do movimento e a distribuição corporal pode acontecer de forma focal, segmentar, multifocal, hemidistonia ou generalizada.⁽¹⁾

Os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da distonia não estão completamente compreendidos. Estudos anteriores sugerem diminuição na inibição intracortical e de neurotransmissores inibitórios em pacientes com distonia,^(2–4) alterações na integração sensoriomotora^(5–7) e plasticidade mal adaptativa.^(8,9) Apesar de estudos encontrarem alterações funcionais nas distonias focais, os achados nem sempre são consistentes, podendo mostrar aumento ou diminuição de atividade cerebral durante tarefas motoras.⁽¹⁰⁾

A utilização conjunta da espectroscopia funcional no infravermelho próximo (fNIRS – *functional near-infrared spectroscopy*) e eletroencefalografia (EEG) permite a investigação de alterações funcionais em pacientes com distonia em tarefas sem restrição de movimento. Enquanto a fNIRS permite verificar a atividade funcional do cérebro através de mudanças hemodinâmicas,⁽¹¹⁾ a EEG é capaz de mensurar a atividade elétrica na ordem de milissegundos,⁽¹²⁾ e já foi usada para investigar diversas doenças neurológicas,^(13–16) incluindo distonia.^(17–19) A análise híbrida EEG/fNIRS, ainda inédita nas distonias, permite a investigação da atividade hemodinâmica e elétrica do córtex cerebral, permitindo detecção de alterações no padrão de ativação e conectividade nos pacientes com distonia.

Neste estudo, compararemos a ativação cerebral de pacientes com distonia focal e controles saudáveis durante tarefas motoras usando fNIRS e EEG simultaneamente, utilizando comparação canal-a-canal das mudanças relativas de hemoglobina oxigenada (Oxi-Hb) e hemoglobina desoxigenada (Desoxi-Hb) e da potência dos ritmos μ , β e γ . Além disso, compararemos a conectividade cerebral em canais de interesse entre pacientes e controles utilizando a coerência parcial direcionada (PDC) nos dados da EEG.

Nossa hipótese foi que pacientes com distonia focal revelariam mudanças no padrão de ativação do córtex somatomotor durante atividades motoras.

Devido ao fato dos pacientes com distonia mostrarem contração de mais grupos musculares durante movimentos que causam postura distônica, esperamos que pacientes tenham um recrutamento não específico de regiões do córtex somatomotor verificado através do aumento do fluxo sanguíneo em áreas adjacentes ou contralaterais ao córtex motor sintomático em tarefas que causam distonia. Na EEG esperamos encontrar alterações nas potências de banda associadas ao controle motor nos pacientes com distonia focal em comparação com controles saudáveis e esperamos encontrar diminuição da conectividade funcional durante tarefas motoras no grupo dos pacientes.

1.1 Objetivos

1. Investigar se há diferenças na ativação cerebral em pacientes com distonia focal em relação aos controles, usando abordagem canal-a-canal através dos dados da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo, avaliando em termos das concentrações de hemoglobina oxigenada/desoxigenada e potências das bandas μ , β e γ ;
2. Verificar se há diferenças da conectividade no domínio da frequência em pacientes com distonia durante a tarefa, usando o método de coerência parcial direcionada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Classificação e etiologia da distonia

A distonia pertence ao grupo de transtornos do movimento hipercinéticos e é caracterizada por contrações sustentadas ou intermitentes, involuntárias, levando a movimentos de torção repetitivos e/ou posturas anormais com ou sem tremor.⁽¹⁾ De acordo com o consenso mais recente,⁽¹⁾ a distonia pode ser classificada como focal, quando afeta apenas uma região do corpo; segmentar, quando afeta duas regiões contíguas; multifocal, quando afeta mais de duas regiões, contíguas ou não; hemidistonia, quando afeta um lado do corpo; ou generalizada, quando o tronco e outras duas regiões estão envolvidas.

A etiologia das distonias é heterogênea e inclui formas adquiridas, genéticas e idiopáticas. A forma adquirida resulta de uma causa específica, como paralisia cerebral, acidente vascular cerebral, trauma, infecção, drogas ou substâncias tóxicas; já a forma genética, ou familiar, está associada com mutações patogênicas em genes específicos. Para os casos onde a causa é desconhecida, é classificada como idiopática. Muitos casos de distonia focal isolada com início na idade adulta se enquadram nessa categoria.⁽¹⁾ As formas mais comuns de distonias focais podem ter ocorrência familiar ou esporádica. Contudo, formas idiopáticas de distonia podem ser reclassificadas como familiar se novos fatores genéticos forem identificados.^(20,21)

A distonia pode se manifestar combinada com outros distúrbios do movimento ou não. O consenso mais recente designa o termo distonia isolada para descrever fenótipos de formas relativamente puras da distonia, ou seja, com ausência de outras anormalidades detectáveis,⁽¹⁾ exceto tremor, que tem incidência significativa na população de pacientes com distonia isolada.^(22,23) O termo distonia combinada é utilizado para descrever casos onde a distonia é combinada com outros transtornos do movimento como parkinsonismo e mioclonia.⁽¹⁾

2.2 Controle motor

O controle motor voluntário se baseia no padrão espacial e temporal de contração de músculos coordenados por diferentes estruturas no sistema nervoso central. O equilíbrio fino das estruturas e redes neuronais envolvidas é essencial para a expressão motora adequada.

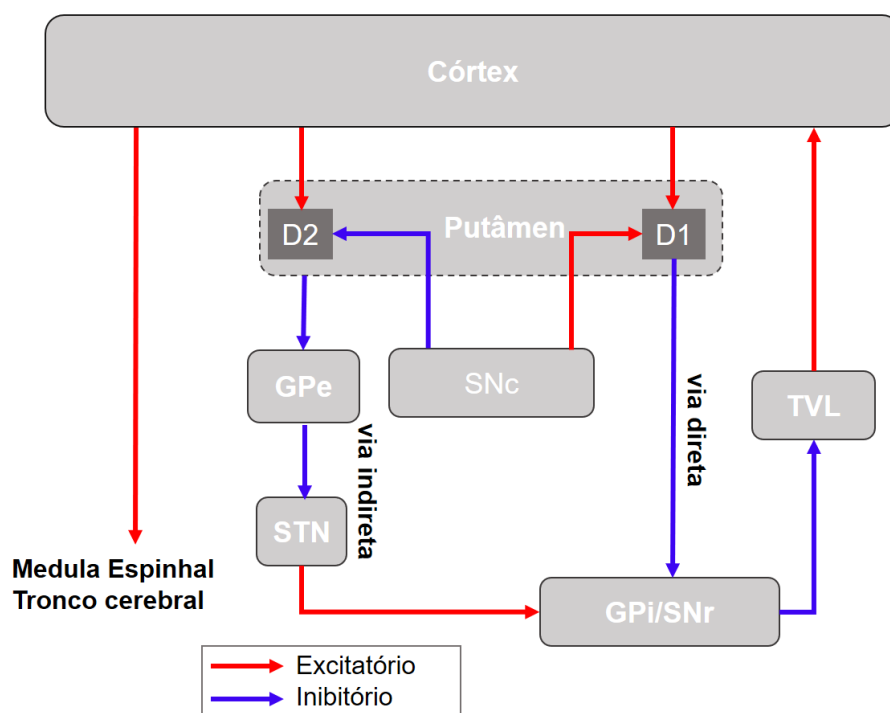
A informação do movimento voluntário iniciada no córtex cerebral chega ao tronco encefálico ou medula espinhal através das vias piramidais e extrapiramidais.⁽²⁴⁾ As vias piramidais são constituídas pelo trato corticoespinhal lateral que decussa nas pirâmides, e trato corticoespinhal anterior que cruza o plano mediano quando penetra na medula.⁽²⁴⁾ A via extrapiramidal é constituída por vários tratos, entre eles o trato reticuloespinhal, vestibuloespinhal e rubroespinhal. Os tratos reticuloespinhal e vestibuloespinhal se ligam na parte medial da coluna anterior, que controla a musculatura axial e proximal e está associado com a manutenção do equilíbrio. Por outro lado, o trato rubroespinhal liga-se aos neurônios motores na coluna anterior, que controlam os músculos responsáveis pela motricidade da parte distal dos membros, como os músculos da mão e do pé.⁽²⁴⁾

Antes do sinal dirigir-se do córtex motor para a medula espinhal através das vias descritas acima, várias estruturas corticais e subcorticais como os núcleos da base e cerebelo, influenciam o sinal descendente.⁽²⁵⁾

2.2.1 Núcleos da base

As estruturas que são incluídas nos núcleos da base consistem em estriado, pálido, núcleos subtalâmicos e substância negra, e têm como uma de suas funções modular o movimento voluntário através da alça motora. Além da alça núcleos da base-tálamo-córtex incluir a alça motora, também inclui as alças cognitiva, límbica e óculo-motora.^(25,26) Existem várias vias na alça motora. A via direta é a via que projeta do estriado (principalmente o putâmen) para o globo pálido interno (GPi) e para a substância negra *pars reticulata* (SNr). Por outro lado, a via indireta projeta do putâmen para o globo pálido externo (GPe), e do GPe para o núcleo subtalâmico e então para o GPi/SNr. O GPi/SNr projeta para o córtex cerebral através do núcleo ventral do tálamo (TVL). Como pode ser visto na figura 1, a via direta tem duas sinapses inibitórias (putâmen → GPi /

GPI → TVL) e a projeção termina por excitar o córtex motor, enquanto a via indireta termina por diminuir a excitabilidade tálamo-cortical pois através da ação excitatória do STN no GPI. Sendo assim, a hiperatividade da via direta tem o papel de aumentar a excitabilidade cortical e a hiperatividade da via indireta de reduzir a excitabilidade cortical.⁽²⁶⁾



SNc: substância negra compacta; D1 e D2: receptores dopaminérgicos; GPe: globo pálido externo; GPI: globo pálido interno; SNr: substância negra reticulada; STN: núcleo subtalâmico; TVL: núcleo ventral do tálamo.

Fonte: Traduzido e adaptado de Matsumoto H, Ugawa Y. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation for dystonia. *Basal Ganglia*. 2016;6(2):101-5.⁽²⁶⁾

Figura 1. Vias direta e indireta da circuitaria dos núcleos da base

A ativação de neurônios estriatais tem um papel importante para a saída da via direta ou indireta. Os neurônios que dão origem à via direta co-expressam os receptores D1, substância P e dinorfina e são excitados pela dopamina; já os neurônios que co-expressam receptores D2 e a encefalina dão origem à via indireta e são inibidos pela dopamina.⁽²⁷⁾ O aumento da descarga dos neurônios excitatórios do núcleo subtalâmico (via indireta) ativa os neurônios GABAérgicos da SNr que se projetam para o tálamo, o que resulta na redução da atividade locomotora e do movimento.⁽²⁷⁾

Apesar do modelo apresentado da via direta e indireta introduzir como os núcleos da base e tálamo estão envolvidos no controle motor, estudos recentes têm apontado maior complexidade desse sistema.^(28,29)

2.2.2 Inibição cortical

Embora as eferências do córtex sejam excitatórias, existem mecanismos importantes que regulam a excitabilidade ou inibição dos neurônios motores. As fibras motoras do trato córtico-espinhal podem fazer sinapses com interneurônios inibitórios, ou fazer conexões diretas com motoneurônios.⁽²⁴⁾ Esse mecanismo permite que o trato córtico-espinhal tenha ação tanto inibitória quanto excitatória sobre os motoneurônios.

A estimulação magnética transcraniana (TMS – *transcranial magnetic stimulation*) é uma ferramenta não-invasiva que permite a indução de correntes elétricas aplicadas por uma bobina sobre a área cortical de interesse.⁽³⁰⁾ A atividade muscular é aferida continuamente através da eletromiografia de superfície (EMG) em músculos associados ou não à região cortical estimulada. Através da TMS, em conjunto com EMG, é possível investigar vários aspectos fisiológicos, como o período silente (SP – *silent period*) inibição *surround* (SI – *surround inhibition*), inibição intracortical de intervalo curto (SICI – *short-interval Intracortical inhibition*), inibição intracortical de intervalo longo (LICI – *long-interval intracortical inhibition*), inibição inter-hemisférica, etc.

O pulso magnético que induz a corrente elétrica no cérebro, excita principalmente interneurônios, podendo ocorrer estimulação indireta (transsináptica) ou direta do trato corticoespinhal a depender do ângulo da bobina.⁽³¹⁾ Para a avaliação da SICI, é feita uma estimulação magnética de dois pulsos (EMTpp), com um estímulo inicial abaixo do limiar motor (estímulo condicionante). Após um curto intervalo, geralmente menor do que 5ms, é feita uma segunda estimulação acima do limiar (estímulo teste), na qual os potenciais evocados motores (MEP – *Motor evoked potentials*) mensurados pela eletromiografia geralmente se mostram reduzidos em relação àqueles elicitados por um estímulo único acima do limiar motor de repouso (RMT – *resting motor threshold*).⁽³²⁾ Evidências sugerem que esse paradigma está relacionado a receptores ácido gama-aminobutírico (GABA) do tipo A.⁽³³⁾

A estimulação supraliminar produz uma pausa na atividade aferida pelo EMG, conhecida como SP.⁽³⁴⁾ Esse período acontece entre 50 e 200 milissegundos após o MEP obtido com contração voluntária do músculo alvo. Enquanto a primeira parte do SP se deve em parte à refratariedade da medula espinhal, a última parte se deve inteiramente à inibição cortical.⁽³⁴⁾ Este tipo de inibição é provavelmente mediada por receptores GABA tipo B.⁽³⁵⁾

A LICI ocorre quando são administrados dois estímulos consecutivos, um subliminar e outro teste, com intervalo de 50 a 150ms entre os mesmos, resultando na atenuação do MEP.⁽³⁶⁾ A LICI e a SICI são fenômenos diferentes, pelo fato de que com o aumento da força do pulso supraliminar, a LICI diminui e a SICI tende a aumentar, e que não há correlação entre o grau de SICI e LICI em diferentes indivíduos.⁽³⁷⁾ Já os mecanismos de LICI e de SP podem ser semelhantes no sentido de que ambos parecem depender de receptores GABA do tipo B.⁽³⁸⁾

Durante o controle motor voluntário, os núcleos da base agem amplamente para inibir programas motores competidores que interfeririam no movimento. A inibição que está relacionada ao comando excitatório é chamada de inibição *surround* (SI).⁽³⁹⁾ Esse tipo de organização é análoga ao que acontece no sistema sensorial, no qual, por exemplo, os campos receptivos no córtex visual são organizados de tal forma que a presença de luz no centro do campo visual excita uma célula, ao passo que a luz na periferia do campo causa sua inibição,⁽⁴⁰⁾ criando assim uma zona inibitória que circunda o centro de ativação.⁽⁴¹⁾ No sistema motor, sugere-se que a SI contribua para seleção do movimento através da inibição acentuada dos músculos que circulam o músculo ativo para evitar transbordamento da atividade muscular.⁽⁴²⁾

A SI está associada à seleção do movimento voluntário através da inibição acentuada dos músculos que circulam o músculo ativo para evitar transbordamento da atividade muscular. Sohn et al. propuseram um método para avaliar a SI no sistema motor.⁽⁴²⁾ Utilizando a estimulação via TMS e a avaliação dos MEPs dos músculos do dedo mínimo durante movimento do dedo indicador, foi possível demonstrar a atenuação da excitabilidade supraespinhal relacionada ao dedo mínimo durante a flexão do dedo indicador, corroborando a hipótese da SI no sistema motor. Estudos posteriores mostram que o fenômeno da SI em indivíduos saudáveis está restrito ao período inicial do movimento, e está ausente durante a fase tônica da contração muscular.⁽⁴³⁾

Uma estrutura de grande relevância nos mecanismos de inibição intracortical é o corpo caloso, estrutura de fibras que conecta os hemisférios cerebrais direito e esquerdo. Uma de suas funções é mediar a inibição inter-hemisférica no sistema nervoso central. A inibição inter-hemisférica foi demonstrada em estudos através da estimulação do córtex motor via TMS que resultaram na inibição do córtex motor contralateral.^(44,45)

Outro processo relevante para modulação do controle motor, mas que não está associado à modulação estriado-tálamo-cortical, é a inibição recíproca. Os fusos neuromusculares são receptores paralelos às fibras musculares que são capazes de detectar estiramento muscular e têm um papel importante nessa inibição. Os fusos penetram na medula através de fibras aferentes e fazem conexões com neurônios motores e interneurônios inibitórios.⁽²⁴⁾ Desta forma, o estiramento muscular detectado pelos fusos neuromusculares provoca a inibição dos músculos antagonistas e a facilitação dos músculos agonistas. Essa inibição automática dos neurônios motores antagonistas é chamada de inibição recíproca.⁽⁴⁶⁾ Uma das formas de aferir inibição recíproca é através do reflexo de Hoffmann (reflexo H), onde é feita a estimulação de um nervo periférico e é registrada a resposta motora do músculo associado.⁽⁴⁷⁾

2.2.3 Eletroencefalografia no estudo do controle motor

A EEG é uma ferramenta não-invasiva usada para registrar a atividade elétrica multivariada do cérebro resultante da ativação de populações de neurônios.⁽¹²⁾ A ativação de populações de neurônios, influenciada pelas flutuações de potenciais de membrana, gera uma certa ritmicidade descrita por bandas de frequências, o que caracteriza certos estados comportamentais.⁽⁴⁸⁾ Embora exista variabilidade entre estudos nos limites escolhidos para as faixas de frequência,⁽⁴⁹⁾ os principais ritmos descritos na EEG são Delta (δ), Teta (θ), Alfa (α) Beta (β) e Gama (γ).

O controle motor voluntário está relacionado, na maioria dos casos, a oscilações de frequência mais rápidas. O ritmo β (15 – 25Hz) está principalmente associado ao estado de alerta,⁽⁵⁰⁾ preparação motora^(51–53) e execução motora.^(53–56) Já o ritmo γ (>25Hz) está principalmente relacionado à atenção,⁽⁵⁷⁾ aprendizagem e plasticidade cortical,^(58–60) integração de informações sensoriais⁽⁶¹⁾ e geralmente está aumentado durante atividades motoras.^(62,63) Estudos ainda sugerem que a atividade de

β e γ aferida pela EEG em áreas motoras está associada à atividade do núcleo subtalâmico e do globo pálido.^(64,65) Os ritmos de baixa frequência, por outro lado, como δ ($< 4\text{Hz}$), θ ($4 - 7\text{Hz}$) e α ($8 - 12\text{Hz}$) estão geralmente aumentados durante relaxamento e fases iniciais do sono,⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ embora também possam desempenhar um papel importante durante a vigília.^(69,70)

Além dos ritmos acima descritos, a atividade oscilatória do ritmo Mu (μ ; $12 - 15\text{Hz}$), é de extrema relevância na eletrofisiologia da motricidade e sistema sensorial. O ritmo se origina principalmente da atividade síncrona na alça tálamo-cortical e está atenuado durante estímulos táteis e execução de movimento.^(71,72) Durante o movimento dos dedos, foi mostrado que a atividade do ritmo μ é atenuada no córtex contralateral à mão que executa o movimento mais cedo do que no córtex ipsilateral.⁽⁷³⁾ Adicionalmente, outro estudo mostrou uma dessincronização relacionada ao evento (ERD – *event-related desynchronization*) em μ na área motora suplementar (SMA) contralateral e nas áreas pré-motoras segundos antes do movimento voluntário.^(51,74) Juntos, esses estudos mostram que o ritmo μ está associado a diversas modalidades do processamento somatomotor.

2.3 Fisiopatologia da distonia

Várias anormalidades no sistema sensoriomotor estão presentes em pacientes com distonia. As principais hipóteses estão associadas a falhas no processo inibitório, alterações na integração sensoriomotora e plasticidade mal adaptativa. Nas próximas sessões, será feita uma breve revisão das principais hipóteses associadas a fisiopatologia da distonia.

2.3.1 Falhas no processo inibitório nas distonias

As falhas no processo inibitório em pacientes com distonia podem ocorrer em diversas regiões do sistema nervoso central, incluindo núcleos da base, córtex e tronco encefálico.⁽⁷⁵⁾ As perdas na inibição a nível cortical podem ser demonstradas por uma variedade de métricas utilizando TMS e EMG, já as falhas da inibição a níveis espinhal e tronco encefálico podem ser aferidas através da avaliação

de respostas reflexas. Além disso, é possível investigar o nível do neurotransmissor inibitório GABA por todo o encéfalo através da espectroscopia por ressonância magnética ou pela Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) para avaliar deficiências desse neurotransmissor.

A primeira alteração do processo inibitório demonstrada na distonia foi a falha na inibição recíproca, que é definida pela inibição automática dos neurônios motores antagonistas e ocorre a níveis espinal e tronco encefálico.⁽⁷⁵⁾ Estudos mostram prejuízos na inibição recíproca no braço de pacientes com câimbra do escritor utilizando o reflexo H,^(76,77) e anormalidades na recuperação do reflexo de piscada aferida pelo EMG em pacientes com blefaroespasma e na distonia generalizada.^(78,79)

A perda de inibição nas distonias também pode ser demonstrada na função cortical motora com uma variedade de métodos usando TMS já descrito anteriormente, como LICI, SP, SICI, SI, etc. Na distonia focal do membro superior, a perda de inibição aferida pelo SICI foi encontrada em ambos os hemisférios dos pacientes, indicando que essa anormalidade é provavelmente uma característica endofenotípica da distonia, uma vez que o hemisfério ipsilateral à mão normal também apresentou perda de inibição.⁽⁸⁰⁾ A deficiência de SICI foi confirmada em alguns estudos,⁽⁸¹⁻⁸³⁾ mas não em outros.^(84,85) Também aponta-se que o método convencional para avaliar SICI em pacientes com distonia não é o mais sensível para demonstrar anormalidades na população distônica.⁽⁸⁵⁾

O SP mostra modulação variável em diferentes circunstâncias em relação ao SICI. Apesar de não unanimemente,⁽⁸⁶⁾ o SP demonstrou-se encurtado na distonia focal na maioria dos estudos,^(81,87,88) sendo que essa anormalidade pode estar restrita à mão sintomática.⁽⁸⁷⁾ De forma análoga, a LICI também está deficiente no hemisfério sintomático em pacientes com distonia focal da mão.^(81,87)

Utilizando a avaliação dos MEPs no músculo abdutor mínimo em pacientes com distonia focal de mão (n=7), Sohn et al. encontraram MEPs aumentados no dedo mínimo durante a flexão do dedo indicador em relação aos controles (n=7), sugerindo falhas na SI em pacientes com distonia.⁽⁸⁹⁾ Usando outro paradigma, procurando por SI no músculo abdutor curto do polegar, o estudo de Beck et al. revelaram que, enquanto os controles (n=20) mostraram inibição na amplitude do MEP durante o início do movimento e facilitação do tamanho do MEP durante a fase de manutenção do movimento, os pacientes com distonia focal de mão (n=16) não modularam o tamanho do MEP.⁽⁴³⁾

Quanto à inibição inter-hemisférica, outro estudo de Beck et al.⁽⁹⁰⁾ sugerem falhas na inibição cortical de pacientes com distonia em espelho (n=7), mas não para pacientes com distonia unilateral (n=13). Nos pacientes com distonia em espelho é possível observar movimento distônicos induzidos por uma tarefa específica realizada com a mão não afetada. O estudo de Sattler et al. também encontrou uma inibição inter-hemisférica diminuída em pacientes com câimbra do escrivão com distonia em espelho (n=9) em relação a controles (n=13).⁽⁹¹⁾

Estudos em neuroimagem também podem mostrar alterações no processo inibitório em pacientes com distonia através da investigação dos níveis de neurotransmissores inibitórios. Utilizando espectroscopia por ressonância magnética, Levy et al. investigaram os níveis de GABA em pacientes com distonia focal da mão direita (n=7) em relação a controles (n=17), mostrando níveis diminuídos de GABA no córtex somatossensorial (S1) e no núcleo lentiforme contralateral à mão afetada.⁽⁹²⁾ Utilizando Fumazenil para avaliar a densidade de receptores GABA através da imagem por PET, Gallea et al. encontraram níveis diminuídos de GABA no córtex sensoriomotor esquerdo e no cerebelo direito em pacientes com distonia focal (n=18) em relação aos controles.⁽⁴⁾ Contudo, outros estudos não encontraram diferenças nos níveis de GABA entre pacientes com distonia e controles.^(93,94)

2.3.2 Alterações sensoriais e integração sensoriomotora

A execução do movimento requer o processamento motor acurado da informação sensorial do ambiente e do corpo. Diferentes sistemas sensoriais contribuem para o controle e planejamento motor. O sistema somatossensorial, em particular o tato e a propriocepção, auxiliam a execução motora. A falta de interação entre sistema motor e sensorial, causada por desaferenciação ou anestesia em primatas, por exemplo, compromete consideravelmente o controle motor.⁽⁹⁵⁾

Nas distonias focais, a presença de déficits somatossensoriais é amplamente reconhecida e demonstrada. Esses déficits parecem estar mais relacionados ao sistema nervoso central do que ao periférico, e estão presentes em diferentes modalidades sensoriais, como tato e propriocepção.⁽⁶⁾

A percepção tátil na distonia tem sido investigada por meio de paradigmas psicofísicos, como o limiar de discriminação espacial (SDT – *spatial*

discrimination threshold) e o limiar de discriminação temporal (TDT – *temporal discrimination threshold*). Mais precisamente, o SDT, pode ser aferido com a tarefa de discriminação de dois pontos, que representa a distância espacial mais curta perceptível entre dois estímulos táteis aplicados nas pontas dos dedos. O SDT pode ser medido também com a tarefa de orientação de grade; neste caso, o limiar é definido pela menor largura de grades paralelas em relevo na qual o sujeito reconhece a orientação da grade. Foi encontrado um SDT mais alto nas mãos dominante e não dominante de pacientes com distonia focal da mão, distonia cervical e blefaroespasma em comparação com controles saudáveis.^(96–98)

O TDT, que representa o tempo mais curto entre dois estímulos táteis perceptíveis, está aumentado em pacientes com distonia focal de membro superior, blefaroespasma e cervical.^(96,99–101) É importante ressaltar que, nos pacientes com distonia focal de membro superior, anormalidades no TDT são observados também no membro não afetado, sugerindo que os déficits táteis são independentes dos sintomas motores.⁽¹⁰²⁾

A integração sensoriomotora pode ser avaliada em tarefas onde o paciente precisa integrar informação sensorial para planejar e executar movimentos. Por exemplo, Serrien et al. aplicaram a tarefa de regulação de força durante a execução de um aperto de precisão para abertura de gaveta em pacientes com câimbra do escritor. As mudanças na força de preensão durante as perturbações sensoriais também foram avaliadas. Pacientes mostraram maior força de preensão em relação aos controles, com uma modulação mais forte na mão sintomática do que na assintomática. Este resultado denota uma mudança nas capacidades de escala de força, especialmente para a mão usada preferencialmente para manipulações.⁽¹⁰³⁾ Outra maneira de estudar a integração sensório-motora é pedir aos participantes que realizem movimentos de alcance com o membro superior em direção a um alvo específico. Na ausência de informações visuais, essa tarefa depende da propriocepção. Prejuízos nos movimentos de alcance foram mostrados não apenas em pacientes com distonia do membro superior,⁽¹⁰⁴⁾ mas também com distonia cervical,⁽¹⁰⁵⁾ sugerindo que a distonia focal é caracterizada por um comprometimento generalizado do controle e percepção motora.

Uma possível medida de integração sensório-motora é a variação negativa contingente (CNV – *contingent negative variation*), que é o tempo de reação entre um aviso e um sinal de início de movimento medido pela EEG. Este potencial pode ser comparado ao potencial de prontidão (BP – *Bereitschaftspotential*), que é a atividade

EEG antes de um movimento voluntário de um determinado ritmo. Na distonia, pode haver uma pequena anormalidade em BP,⁽¹⁰⁶⁾ mas há uma clara redução na amplitude da CNV. Especificamente, a CNV é anormal antes dos movimentos da mão em pacientes com distonia focal da mão, mas não antes dos movimentos do pescoço.^(107,108) Por outro lado, a CNV é anormal antes dos movimentos do pescoço em pacientes com distonia cervical, mas não antes dos movimentos das mãos.⁽¹⁰⁹⁾

A conectividade anormal entre o córtex sensorial e o córtex frontal parece ser responsável por disfunções de ordem superior, como a capacidade de construir mentalmente um plano motor.^(110,111) Estudos em neuroimagem funcional mostraram que os pacientes com distonia focal da mão não têm apenas ativação anormal das áreas pré-motoras ao segurar caneta para escrever,⁽¹¹¹⁾ mas também conectividade reduzida entre o córtex pré-motor e o córtex parietal, o que poderia representar o correlato neuroanatômico na deficiência para integrar a informação sensorial (elaborada no córtex parietal) com o processamento do movimento (elaborado no córtex pré-motor).⁽¹¹⁰⁾

Outro fator importante associado à hipótese de integração sensório-motora deficiente em pacientes com distonia é a presença de truques sensoriais. Os truques sensoriais são manobras táteis ou de outra natureza sensorial que aliviam os sintomas distônicos.⁽¹¹²⁾ No artigo de Naumann et al., o efeito de um truque sensorial nos padrões de ativação cortical em pacientes com distonia cervical foi avaliado usando PET.⁽¹¹³⁾ A aplicação do estímulo de truque sensorial, resultando em uma posição quase neutra da cabeça, levou a um aumento da ativação principalmente do lóbulo parietal superior e inferior (ipsilateral à rotação original da cabeça) e a uma diminuição da atividade da SMA e do córtex sensório-motor primário (contralateral à rotação da cabeça).⁽¹¹³⁾

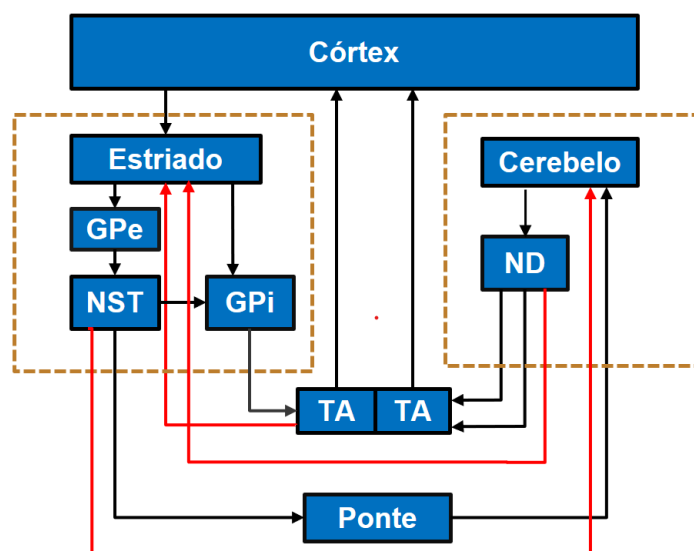
2.3.3 Plasticidade mal adaptativa

A plasticidade é o fenômeno que permite a adequação cerebral para adaptação a um ambiente dinâmico, facilitando aprendizagem e memória. Contudo, a plasticidade precisa ser regulada a fim de evitar mudança excessiva e desestabilização. Evidências sugerem que pacientes com distonia têm plasticidade aumentada e inabilidade de regular seus mecanismos homeostáticos.^(114–116) Essa plasticidade mal

adaptativa explica o motivo pelo qual o uso repetido da mão em tarefas de controle motor fino pode levar a uma reorganização dos mapas sensoriomotores e ao agravamento dos sintomas.⁽¹¹⁷⁾ Ademais, um estudo mostra plasticidade anormal em circuitos associados à mão de pacientes com distonia cervical, sugerindo regulação da plasticidade deficiente de forma generalizada, uma característica endofenotípica da distonia.⁽¹¹⁸⁾

Além de estudos sugerirem falha na inibição sensoriomotora e plasticidade anormal em circuitos envolvendo os núcleos da base,^(3,119) evidências mostram também, mudanças mal adaptativas e alterações na conectividade funcional do cerebelo e S1.^(120,121) A variabilidade dos mecanismos de plasticidade individuais evidencia a complexidade existente no estudo da distonia, na qual vários fatores subjacentes à doença têm influência considerável.

A visão contemporânea da distonia tem sugerido novas alterações nas redes cerebrais desta patologia, sugeridas por novas conexões anatômicas encontradas na rede motora. Com a descoberta de uma via dissinápica entre núcleo denteado e estriado,⁽¹²²⁾ e conexões entre núcleo subtalâmico e córtex cerebelar confirmadas através de imagem por tensor de difusão,^(123,124) teorias recentes apontam que a ocorrência de sintomas distônicos resulta de uma alteração da integridade da circuitaria entre os núcleos da base, tálamo e cerebelo, mais do que de cada estrutura isoladamente.^(125,126) A figura 2 mostra a circuitaria das estruturas subcorticais envolvidas na fisiopatologia da distonia, integrando as conexões diretas encontradas entre núcleos da base e cerebelo.



GPe: globo pálido externo; NST: núcleo subtalâmico; GPi: globo pálido interno; ND: núcleo denteado, TA: tálamo. Novas conexões estão mostradas em vermelho.

Fonte: Adaptado de Brüggemann, N. Contemporary functional neuroanatomy and pathophysiology of dystonia. J Neural Transm (Vienna). 2021;128(4):499-508.⁽¹²⁶⁾

Figura 2. Painel esquemático indicando estruturas cerebrais associadas com a fisiopatologia da distonia

2.4 Conectividade funcional

A conectividade funcional pode ser definida pela coincidência temporal e estatística de eventos neurofisiológicos em regiões anatomicamente distantes.^(127–129) Diversas medidas podem ser empregadas na mensuração da atividade neural utilizando ressonância magnética funcional (fMRI) ou EEG, por exemplo.^(130,131) Variadas teorias sobre o funcionamento dos processos cerebrais têm sido propostas baseando-se nesses estudos. Contudo, estudar áreas anatomicamente distantes, sem considerar as possíveis relações entre elas, impõe uma limitação inerente no campo da neurofisiologia. Dessa forma, a percepção de tal limitação originou uma ruptura no padrão adotado de investigação, onde o objetivo tornou-se caracterizar as interações entre áreas cerebrais e elucidar seu funcionamento. Diversos métodos em neuroimagem possibilitam a investigação da atividade cerebral e a conectividade cerebral. Nesse trabalho iremos introduzir os métodos da fNIRS e EEG.

2.4.1 Espectroscopia funcional no infravermelho próximo

O infravermelho próximo é a parte do espectro eletromagnético infravermelho mais próxima no comprimento de onda da luz visível. A hemoglobina é uma das moléculas relacionadas à oxigenação dos tecidos que mais absorvem no infravermelho próximo. Desta forma, é possível detectar pequenas diferenças hemodinâmicas relacionadas a funções cerebrais através das medidas da Oxi-Hb e Desoxi-Hb, de forma semelhante como é feito num exame de fMRI com o efeito Blood Oxygen Level Dependent (BOLD). Muito embora a fNIRS tenha algumas limitações, como a interferência da espessura óssea, pouco alcance de áreas subcorticais e, no caso da região craniana, a interferência da vascularização local extracerebral, o uso da fNIRS tem se mostrado um instrumento interessante e vantajoso para medidas de função e conectividade cerebral, uma vez que é possível realizar o exame em ambientes sem restrição de movimento.⁽¹³²⁾

Em termos de conectividade funcional, estudos têm explorado a fNIRS em diferentes abordagens, principalmente em estudo da conectividade durante o repouso. A revisão de Niu et al.⁽¹³³⁾ aponta para quatro métodos de análise de conectividade com fNIRS, usando dados de voluntários em repouso: análise de correlação baseada em *seeds*, análise de componente independente (ICA), análise de correlação de todo o cérebro e análise topológica teórica de grafo. É necessário ter cuidado em caracterizar a conectividade funcional com dados da fNIRS, visto que a resposta fisiológicas dos vasos sanguíneos e artefatos motores podem resultar em correlações espúrias.⁽¹³⁴⁾

2.4.2 Conectividade na eletroencefalografia

Através da EEG é possível medir a atividade elétrica de conjuntos de células piramidais em ordem de milissegundos, ainda que seja um desafio localizar a fonte da atividade elétrica.⁽¹³⁵⁾ Os eletrodos produzem uma série temporal que contém um conjunto extenso de informações em cada canal sobre o escalpo.

A conectividade funcional é baseada na correlação entre medidas da atividade cerebral, contudo correlações podem surgir de diversas formas e serem

moduladas por oscilações comuns entre elas. A conectividade efetiva, por outro lado, leva em conta a dinâmica das relações temporais entre neurônios.⁽¹²⁷⁾

Existem vários métodos para investigação de conectividade funcional cerebral na EEG. Os primeiros métodos propostos incluem correlação e coerência. Também é possível investigar sincronização de fase entre canais. Baseado na teoria da informação, podemos citar o método de Informação Mútua (MI). Em relação à conectividade efetiva podemos citar os métodos de Entropia de Transferência (TE), e causalidade de Granger, de onde deriva-se também a função de transferência direcionada (DTF) e a PDC.

Uma das ferramentas mais antigas para análise da conectividade na EEG é a coerência espectral, que pode ser definida como a correlação no domínio da frequência.^(136,137) Entretanto, a correlação não implica causalidade, e não é possível determinar se a correlação existente entre dois canais é explicada por um terceiro canal. Além disso, a relação entre dois canais pode ser unidirecional e bidirecional, e a correlação/coerência não permitem essa distinção.⁽¹³¹⁾

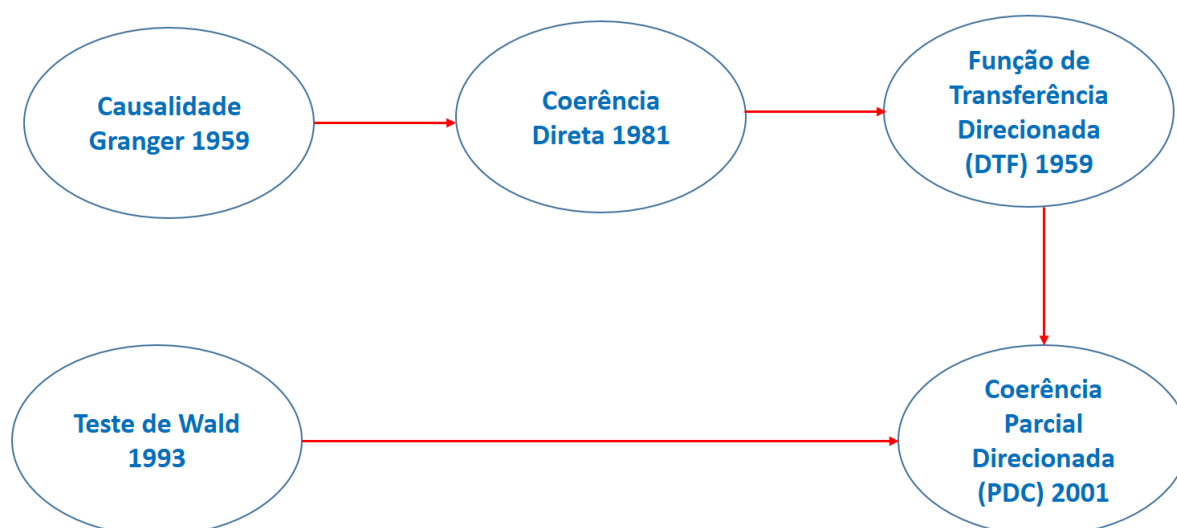
A sincronização de fase está baseada no entendimento de que oscilações de séries temporais captadas pelos eletrodos refletem o potencial de ação de populações de neurônios. Essas oscilações são causadas por flutuações de excitabilidade que afetam a habilidade de sincronizar com outra população de neurônios.^(138,139) As séries temporais podem estar em fase, ou seja, oscilando na mesma direção, ou anti-fase, oscilando na direção oposta. A sincronização de fase é um processo dinâmico com diversas métricas onde é computada a consistência da diferença de fase (angular) em uma curta janela temporal.^(140,141)

O método de MI indica a quantidade de informação que trafega entre variáveis. É um método que pode detectar dependências estatísticas lineares e não lineares entre séries temporais, sendo considerado uma alternativa para a análise de correlação.^(142,143) A TE compartilha características com o método de MI, porém leva em conta as dinâmicas de transporte de informação,⁽¹⁴⁴⁾ sendo possível quantificar a troca da quantidade de informação entre variáveis e detectar fluxo de informação.

A DTF é capaz de detectar a presença de um sinal fonte e sua direção de informação, além das cascatas de fluxo.⁽¹⁴⁵⁾ É possível distinguir entre transferências de informação direta e indireta aplicando medidas parciais.⁽¹³¹⁾ A função de transferência direta se baseia no método de causalidade de Granger cujo princípio declara que se o passado de uma série temporal contém a informação que ajuda a prever outra série,

então a primeira causa a segunda. Dessa forma, a causalidade de Granger é utilizada para investigar como a informação trafega de uma variável para outra, o que é conhecido como interação direcionada.⁽¹³¹⁾

A causalidade de Granger tem sido usada como objeto de investigação no domínio do tempo em diversos estudos^(121,146–149) pois permite que o tempo seja levado em conta na relação dinâmica entre variáveis. Algumas tentativas foram feitas para caracterizar a causalidade de Granger no domínio da frequência, como a Coerência Direta, porém com a limitação de apenas duas variáveis no modelo.^(150,151) Após a introdução da DTF⁽¹⁴⁵⁾ e do modelo de probabilidade Wald para dados multivariados,⁽¹⁵²⁾ a PDC entre múltiplas séries temporais foi descrita (Figura 3).⁽¹⁵³⁾



Fonte: Adaptado de Sameshima K, Baccala LA. Methods in brain connectivity inference through multivariate time series analysis. Boca Raton: CRC; 2014.⁽¹³¹⁾

Figura 3. Contribuição resumida para coerência parcial direcionada

Através de fatoração espectral usando modelos autorregressivos, Baccalá et al.⁽¹⁵³⁾ propõem o método de PDC utilizando dados eletrofisiológicos de animais. A PDC permite analisar se uma atividade elétrica em uma região cerebral está influenciando outra e se existe ou não *feedback*.^(154,155) Desde sua formulação, o método de PDC tem se tornado ferramenta para diversos estudos em conectividade cerebral efetiva,^(156–160) incluso estudos clínicos com pacientes com epilepsia,^(161,162) autismo,⁽¹⁶³⁾ tremor essencial⁽¹⁶⁴⁾ e doença de Parkinson.⁽¹⁶⁵⁾

2.5 Conectividade funcional nas distonias

Com o intuito de avaliar alterações na conectividade efetiva em pacientes com distonia, investigadores podem utilizar tarefas simples que recrutam a rede motora, tarefas que causam sintomas distônicos, ou avaliar o funcionamento da rede em repouso. Usando fMRI, o estudo de Rothkirch et al. encontrou conectividade funcional diminuída nos pacientes com câimbra do escritor (n=15) entre SMA e córtex motor primário (M1) durante tarefa de oposição de dígitos, em relação aos controles (n=18). As influências inibitórias entre o globo pálido e M1 estariam diminuídas no grupo de pacientes, bem como as influências facilitadoras do putâmen sobre o cerebelo e do cerebelo sobre M1, sugerindo mal funcionamento tanto da conectividade intracortical como na circuitaria cortical com os núcleos da base.⁽¹²¹⁾

O estudo de Dresel et al.⁽¹⁶⁶⁾ utilizando fMRI comparou a conectividade funcional durante o repouso baseado em regiões de interesse em pacientes com distonia (n=15) e controles (n=15) dentro da rede núcleos da base-tálamo-cortical. Os resultados apontam conectividade diminuída entre córtex premotor esquerdo, tálamo esquerdo, e pálido com S1 esquerdo.⁽¹⁶⁶⁾ Um estudo anterior do nosso grupo que investigou a conectividade funcional utilizando a rede cerebelar somatomotora como *seed* em pacientes com distonia focal de membro superior (n=29) e controles (n=27), encontrou conectividade aumentada entre rede cerebelar e áreas pré-frontais mediais.⁽¹⁶⁷⁾ Juntos, esses resultados sugerem desequilíbrio na ativação do cerebelo, núcleos da base e córtices frontais e áreas somatossensoriais em pacientes com distonia.

Utilizando conectividade funcional através da EEG, o estudo de Langbour et al.⁽¹⁶⁸⁾ investigou a coerência entre canais do EEG e atividade cerebral em pacientes com câimbra do escritor (n=15) e controles saudáveis (n=15). Durante a execução e preparação para tarefas motoras, pacientes tiveram a coerência diminuída entre canais na rede parietal pré-motora, sugerindo falhas na sincronização de áreas corticais mesmo na ausência de sintomas motores.⁽¹⁶⁸⁾

O estudo de Jin et al. que investigou a conectividade funcional em pacientes com distonia focal (n=15) usando EEG, encontrou conectividade reduzida na MI em canais da área somatomotora, nos ritmos γ e β durante a tarefa de oposição de dígitos e repouso.⁽¹⁶⁹⁾ Outro estudo de Jin et al. que investigou a arquitetura da rede

funcional em pacientes com distonia (n=15), mostrou que pacientes têm eficiência reduzida nas redes de “mundo pequeno” no ritmo β durante a oposição de dígitos, sugerindo interrupção da comunicação de longo alcance no cérebro dos pacientes.⁽¹⁷⁰⁾

Em acordo com os achados anteriores, um estudo nosso usando análise de redes complexas via TE normalizada em dados da EEG, mostrou que, durante a escrita, pacientes exibiram falha na dessincronização no ritmo β , e *hubs* (canais altamente conectados) mais intensos e em menor número.⁽¹⁹⁾ Em conjunto, esses estudos sugerem falhas nos mecanismos de conectividade cortical e deficiências na arquitetura da rede em pacientes com distonia na área somatomotora durante as atividades motoras e em repouso.

Tendo em vista a alta complexidade da distonia e a falta de um tratamento eficaz para boa parte dos pacientes, se faz necessário o melhor entendimento da fisiopatologia da doença para embasar estratégias terapêuticas. O presente estudo combina a análise de duas técnicas de neuroimagem em paradigma naturalista, capazes de investigar diferenças nos mecanismos de atividade neural e conectividade funcional em pacientes com distonia. Os resultados provenientes da análise da fNIRS e EEG podem sugerir novos alvos corticais para neuromodulação não-invasiva em pacientes com distonia focal.

3 MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo é um braço do projeto “Avaliação da Conectividade Cerebral nas Distonias” (SGPP 2878-16) que inclui avaliação de pacientes com distonia focal com exames de fMRI, ressonância magnética estrutural, EEG e fNIRS. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE 63155316.8.0000.0071) e também pelos comitês de ética dos outros centros de recrutamento (UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, CAAE 63155316.8.3002.5505 e Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo CAAE 63155316.8.3001.5463). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo recrutou voluntários no período entre maio de 2017 e abril de 2021. Os pacientes com distonia foram recrutados via anúncios em plataformas digitais ou pelos neurologistas nos centros envolvidos (Hospital Israelita Albert Einstein, Setor de Transtornos do Movimento, Universidade Federal de São Paulo e Setor de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo). Todos os pacientes com distonia passaram por uma entrevista e avaliação com médicos neurologistas com experiência em transtornos do movimento.

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram recrutados para o estudo, sujeitos que atendessem aos seguintes critérios:

- i. Ambos os sexos (foi realizado pareamento por sexo, idade e escolaridade);
- ii. Idade entre 18 e 60 anos;
- iii. Destros e alfabetizados em língua portuguesa (com o mínimo de oito anos de escolaridade);
- iv. Pacientes com o diagnóstico de distonia idiopática focal de membro superior direito isolada, conforme os critérios da literatura⁽¹⁾ (incluindo exame de neuroimagem prévio para afastar causas secundárias de distonia).

Critérios de exclusão:

- i. Histórico de doença neurológica pregressa ou crônica (exceto distonia idiopática);
- ii. Histórico de neurocirurgia, traumatismo craniano moderado a grave, traumatismo de membro superior, neoplasia, epilepsia, crises convulsivas recentes (sem natureza epiléptica);
- iii. Uso atual ou pregresso de neurolépticos, antidepressivos e/ou benzodiazepínicos;
- iv. Uso de substâncias psicoativas;
- v. Uso de vasodilatadores ou vasoconstritores;
- vi. Presença de distúrbios metabólicos não controlados;
- vii. Utilização de toxina botulínica há menos de 3 meses da data dos exames.

3.3 Participantes

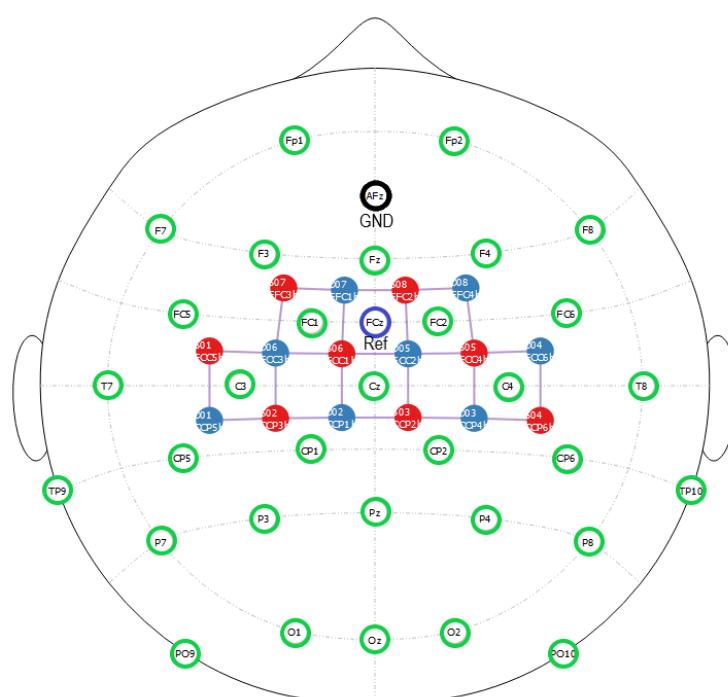
Trinta pacientes com distonia focal de membro superior e 31 controles saudáveis atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos.

3.3.1 Avaliação clínica

Os participantes do estudo passaram por uma entrevista e exame neurológico quando foram avaliados quanto aos dados demográficos, duração da doença, distribuição corporal da distonia e medicamentos em uso. Todos os participantes tiveram lateralidade da mão avaliada pela versão resumida do inventário de Edinburgh.^(171,172) Os pacientes com distonia focal foram avaliados pelo médico neurologista usando escala Burke-Fahn-Marsden⁽¹⁷³⁾ que contém 10 itens que avaliam em uma escala ponderada o local e o grau de comprometimento da distonia.

3.4 Aquisição dos dados

Os participantes do estudo foram avaliados no laboratório de Neurociências do Hospital Israelita Albert Einstein, sentados em uma cadeira confortável para realização das tarefas. Para aquisição híbrida EEG e fNIRS posicionou-se 32 eletrodos pelo escalpo no sistema internacional 10-20⁽¹⁷⁴⁾ e 16 optodos da fNIRS na SMA e córtices motores e sensoriais com referência ao sistema 10-5,⁽¹⁷⁵⁾ como mostrado na figura 4.



Montagem com 32 eletrodos (EEG) no sistema internacional 10-20 em verde e 23 canais (8 fontes e 8 detectores) relativos à fNIRS na área motora suplementar e córtices motores e sensoriais no sistema 10-5, fontes estão mostradas em vermelho e detectores em azul. GND: Eletrodo terra, Ref: Eletrodo de referência.

Figura 4. Montagem da aquisição híbrida da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo

Para o posicionamento dos eletrodos e optodos foi utilizada uma touca de medição fornecida pelo fabricante, baseando a marcação no padrão do crânio (nasion/inion e pré-auriculares). Utilizamos um eletrodo de aterramento posicionado no Fpz e um de referência no FCz. Foi aplicado o gel eletrolítico sob cada eletrodo certificando impedância entre 20K e 10KΩ, para assegurar a qualidade do sinal.

Os dados do EEG foram adquiridos através dos sistemas LiveAmp ou BrainAmp (Brain Products, Gilching DE), a uma frequência de 250Hz. Também foram adquiridos dados a 500Hz ou 1000Hz dos quais foi feito um *downsampling* para 250Hz. Os dados foram adquiridos usando o *software* Brain Vision Recorder disponibilizado pelo fabricante.

Os dados hemodinâmicos da fNIRS foram coletados usando um sistema NIRSport1 (NIRx Medical Technologies, LLC) com oito fontes LED com dois comprimentos de onda (760 e 850nm) e oito detectores fotodiodos, com frequência de amostragem de 7,8125Hz. A distribuição espacial dos optodos (fonte-detector) na touca foi escolhida com a distância recomendada de aproximadamente 30mm.⁽¹⁷⁶⁾ Um total de 23 canais cobriam áreas da SMA, córtex motor e sensorial. As coordenadas no espaço *Montreal Neurological Institute* (MNI) de cada eletrodo do EEG e os canais do fNIRS podem ser vistas nos apêndices 1 e 2.

3.4.1 Paradigma experimental

Cada voluntário foi submetido a:

- i. Uma sessão de repouso, durante um minuto, com os olhos abertos, olhando fixamente para uma cruz preta em fundo branco, de modo que se pudesse medir a atividade neuronal basal na ausência de estímulos;
- ii. Quatro blocos de escrita, cada uma com 30 segundos de duração, escrevendo repetidamente, em letra cursiva, a frase: “Parabéns para você”, intercaladas com intervalos de repouso de 30 segundos cada, onde o voluntário recebia os comandos via áudio e permanecia com a caneta em mãos e com os olhos abertos, olhando fixamente para a cruz preta em fundo branco;
- iii. Quatro blocos de oposição de dígitos (*finger-tapping*) com duração de 30 segundos, alternando entre a mão direita, mão esquerda e com as duas mãos juntas. Os voluntários foram instruídos a bater os dedos em direção ao polegar, começado do dedo indicador até o dedo mínimo. Estes blocos foram intercalados com períodos de repouso de 30 segundos (Figura 5). A ordem dos estímulos foi randomizada entre os blocos para redução de efeito antecipatório.⁽¹⁷⁶⁾

Durante a realização das tarefas motoras, os voluntários foram filmados para avaliação posterior de performance.



Figura 5. Blocos de tarefas motoras intercalados por repouso

3.5 Análise dos dados

3.5.1 Análise de performance durante a tarefa

Para avaliar a performance dos voluntários durante a tarefa de oposição de dígitos foi considerada a média de batidas por bloco contabilizada através de vídeo. Dessa forma, cada vez que o voluntário fazia a oposição do polegar a algum dos outros dedos foi contabilizada uma batida. Para a performance da tarefa de escrita, quantificamos o número de letras escritas. Conduzimos testes-t para amostras independentes para testar diferenças na média do número de batidas por bloco e número de letras escritas. O nível de significância estabelecido para diferença significativa entre grupos foi $p < 0,05$ (uni-caudal). A avaliação de performance de oposição de dígitos foi realizada através de vídeo.

3.5.2 Pré-processamento da eletroencefalografia

Os dados da EEG foram pré-processados usando o *software* Brain Vision Analyzer 2.1 (Brain Produtos, Gilching DE). Os dados foram filtrados com um filtro passa-banda (0,5-50Hz) e um filtro *notch* em 60Hz. Artefatos musculares e oculares foram removidos usando análise de componentes independentes (*Independent Component Analysis*, ICA) e um recurso semiautomático de correção. Os canais foram referenciados com seu valor médio.

3.5.3 Análise temporal e espectral da eletroencefalografia

Verificamos mudanças das bandas de frequência durante os blocos das tarefas nas bandas μ (12 - 15Hz), β (15 - 25Hz) e γ (25 - 50Hz) utilizando a transformada de *Wavelet* contínua de Morlet para a extração da distribuição da potência no domínio tempo-frequência.⁽¹⁷⁷⁾ Esses processos foram implementados utilizando a *toolbox brain AnalyzIR*⁽¹⁷⁸⁾ que utiliza as funções *Wavelet toolbox* implementadas no programa Matlab® 2020^a. As propriedades da transformada de Wavelet da presente análise seguiram os seguintes parâmetros: definição dos limites inferiores (12, 15, 25 Hz) e superiores (15, 25, 50Hz), definição de 32 escalas de frequência com suavização de escala, conversão para a potência sem normalização. Após computar a transformação no domínio tempo-frequência de cada banda de interesse, selecionamos canais da área somatomotora (Fc5, Fc6, Cz, C3, C4, T7, T8, Cp1, Cp2, Cp5 e Cp6) e realizamos uma diminuição da frequência de amostragem para 7Hz para conduzir a remoção do ruído branco na série temporal transformada utilizando o modelo auto regressivo com ponderação iterativa de quadrados mínimos (AR-IRLS).⁽¹⁷⁹⁾ Nesse processo, foi utilizado um modelo linear generalizado (GLM – *generalized linear model*) para fazer a média das potências dos blocos de atividade comparando à linha de base. Por fim, fizemos a análise canal-a-canal de contraste de grupo e respectiva potência de banda utilizando o modelo de efeito misto.⁽¹⁷⁸⁾

3.5.4 Análise da espectroscopia funcional no infravermelho próximo

Os dados de intensidade óptica da espectroscopia cerebral foram analisados utilizando a *toolbox Brain AnalyzIR*.⁽¹⁷⁸⁾ O procedimento operacional utilizado na *toolbox* para análise multimodal é mostrado no apêndice 12. Após a inspeção dos dados, foram excluídos os participantes com mais de cinco canais com níveis de ganho superior à 3% ou coeficiente de variação (CV) maior que 7,5%. Os sinais ópticos de cada canal foram convertidos em alterações de concentração de Oxi-Hb e Desoxi-Hb usando a equação de Beer-Lambert modificada.⁽¹⁸⁰⁾ Os coeficientes de extinção molar para Oxi-Hb foram 1486.5865 e 2526.391 e para Desoxi-Hb foram 3843.707 e 1798.643. O fator de caminho diferencial (DPF) foi calculado baseado na idade de cada sujeito e no comprimento de onda utilizado.⁽¹⁸¹⁾

Um GLM foi aplicado à série temporal fNIRS com condições de interesse, que modelaram a duração de 30s de cada condição experimental (escrita e oposição de dígitos). Esses regressores foram convoluídos utilizando uma função de resposta hemodinâmica canônica. Uma filtragem AR-IRLS foi usada para eliminar o ruído serialmente correlacionado nos dados.⁽¹⁷⁹⁾ Os grupos foram comparados através de um teste-t bicaudal para amostras independentes utilizando um modelo misto, corrigindo por sexo e idade. O valor de significância foi corrigido pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$) usando o método de Benjamini et al.⁽¹⁸²⁾

3.5.5 Análise de conectividade da eletroencefalografia

Com o intuito de buscar entender os mecanismos eletrofisiológicos da distonia durante tarefas motoras de forma direcionada, utilizamos a análise da coerência parcial direcionada generalizada (gPDC).

Os dados brutos foram inspecionados visualmente e filtrados entre 0,5 - 50Hz com *Notch-Filter* em 60Hz. Utilizamos oito canais de interesse sobre a área somatomotora (FC5, CP5, FC6, CP6, C3, C4, Fz, Cz) e removemos a tendência linear contínua da série temporal. A seleção de ordem do modelo usada foi de *Akaike's Information Criteria*,⁽¹⁸³⁾ onde k é a ordem do modelo:

$$AIC(k) = 2 \log[\det(\Sigma\varepsilon)] + \frac{2N^2k}{N_{Total}}$$

Equação 1. Definição da ordem do modelo usando o critério de informação de Akaike

Onde $\Sigma\varepsilon$ representa a matriz de covariância do vetor ε_t que, por sua vez, representa o processo estocástico no modelo autorregressivo multivariado, ou seja, a parte do sinal que não pode ser predita através de observações passadas, N é o número de canais, e N_{Total} é o número de pontos na série temporal. Dessa forma, estamos tentando prever o valor t no sinal X , baseado na combinação ponderada de coeficientes A_r e valores de r passados de X , onde T é o número total de séries no modelo (Equação 2).

$$\begin{bmatrix} X_1(t) \\ \vdots \\ X_T(t) \end{bmatrix} = \sum_r^k A_r \begin{bmatrix} X_1(t-r) \\ \vdots \\ X_T(t-r) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1(t) \\ \vdots \\ \varepsilon_T(t) \end{bmatrix}$$

Equação 2. Modelo autorregressivo multivariado

Os coeficientes $a_{ij}(r)$ compondo cada matriz $A(r)$, descrevem o efeito pregresso da série j para a série i , de onde podemos definir a representação no domínio da frequência através da matriz $\bar{A}(\lambda)$ nas quais as entradas são definidas por:

$$\bar{A}_{ij}(\lambda) = \begin{cases} 1 - \sum_{r=1}^k a_{ij}(r)e^{-j2\pi\lambda r}, & \text{se } j = 1 \\ - \sum_{r=1}^k a_{ij}(r)e^{-j2\pi\lambda r}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Equação 3. Definição da matriz $A(r)$ no domínio da frequência

Para o cálculo dos coeficientes do modelo regressivo multicanal, utilizamos o algoritmo adaptado de Nuttall-Strand^(131,184) O fluxo de informação no domínio da frequência λ do canal j para o canal i pode ser definido como:

$$PDC(i, j, \lambda) = \frac{|A_{ij}(\lambda)|}{\sqrt{\sum_{n=1}^k A_{nj}(\lambda) A_{ij}^*(\lambda)}}$$

Equação 4. Definição da coerência parcial direcionada do canal j para o canal i na frequência λ

Na equação 4, o asterisco denota a transposição da matriz e o complexo de conjugação, e $A_{ij}(\lambda)$ são os elementos da matriz $A(\lambda)$. Apesar da PDC ser uma solução para descrever a dinâmica de uma série temporal multivariada, ela não é invariante à escala, portanto, mudanças arbitrárias na amplitude da série temporal

podem levar a alterações relevantes nos valores da PDC. Dessa forma, utilizamos uma modificação do PDC, levando em consideração a variação do sinal original e introduzindo no denominador outro fator de normalização, onde σ é a matriz de covariância dos coeficientes de inovação. O que nos leva ao PDC generalizado na equação 5:

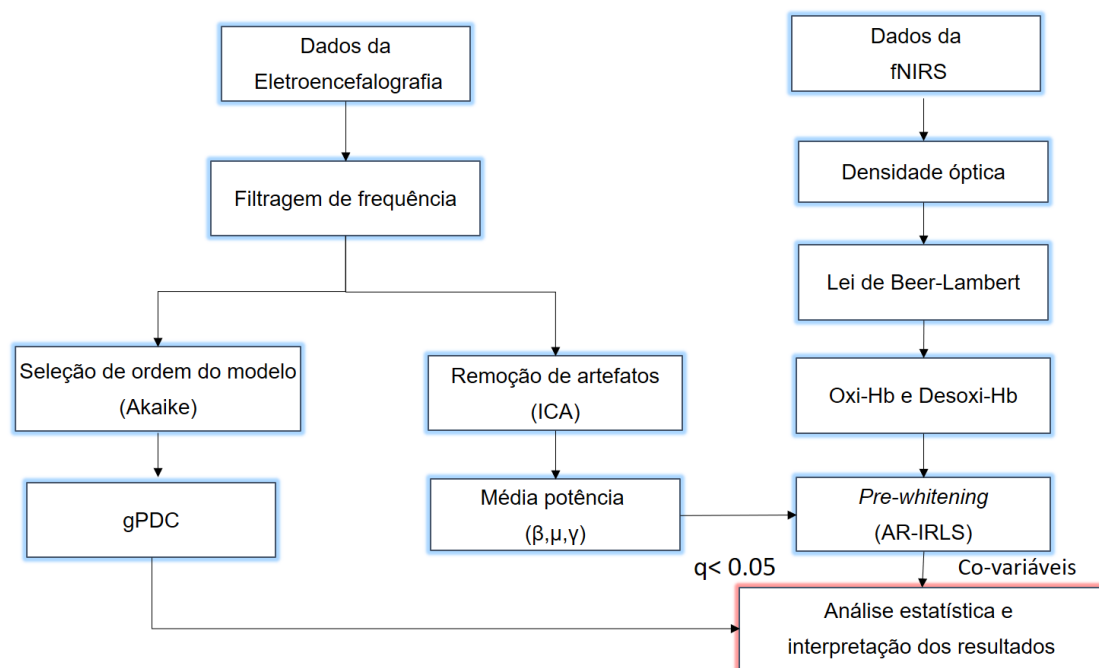
$$gPDC(i, j, \lambda) = \frac{\frac{1}{\sigma_{ii}} \bar{A}_{ij}(\lambda)}{\sqrt{\sum_{n=1}^T \frac{1}{\sigma_{nn}^2} |\bar{A}_{nj}(\lambda)|^2}}$$

Equação 5. Definição da coerência parcial direcionada generalizada

A amplitude da gPDC foi calculada para cada eletrodo de interesse. Essas medidas representam a força e o número de interações causais originadas em cada eletrodo, que fornecem uma medida da atividade de origem proveniente de cada nó em uma rede. Esses parâmetros foram calculados para cada eletrodo durante uma janela de 20s centrais de cada bloco de atividade, em seguida, foi calculada a média entre os blocos e a área sob a curva correspondente à frequência de interesse.

Verificada a distribuição dos dados, conduzimos uma série de testes não-paramétricos U de Mann Whitney para amostras independentes para testar diferenças na mediana dos parâmetros de conectividade de cada par de eletrodos entre os grupos. O nível de significância estabelecido para diferença significativa entre grupos foi $p < 0,05$, valores foram corrigidos pela taxa de falso positivo usando o método de Benjamini et al.⁽¹⁸²⁾

O fluxograma resumido de processamento dos dados da fNIRS e EEG descritos acima pode ser visto na figura 6.



ICA: *Independent Component Analysis*; gPDC: coerência parcial direcionada generalizada; fNIRS: espectroscopia funcional no infravermelho próximo; Oxi-Hb: hemoglobina oxigenada; Desoxi-Hb: hemoglobina desoxigenada; AR-IRLS: modelo autorregressivo com ponderação iterativa de quadrados mínimos.

Figura 6. Processamento dos dados da eletroencefalografia e espectroscopia funcional no infravermelho próximo

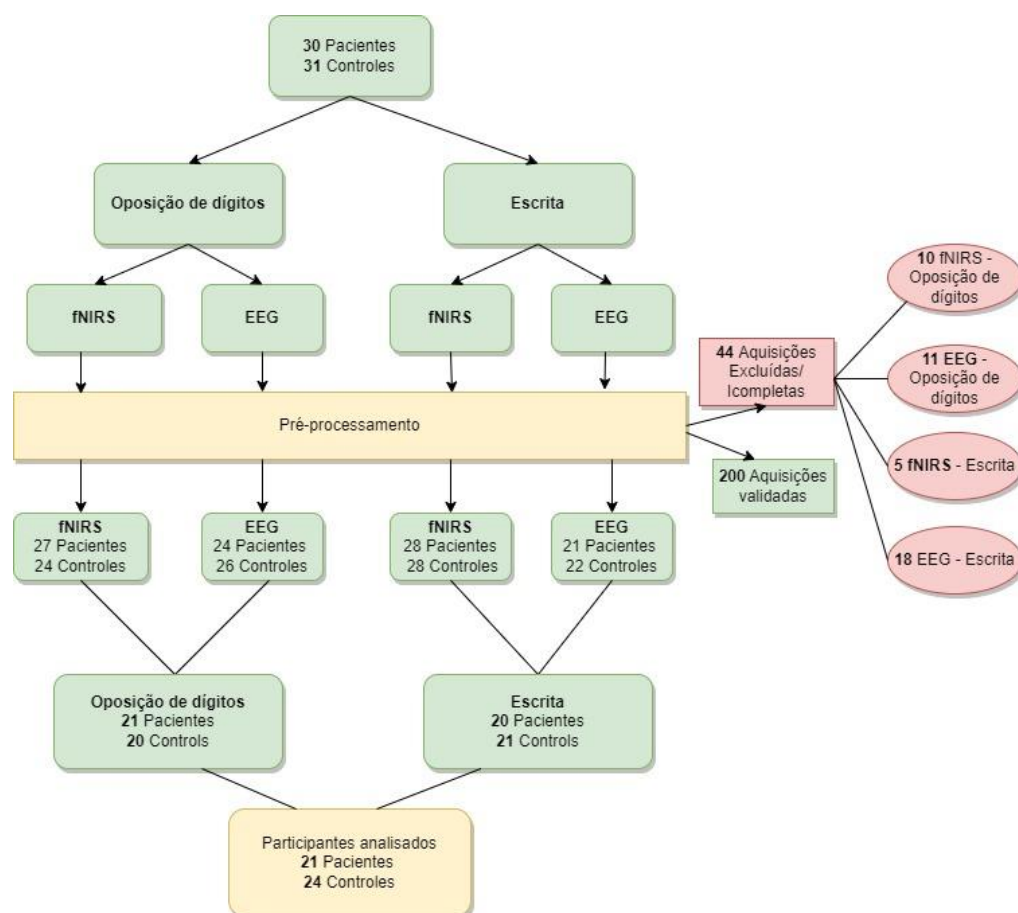
4 RESULTADOS

4.1 Características da amostra

Dos 30 pacientes e 31 controles coletados, sete controles e nove pacientes foram excluídos das análises de ambas as tarefas (escrita e oposição de dígitos) por falhas da aquisição (problemas na obtenção de *triggers*, dados incompletos) em uma das modalidades (EEG/fNIRS), ou pelos dados não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos. A presente análise incluiu 22 pacientes (homens = 6) com distonia focal no membro superior direito e 24 controles (homens = 14). A média de idade para o grupo de pacientes foi de 43,81 anos (SD= $\pm 10,46$ anos) e 39,5 anos (SD= $\pm 12,56$ anos) no grupo controle. Não houve diferença significativa na idade entre os grupos $t(39)=1,25$; $p=0,214$.

Para a tarefa de oposição de dígitos, quatro participantes foram subsequentemente excluídos por exibirem falhas específicas desta aquisição. Na tarefa de escrita, cinco participantes foram excluídos pelo mesmo motivo. No total, 20 controles e 21 pacientes foram analisados para tarefa de oposição de dígitos e 21 controles e 20 pacientes foram analisados para a tarefa de escrita. A tabela no apêndice 3 mostra o total de indivíduos analisados e quais foram incluídos dentro de cada tarefa em ambos os métodos de imagem.

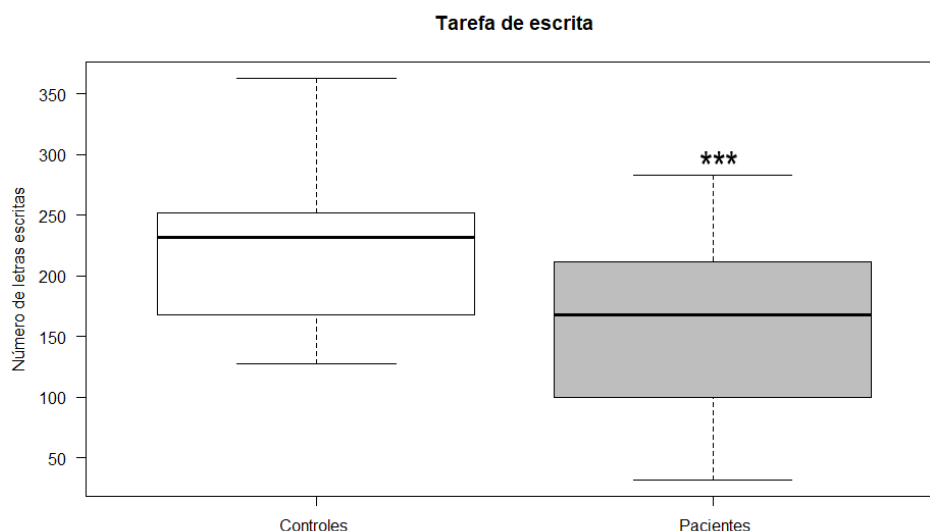
A avaliação clínica pelo neurologista mostrou que, durante a tarefa de escrita, 19 dos 20 participantes exibiram postura distônica ao longo da tarefa, ao passo que durante a tarefa de oposição de dígitos, seis participantes exibiram postura distônica.



EEG: Eletroencefalografia, fNIRS: Espectroscopia funcional no infravermelho próximo.
Figura 7. Participantes incluídos na análise após pré-processamento

4.2 Dados comportamentais

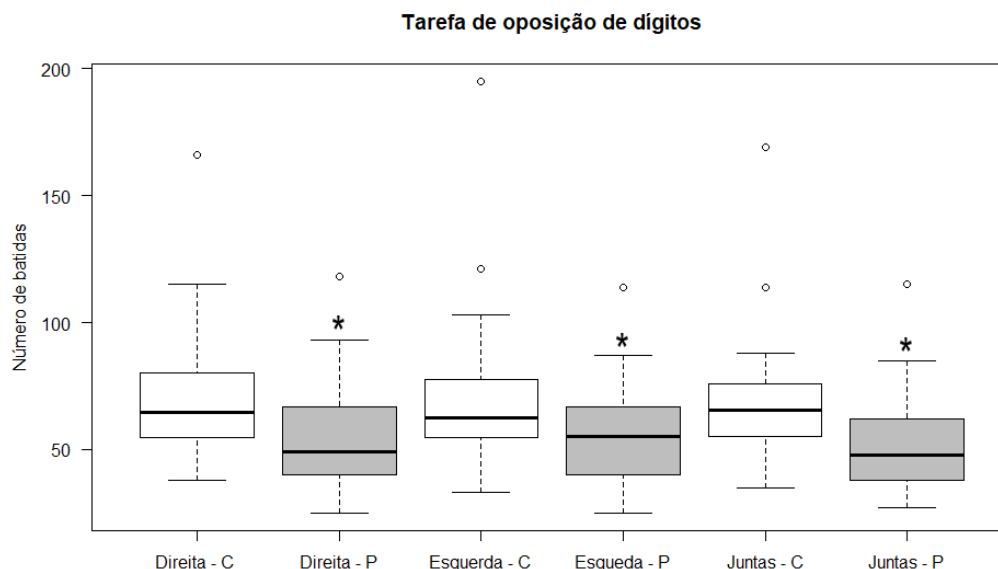
O número de letras escritas e o número de batidas de dedos foi avaliado em um teste-t uni-caudal para avaliar diferenças comportamentais durante as tarefas motoras. Durante a tarefa de escrita, os pacientes com distonia de membro superior ($M=156,35$; $SD=76,22$), comparados aos controles ($M=227,33$; $SD=63,23$) escreveram menos letras $t(39)=3,54$; $p=0,00051$. A dispersão do número de letras escritas por cada grupo pode ser vista na figura 8.



Número de letras escritas entre os grupos. Controles estão mostrados em branco e pacientes com distonia em cinza. Diferença com valor- $p < 0,001$ (uni-caudal) destacados por três asteriscos.

Figura 8. Dados comportamentais da tarefa de escrita

Para a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita, os controles tiveram em média 71,85 (SD=28,71) batidas por bloco ao passo que os pacientes tiveram 55,0 (SD=24,90) batidas, mostrando uma diferença significativa entre os grupos $t(39)=2,01$, $p=0,025$. Para a mão esquerda, controles tiveram em média 72,85 (SD=34,82) e pacientes 56,90 (SD=22,09); mostrando também uma diferença significativa entre os grupos $t(39)=1,79$, $p=0,043$. Para as mãos juntas, controles tiveram em média 70,00 (SD=28,80) batidas e pacientes 53,90 (SD=21,89) batidas, mostrando também uma diferença significativa no número de batidas $t(39)=2,01$, $p=0,025$. A dispersão dos dados da tarefa de oposição de dígitos para cada condição pode ser vista na figura 9.



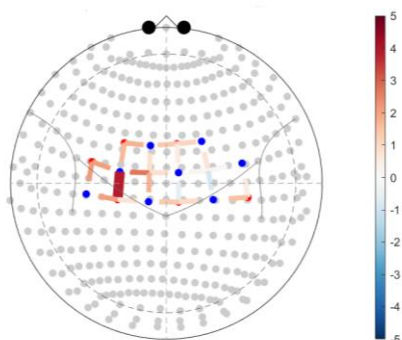
Número de batidas de dedos para a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita, esquerda e juntas. Controles estão mostrados em branco e pacientes com distonia em cinza. Diferenças com valor- $p < 0,05$ (uni-caudal) destacados por asterisco.

Figura 9. Dados comportamentais da tarefa de oposição de dígitos

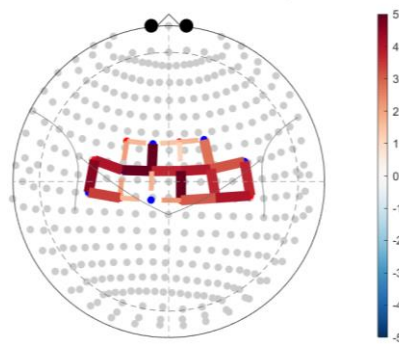
4.3 Tarefa de escrita

Para avaliar se a tarefa de escrita eliciu atividade em áreas motoras acima do basal, comparamos os níveis de Oxi-Hb e Desoxi-Hb durante os blocos de tarefa em relação à linha de base. Os níveis Oxi-Hb durante a tarefa de escrita mostram variação positiva em relação ao *baseline* em canais do córtex somatomotor esquerdo, contralateral à mão utilizada, ao passo que os pacientes mostram uma ativação bilateral do córtex somatomotor, como pode ser vista na figura 10. Não houve diferença significativa em relação à linha de base nos contrastes de Desoxi-Hb.

Controles: Escrita (Oxi-Hb)



Pacientes: Escrita (Oxi-Hb)

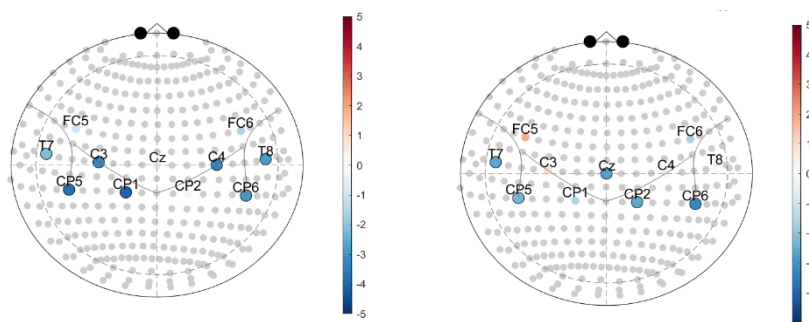


Oxi-Hb: hemoglobina oxigenada. Valores positivos nos mapas de Oxi-Hb (em vermelho) devem ser interpretados como aumento relativo de fluxo sanguíneo em relação à linha de base. Mapas corrigidos por taxa de falso positivo ($q < 0,01$). Imagens mostradas em visão neurológica.

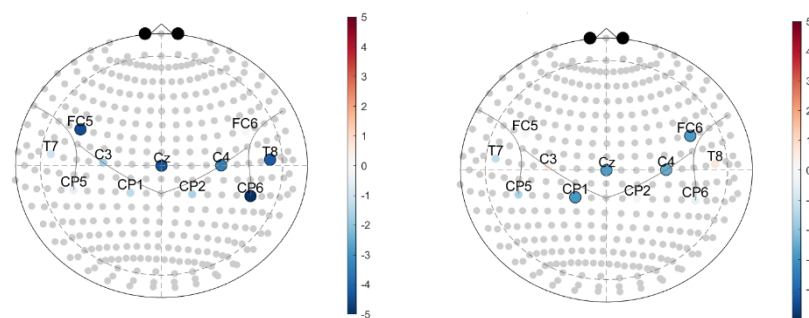
Figura 10. Mapas de ativação de controles e pacientes durante a tarefa de escrita para as mudanças relativas de Oxi-Hb

Os contrastes da EEG de potência da banda μ mostram uma atenuação significativa ($q < 0,05$) em canais bilaterais nos controles (T7, Cp5, C3, Cp1, C4, T8 e Cp6) com maior tamanho de efeito nos canais Cp1, C3, Cp5 e C4. Pacientes também mostram uma atenuação bilateral incluindo T7, Cp5, Cz, Cp2 e Cp6. Para a banda β , controles tiveram uma atenuação significativa em relação à linha de base usando GLM em Fc5, Cz, C4, T8 e Cp6 e pacientes tiveram uma atenuação significativa em Cp1, Cz, C4 e Fc6 (Figura 11). No ritmo γ , controles mostraram uma atenuação da potência em C4 e aumento da potência em Fc6 e Cp1. Para a banda γ , pacientes mostraram um aumento positivo em relação à linha de base em C3, Cp1, Cp2 e Fc6, mas sem diferença estatisticamente significativa em relação à linha de base.

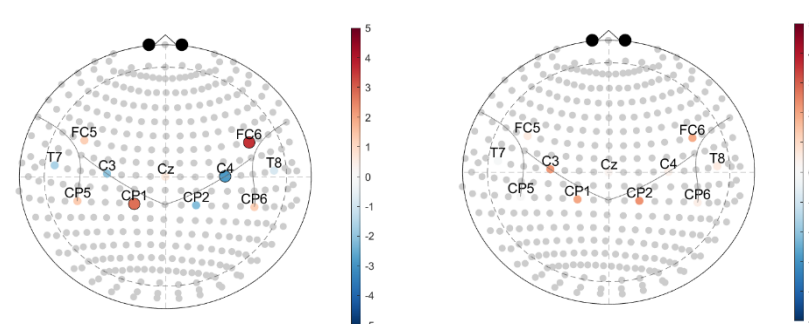
Controles: Escrita (μ) 12-15Hz Pacientes: Escrita (μ) 12-15Hz



Controles: Escrita (β) 15-25Hz Pacientes: Escrita (β) 15-25Hz



Controles: Escrita (γ) 25-50Hz Pacientes: Escrita (γ) 25-50Hz



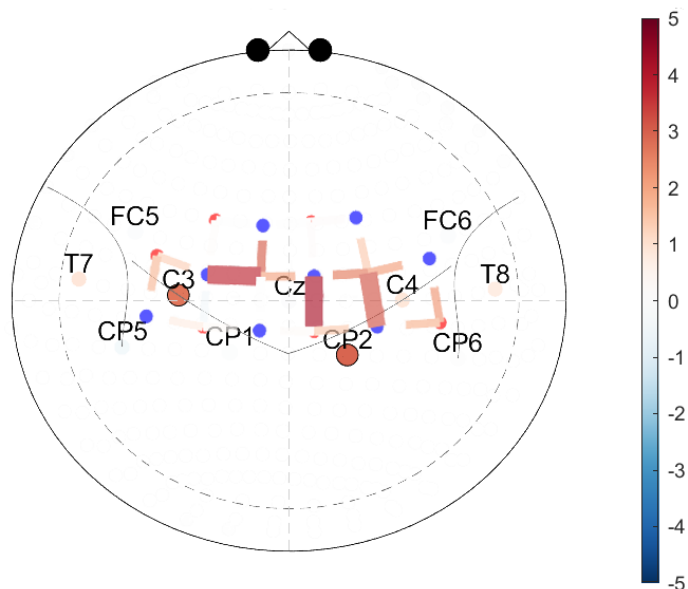
Valores positivos (em vermelho) devem ser interpretados como aumento relativo de potência em relação à linha de base. Valores negativos (em azul) devem ser interpretados como diminuição relativa de potência em relação a linha de base. Eletrodos contornados em preto mostram valores significativos corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$). Imagens mostradas em visão neurológica.

Figura 11. Mapa de ativação para controles e pacientes durante a tarefa de escrita para as mudanças relativas de potência das bandas μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz)

Na comparação entre grupos observamos um aumento nos níveis de Oxi-Hb no córtex somatomotor esquerdo, SMA e S1 esquerdo nos pacientes em relação aos controles. Além disso, observamos aumento da potência no ritmo γ nos canais C3 e Cp2 nos pacientes em relação aos controles (Figura 12). Não observamos diferenças

entre pacientes e controles na potência dos ritmos μ e γ , tampouco nos níveis de Desoxi-Hb durante a tarefa de escrita.

Escrita: Paciente > Controle (Oxi-Hb e γ)

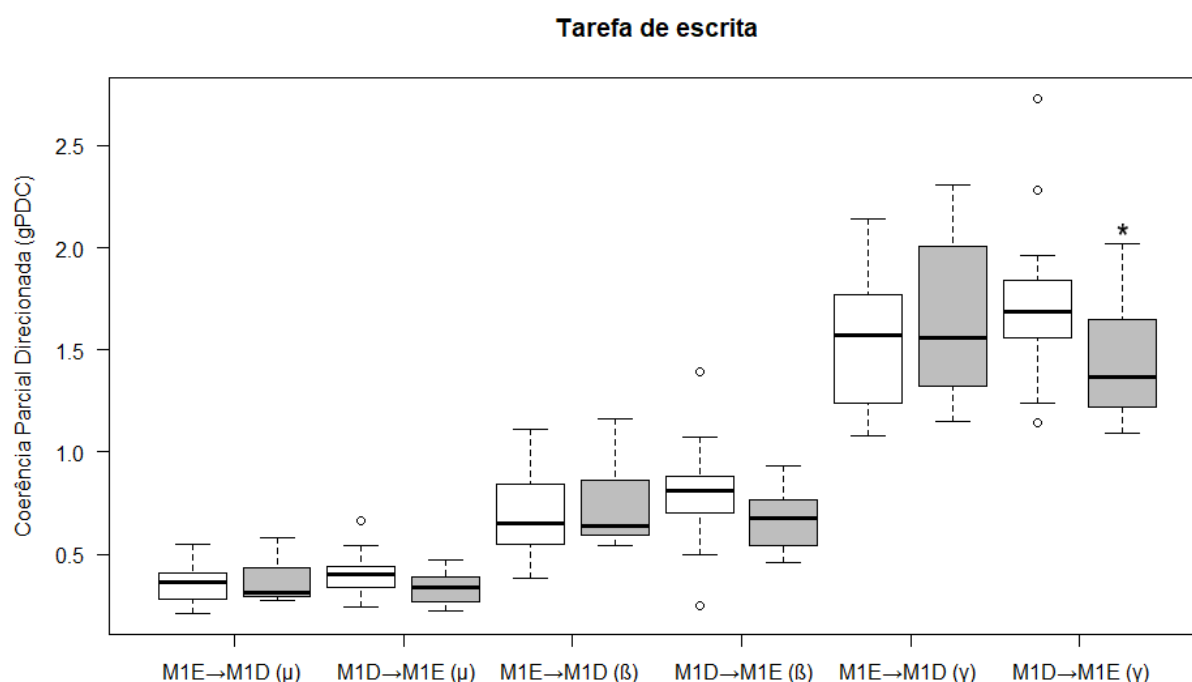


Oxi-Hb: hemoglobina oxigenada. Mapas sobrepostos dos contrastes Paciente > Controle para Oxi-Hb e potência do ritmo γ (25 – 50Hz). Canais que mostraram aumento de Oxi-Hb nos pacientes em relação aos controles são mostrados por linhas vermelhas, eletrodos que mostraram aumento significativo da potência (C3 e Cp2) nos pacientes em relação aos controles estão marcados com círculo em preto. Mapas corrigidos por taxa de falso positivo ($q < 0,05$). Imagens mostradas em visão neurológica.

Figura 12. Contraste comparando pacientes e controles para as mudanças relativas de Oxi-Hb e potência de γ durante a tarefa de escrita

A análise de conectividade bidirecional via PDC foi conduzida entre os canais de interesse na área somatomotora durante a tarefa de escrita. A ordem média do modelo obtida pelo critério de Akaike foi de 13,99 ($SD = \pm 0,79$) para controles e 14,11 ($SD = \pm 0,90$) para pacientes. Não houve diferença significativa na ordem no modelo entre grupos ($p = 0,619$). As médias dos gPDCs entre cada bloco foram computadas para os grupos de pacientes e controles como pode ser visto no apêndice 4. A área relativa à interação de cada par de canais foi calculada para cada intervalo de frequência para os ritmos de interesse (μ , β , γ). Os testes U de Mann-Whitney falharam em rejeitar a hipótese nula na diferença na conectividade canal-a-canal entre pacientes e controles.

Para testar a hipótese que a inibição inter-hemisférica estaria alterada nos pacientes durante a tarefa de escrita, conduzimos uma análise posterior computando o fluxo de informação bidirecional entre canais do córtex somatomotor esquerdo (C3, Fc5, Cp5) para o córtex somatomotor direito (C4, Fc6, Cp6) e vice-versa. Os resultados mostram diminuição da conectividade efetiva na faixa da frequência γ do córtex motor direito para o córtex esquerdo nos pacientes em relação aos controles $t(39)=3,022$, $q=0,048$ (Figura 13). Não houve diferença estatística na conectividade inter-hemisférica nos ritmos μ ($q=0,0935$) ou β ($q=0,133$).



M1E: córtex motor primário esquerdo, M1D: córtex motor primário direito. Distribuição da coerência parcial direcionada generalizada computada nas faixas de frequência μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz). Controles são mostrados em branco e pacientes em cinza. Diferenças significantes ($q<0,05$) estão destacadas por asterisco. Flechas representam conectividade direcionada entre regiões de interesse.

Figura 13. Conectividade entre córtex somatomotor direito e esquerdo entre pacientes e controles durante tarefa de escrita

4.4 Oposição de dígitos

Durante a tarefa de oposição de dígitos, pacientes e controles tiveram aumento dos níveis de Oxi-Hb e diminuição dos níveis de Desoxi-Hb no córtex somatomotor em relação à linha de base. Os mapas estatísticos topográficos da fNIRS para a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita, esquerda e juntas estão

disponíveis nos apêndices 5, 6 e 7. A comparação entre grupos para a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita mostrou níveis menores de Oxi-Hb em pacientes, em relação aos controles, em canais no hemisfério esquerdo, bem como nos canais frontais-mediais, e sensorial primário bilateral (Figura 14). Para a mão esquerda, pacientes mostraram menores níveis de Oxi-Hb em relação aos controles no córtex somatomotor bilateral, incluindo canais sobre a córtex frontal esquerdo. E para a tarefa com as mãos juntas, pacientes mostraram menores níveis de Oxi-Hb em ambos os córtices motores e no córtex sensorial primário bilateral.

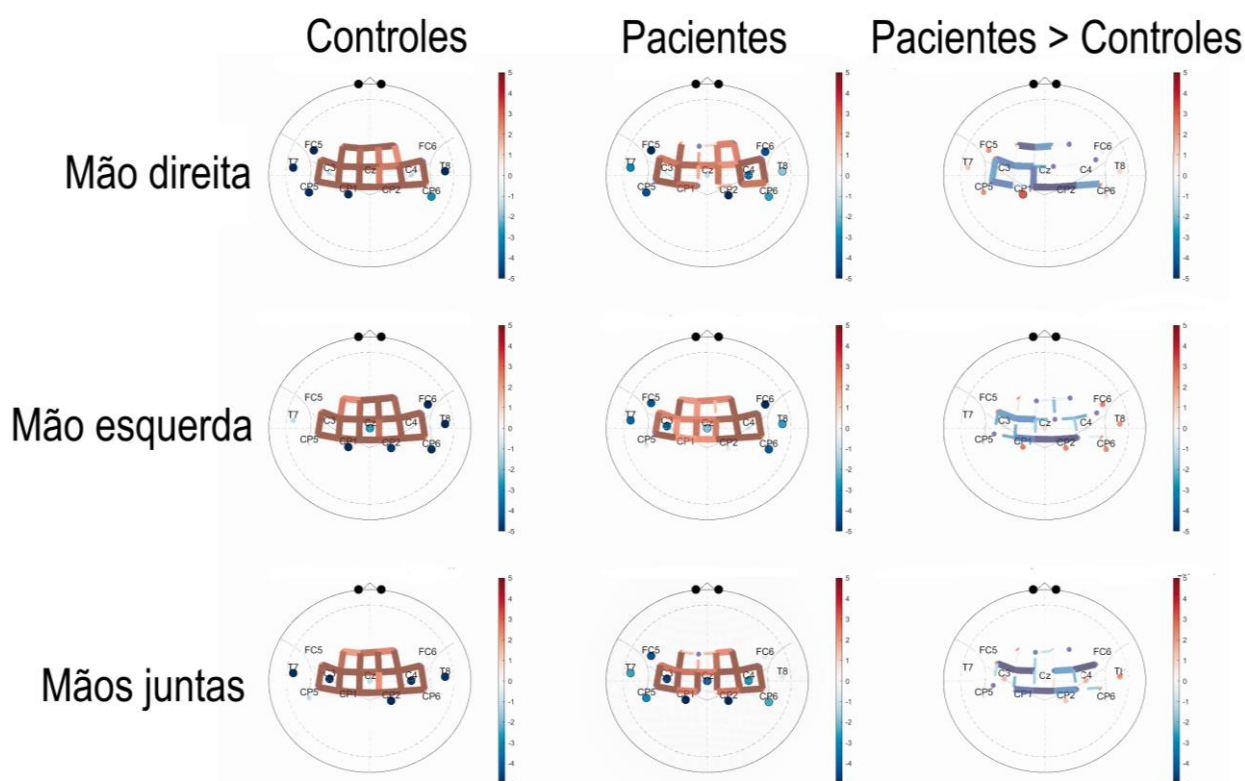
As mudanças das potências de μ , β e γ em relação à linha de base mostram uma diminuição da potência nos canais somatomotores tanto nos pacientes como nos controles. Na tabela 1, podemos ver os canais que tiveram atenuação significativa da potência em relação à linha de base para cada condição. Na comparação entre os grupos, pacientes mostraram em relação aos controles, um aumento da potência de μ em canais do córtex motor direito (Cp2 e T8) e a mesma tendência foi observada nos ritmos β e γ em canais do hemisfério esquerdo (Cp5 e Cp1, respectivamente). Durante a oposição de dígitos com a mão esquerda, pacientes mostraram aumento da potência no ritmo μ em canais do córtex esquerdo (Fc5 e Cp1) e no ritmo β também encontramos aumento da potência em canais dispostos no hemisfério direito (C4 e Cp6), não mostrando diferenças para o ritmo γ . Para a tarefa com as mãos juntas, pacientes tiveram um aumento da potência do ritmo μ em canais do hemisfério esquerdo, não foi encontrado diferenças nos ritmos β e γ . Os mapas estatístico topográficos da EEG na tarefa de oposição de dígitos para ambos os grupos podem ser vistos nos apêndices 8, 9 e 10.

Tabela 1. Atenuação da potência de canais da área somatomotora de controles e pacientes com distonia durante a tarefa de oposição de dígitos

Banda	Grupo	Atenuação da eletroencefalografia em relação à linha de base					
		Mão direita		Mão esquerda		Mãos juntas	
		Canais*	Comparação entre grupos**	Canais*	Comparação entre grupos**	Canais*	Comparação entre grupos**
μ (12 – 15Hz)	Controles	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8 e Fc6	Cp2 e T8	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	Fc5 e Cp1	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	T7 e Cp1
	Pacientes	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6		T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6		T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	
β (15 – 25Hz)	Controles	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, C4, T8 e Fc6	Cp5	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	C4 e Cp6	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	n.s.
	Pacientes	T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6		T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6		T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4, T8, Fc6 e Cp6	
γ (25 – 50Hz)	Controles	T7, Fc5, Cp5, Cp1, T8 e Cp6	Cp1	Cp1, Cz, Cp2, T8, Fc6, Cp6	n.s.	T7, C3, Cp2, C4 e T8,	n.s.
	Pacientes	T7, Fc5, Cp5, Cp2, C4, T8, Cp6 e Fc6		T7, Fc5, C3, Cz, Cp6, Fc6, T8		T7, Fc5, C3, Cp5, Cp1, Cz, Cp2, C4 e Cp6	

*Canais que mostraram atenuação de potência significativa ($q < 0,05$) das bandas de frequência em relação à linha de base. ** Canais que mostram aumento significativo ($q < 0,05$) de potência nos pacientes em relação a controles. n.s.: diferença não significativa.

Oxi-Hb e potência espectral em γ

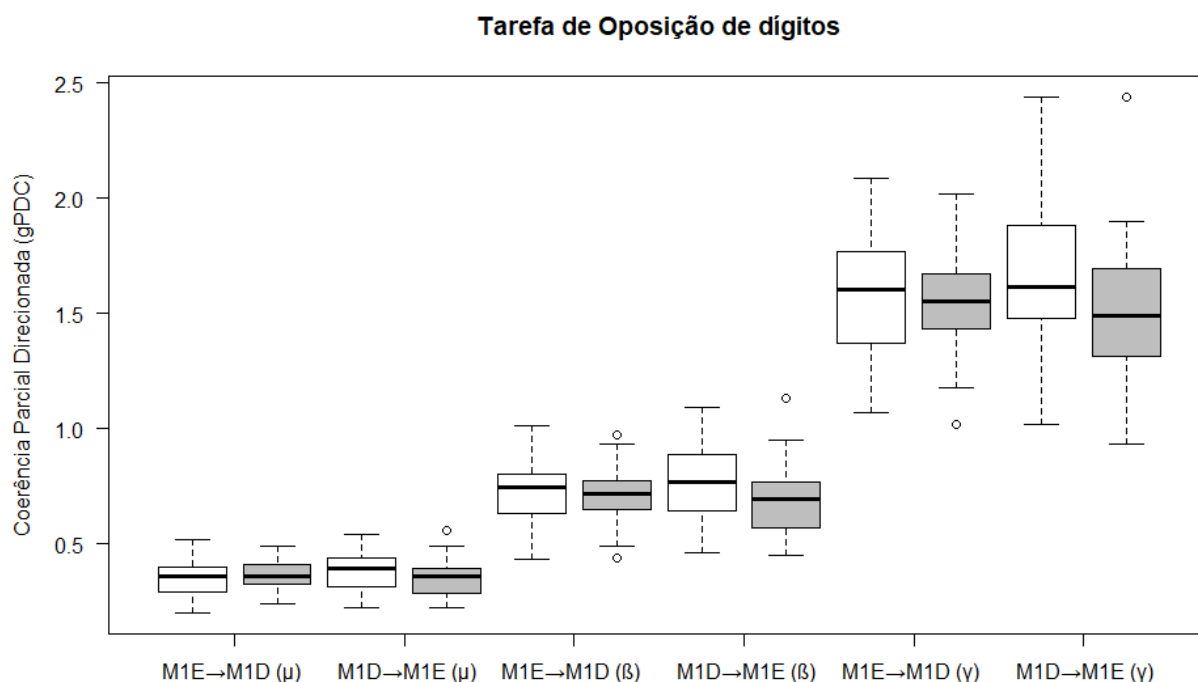


Oxi-Hb: Hemoglobina oxigenada. Mapas sobrepostos dos contrastes relativos a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita, esquerda e juntas, mostrando mudanças Oxi-Hb e potência do ritmo γ (25 – 50Hz). As duas primeiras colunas mostram as mudanças em relação à linha de base e a terceira coluna mostra o contraste Paciente > Controle. Canais que mostraram aumento ou diminuição de Oxi-Hb são mostrados por linhas vermelhas ou azuis. O eletrodo Cp2 mostra uma menor atenuação da potência γ em relação aos controles para tarefa de oposição de dígitos para a mão direita. Mapas corrigidos por taxa de falso positivo ($q < 0,05$). Imagens mostradas em visão neurológica.

Figura 14. Contrastes de pacientes e controles para as mudanças relativas de Oxi-Hb e potência de γ durante a tarefa de oposição de dígitos

A análise de conectividade bidirecional via PDC foi conduzida entre os canais de interesse na área somatomotora durante a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita. A ordem média do modelo obtida pelo critério de Akaike foi de 14,12 (SD=0,88) para controles e 14,61 (SD=2,27) para pacientes, não houve diferença significativa na ordem do modelo entre grupos ($p=0,331$). As médias dos PDCs entre cada bloco foram computadas para os grupos de pacientes e controles (Apêndice 11). A área relativa à interação de cada par de eletrodo foi calculada em cada sujeito para cada um dos ritmos μ , β e γ . As medianas entre paciente e controle foram comparadas para cada ritmo de interesse (μ , β e γ). Os testes U de Mann-Whitney falharam em rejeitar a hipótese nula na conectividade canal-a-canal entre pacientes e controles para tarefa de oposição de dígitos.

Para testar a hipótese que a inibição inter-hemisférica estaria alterada nos pacientes durante a tarefa de oposição de dígitos com a mão direita, conduzimos uma análise posterior computando o fluxo de informação bidirecional entre canais do córtex somatomotor esquerdo (C3, Fc5, Cp5) para o córtex somatomotor direito (C4, Fc6, Cp6) e vice-versa. Não houve diferença estatística na conectividade inter-hemisférica nos ritmos μ ($q=0,958$), β ($q=0,677$) e γ ($q=0,677$) entre os grupos.



M1E: córtex motor primário esquerdo, M1D: córtex motor primário direito. Distribuição da coerência parcial direcionada generalizada computada nas faixas de frequência μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz). Controles são mostrados em branco e pacientes em cinza. Flechas representam conectividade direcionada entre regiões de interesse.

Figura 15. Conectividade entre córtex somatomotor direito e esquerdo entre pacientes e controles durante tarefa de oposição de dígitos com a mão direita

5 DISCUSSÃO

O presente estudo tinha como objetivo avaliar a atividade e conectividade cerebral em pacientes com distonia focal de membro superior em termos das bandas de potência da EEG e atividade hemodinâmica utilizando a fNIRS. Utilizamos duas tarefas motoras de diferentes complexidades para avaliação da atividade cerebral em contexto naturalístico: a tarefa de escrita, que é uma tarefa que induz postura distônica em grande parte da população com distonia de membro superior; e a tarefa de oposição de dígitos, que por ser uma tarefa de grande reprodutibilidade, permite a comparação com outros achados da literatura.

A distonia é uma doença altamente complexa. Apesar de a doença estar tradicionalmente associada a alterações dos núcleos da base, teorias mais recentes da fisiopatologia da distonia apontam déficit na integração sensoriomotora, evidenciado por alterações no processamento sensorial⁽⁵⁻⁷⁾ e no planejamento motor;^(110,111) falhas nos mecanismos de inibição em diversas regiões do sistema nervoso⁽²⁻⁴⁾ e neuroplasticidade mal adaptativa derivada de falhas nos mecanismos que regulam a modulação sináptica.^(8,9) Estudos ecológicos são necessários para avaliação da atividade cerebral durante tarefas motoras que causam distonia.

A fNIRS é capaz de avaliar o fluxo sanguíneo de forma indireta através das concentrações de Oxi e Desoxi-Hb no córtex, a EEG é capaz de medir a atividade proveniente dos potenciais pós-sinápticos de populações de neurônios. Dessa forma, espera-se que os mapas estatísticos topográficos deflagrem mecanismos corticais distintos que podem ajudar a compreender a fisiopatologia da distonia.

Em indivíduos saudáveis, espera-se que exista uma atenuação do ritmo μ e β no córtex somatomotor contralateral ao movimento.^(56,73) A atenuação observada estaria relacionada ao fenômeno de ERD, explicado pelo processo fisiológico de aumento de excitabilidade cortical nos neurônios durante tarefas motoras, sensoriais e cognitivas.⁽¹⁸⁵⁾ A dessincronização das bandas gerada pelo movimento voluntário causa uma diminuição da potência espectral. Dessa forma, um aumento da excitabilidade está associado com atenuação da potência.⁽¹⁸⁶⁾ Evidências sugerem que pacientes com distonia podem ter alterações na potência espectral e potencial evocado relacionado ao evento durante tarefas motoras.^(18,187,188) O estudo recente de Thirugnanasambandam et al., que mensurou a potência espectral do ritmo β durante a

escrita, mostrou que pacientes com distonia têm uma falha na atenuação do ritmo β não apenas no córtex contralateral ao movimento (C3 e P3) como também no hemisfério ipsilateral (C4).⁽¹⁸⁾ Apesar de nossos achados mostrarem menor número de canais atenuados e relativamente menor magnitude da potência nos ritmos μ e β durante a escrita para o grupo de pacientes, não encontramos diferenças significativas nessas potências entre grupos para a tarefa de escrita. Contudo, encontramos no ritmo γ , falhas na atenuação em C3 e Cp2 durante a escrita. A diminuição de atenuação no canal C3 pode sugerir falhas na ERD durante a tarefa de escrita na área associada ao controle motor da mão. As falhas de atenuação de μ e β geralmente estão associadas à problemas no acoplamento sensoriomotor e falhas na inibição intracortical.^(18,187) Embora não tenhamos encontrado falhas nessas bandas para a tarefa de escrita, o aumento da potência de γ pode indicar uma alteração da atividade no eixo tálamo-cortical desencadeada por movimentos voluntários na distonia focal.⁽¹⁸⁹⁾ É importante ressaltar também, que o aumento da atividade do ritmo γ pode estar associado com aumento do índice de plasticidade durante treinamento de tarefas motoras.⁽¹⁹⁰⁾ Nossos resultados sugerem que durante a escrita, o aumento da atividade do ritmo γ pode indicar indiretamente, plasticidade aumentada durante a escrita em pacientes com distonia tarefa-específica.

Olhando para conectividade funcional, os achados de Baltazar et al. mostram *hubs* mais intensos e em menor número no ritmo β nos pacientes com distonia durante a escrita,⁽¹⁹⁾ isso pode sugerir possível falha e sobrecarga de populações de neurônios que podem dificultar a integração funcional e influenciar no fluxo de informação.⁽¹⁹¹⁾ O estudo de Thirugnanasambandam et al. encontrou coerência inter-hemisférica diminuída no ritmo α entre canais somatomotores durante a escrita de pacientes com distonia.⁽¹⁸⁾ Em acordo, nossos achados apontam para uma diminuição de conectividade efetiva entre pacientes e controles durante a escrita, com efeito estatisticamente significativo na banda γ , sugerindo possível falha nos mecanismos de inibição intracortical. É importante ressaltar que a interação da maior parte dos neurônios córtico-corticais são inibitórias,⁽¹⁹²⁾ assim uma diminuição da conectividade efetiva pode sugerir falhas nos mecanismos de inibição cortical. Contudo o sinal da EEG pode conter sinais provenientes de estruturas subcorticais e é preciso cautela na interpretação dos resultados.

Apesar da conectividade funcional mensurada através da gPDC ser entendida em termos da previsão da variação entre séries temporais no domínio da

frequência e não refletir conectividade anatômica direta, a conectividade efetiva diminuída durante a escrita nos pacientes com distonia entre córtex motor direito e esquerdo pode indicar falhas no processo de inibição inter-hemisférica nas distonias focais.^(90,91) Dessa forma, sugerimos que a desregulação inibitória intracortical pode ter origem tanto em regiões corticais adjacentes à área que representa a mão,^(43,89) como em regiões contralaterais e pré-motoras. Isso pode sugerir um papel importante do hemisfério não-sintomático na fisiopatologia da distonia focal durante tarefas que induzem distonia. Estudos têm sugerido alterações na assimetria dos hemisférios em pacientes com distonia,⁽¹⁹³⁾ e que a estimulação bilateral via estimulação transcraniana por corrente contínua mostra efetividade do tratamento de distonias tarefa-específica.⁽¹⁹⁴⁾

Os resultados da fNIRS mostram, para a tarefa de escrita, um aumento do fluxo sanguíneo no córtex motor contralateral à mão usada nos controles e uma ativação bilateral e pré-motora nos pacientes. Outros estudos usando fMRI durante a escrita com a mão dominante, mostraram para indivíduos saudáveis, ativação principalmente dos córtices contralateral dorsal, premotor ventral e parietal posterior, além do cerebelo ipsilateral.^(195,196) Embora não esteja claro qual o papel do córtex motor ipsilateral para a tarefa de escrita nos nossos achados, é possível que ele module o movimento para obter maior precisão e que a magnitude da inibição inter-hemisférica dependa da complexidade da tarefa.⁽¹⁹⁷⁾ Como a tarefa de escrita era de baixa complexidade, não esperávamos uma ativação ipsilateral motora na fNIRS, o que ocorreu no grupo controle, mas não nos pacientes com distonia. Esse último resultado está em linha com os achados de Delnooz et al. usando fMRI, que mostraram um aumento do fluxo sanguíneo em pacientes com distonia em áreas pré-motoras durante a intenção da escrita.⁽¹¹¹⁾ Nossos dados sugerem que, durante a tarefa de escrita, existe o recrutamento anormal das áreas motoras e sensoriomotoras nos pacientes com distonia, possivelmente explicada pelo recrutamento de mais músculos durante a postura distônica de escrita, que pode ser desencadeado por falhas no processo de inibição intracortical e/ou inter-hemisférica nas distonias tarefa-específica.^(80,81,88) Uma causa possível pode estar associada à uma disfunção de neurotransmissores como dopamina e GABA.^(92,198)

Na tarefa de oposição de dígitos, ambos os grupos mostraram atenuação das bandas μ , β e γ e aumento dos níveis de Oxi-Hb em relação à linha de base nas áreas somatomotoras. Os pacientes com distonia tiveram menor número de batidas em relação aos controles em todas as condições experimentais, mesmo não

demonstrando postura distônica durante a execução da tarefa na maioria dos casos. Não obstante, o fenômeno de contração muscular involuntária que caracteriza a distonia,⁽¹⁾ poderia ter ocorrido durante a tarefa de oposição de dígitos. Isso poderia explicar, por exemplo, o pior desempenho dos pacientes mesmo na ausência de postura distônica.

Nossos achados apontam para atenuação bilateral tanto nos pacientes como nos controles, contudo, pacientes mostraram menor atenuação do ritmo μ no hemisfério ipsilateral e menor atenuação do ritmo β no hemisfério contralateral ao movimento. A falha da atenuação do ritmo β contralateral ao movimento está em linha com os achados de Toro et al. que encontrou falha da ERD durante o movimento do dedo indicador em pacientes com distonia focal.⁽¹⁸⁷⁾ Embora ambos os ritmos μ e β estejam associados, majoritariamente, com a ERD no hemisfério contralateral, estudos têm demonstrado certa independência topográfica desses sinais.⁽⁵⁶⁾ Dessa forma, mesmo na ausência de postura distônica visível, falhas na atenuação dos ritmos de alta frequência podem indicar uma alteração no programa motor interferindo na independência dos movimento dos dedos. É importante ressaltar no entanto que, diferente de outros estudos,^(169,170) não encontramos diferenças na conectividade durante a tarefa de oposição de dígitos, provavelmente explicado pelas diferenças metodológicas, visto que os outros estudos abordam a conectividade funcional e não conectividade efetiva em pacientes com distonia.

Durante a oposição de dígitos, os achados da fNIRS mostraram diminuição dos níveis de Oxi-Hb sobretudo em canais bilaterais do córtex sensorial primário, motor e pré-motor nos pacientes em relação aos controles. Esses achados estão em linha com o estudo de Wu et al. utilizando fMRI, que investigou a dinâmica cerebral durante tarefas que não causam sintomas distônicos, encontrando hipoativação em áreas somatossensoriais, motoras e motoras suplementares.⁽⁷⁾ Interessantemente, encontramos menores níveis de Oxi-Hb durante a execução da tarefa com a mão não sintomática nos pacientes com distonia. Esse resultado contribui para a hipótese de falha no processamento sensorial que está relacionado à fisiopatologia da distonia independente dos sintomas motores.^(6,100,102) Sugere-se ainda, que a menor ativação cortical durante tarefas motoras pode indicar as consequências de longo prazo da distonia ou prejuízos inerentes da rede motora.⁽¹⁹⁹⁾

Visto que os mapas estatísticos topográficos da fNIRS e EEG apresentam mecanismos fisiológicos distintos, existe uma limitação em correlacionar diretamente os dados. O sinal elétrico do cérebro precisa ser conduzido através do crânio

e meninges para ser detectado pelos eletrodos, dificultando a identificação específica das fontes geradoras do sinal, fenômeno que é conhecido como condução de volume.⁽²⁰⁰⁾ Por outro lado, a resposta hemodinâmica aferida pela fNIRS é mais lenta, aproximadamente de 5 a 9 segundos depois do início do estímulo motor,⁽²⁰¹⁾ e reflete a métrica indireta do fluxo sanguíneo cerebral cortical. Apesar de haver estudos que utilizam aquisição híbrida da EEG/fNIRS para melhor classificação em interfaces cérebro máquina,^(202–204) as relações intrínsecas entre os estados hemodinâmicos e potenciais elétricos ainda precisam ser investigadas. Uma limitação relevante a ser endereçada no presente estudo relativo à análise da EEG, é que não foi possível investigar o ERP do sinal pois este pressupõe curtas e numerosas janelas de atividades, o que não se fez viável no desenho experimental em blocos que foi usado para contemplar da atividade hemodinâmica. Outra limitação é que, devido a frequência amostragem da aquisição do nosso sinal da EEG, não é exequível investigar faixas de alta frequência dentro da banda γ maiores que 50 Hz, podendo incitar respostas distintas de sinal de γ durante o movimento,⁽⁶²⁾ e portanto resultar em diferentes interpretações.

A despeito de nossa hipótese de alteração no padrão de ativação cortical durante tarefas motoras ser corroborada, nossos resultados sugerem que as alterações funcionais em pacientes com distonia são dependentes de tarefa. Dessa forma, a complexidade da atividade motora, ou se ela induz ou não a sintomas distônicos, tem papel fundamental na direção das alterações funcionais identificáveis no fluxo sanguíneo e na falha de atenuação de bandas específicas.

6 CONCLUSÕES

1. Em relação aos controles, pacientes com distonia focal idiopática têm diferenças no padrão da ativação cerebral em termos das mudanças hemodinâmicas e dos potenciais elétricos durante tarefas motoras. As diferenças identificáveis são dependentes de tarefa;

2. Pacientes com distonia mostraram diminuição da conectividade inter-hemisférica direcionada durante a tarefa de escrita.

7 REFERÊNCIAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863–73.
2. Hanajima R, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, et al. Difference in intracortical inhibition of the motor cortex between cortical myoclonus and focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(6):1400–7.
3. Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1365–8.
4. Gallea C, Herath P, Voon V, Lerner A, Ostuni J, Saad Z, et al. Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *Neuroimage Clin*. 2017;17:90–7.
5. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28(7):958–67.
6. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia*. 2015;79 Pt B:288–300.
7. Wu CC, Fairhall SL, McNair NA, Hamm JP, Kirk IJ, Cunningham R, et al. Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):659–65.
8. Opavsky R, Hlustik P, Kanovsky P. Cortical plasticity and its implications for focal hand dystonia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(2):223–6.
9. Gilbertson T, Humphries M, Steele JD. Maladaptive striatal plasticity and abnormal reward-learning in cervical dystonia. *Eur J Neurosci*. 2019;50(7):3191–204.
10. Zoons E, Booij J, Nederveen AJ, Dijk JM, Tijssen MA. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia—a review. *Neuroimage*. 2011;56(3):1011–20.
11. Quaresima V, Ferrari M. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for assessing cerebral cortex function during human behavior in natural/social situations: a concise review. *Organ Res Methods*. 2019;22(1):46–68.
12. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(3):186–9.
13. Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HA, Rombouts SA, Slaets JP, Keunen RW. Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;95(5):309–17.
14. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008;131(Pt 3):690–705.
15. Rodrigues AC, Machado BS, Florence G, Hamad AP, Sakamoto AC, Fujita A, et al. Brain network dynamics characterization in epileptic seizures. *Eur Phys J Spec Top*. 2014;223(13):2933–41.
16. Besthorn C, Forstl H, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Gasser T, Schreiter-Gasser U. EEG coherence in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90(3):242–5.
17. Neumann WJ, Jha A, Bock A, Huebl J, Horn A, Schneider GH, et al. Cortico-pallidal oscillatory connectivity in patients with dystonia. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1894–906.

18. Thirugnanasambandam N, Zimmerman T, Pillai AS, Shields J, Horovitz SG, Hallett M. Task-specific interhemispheric hypoconnectivity in writer's cramp - an EEG study. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):985–93.
19. Baltazar CA, Machado BS, de Faria DD, Paulo AJ, Silva SM, Ferraz HB, et al. Brain connectivity in patients with dystonia during motor tasks. *J Neural Eng.* 2020;17(5):056039.
20. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, Luciano MS, Raymond D, Factor S, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet.* 2013;45(1):88–92.
21. Domingo A, Yadav R, Ozelius LJ. Isolated dystonia: clinical and genetic updates. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;128(4):405-16.
22. Defazio G, Conte A, Gigante AF, Fabbrini G, Berardelli A. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology.* 2015;84(10):1053–9.
23. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, Bentivoglio AR, Colosimo C, Esposito M, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(4):404–8.
24. Machado AB. *Neuroanatomia funcional.* São Paulo: Atheneu; 1979.
25. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast.* 2003;10(1-2):107–20.
26. Matsumoto H, Ugawa Y. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation for dystonia. *Basal Ganglia.* 2016;6(2):101–5.
27. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci.* 2014;17(8):1022–30.
28. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111–7.
29. Okamoto S, Sohn J, Tanaka T, Takahashi M, Ishida Y, Yamauchi K, et al. Overlapping projections of neighboring direct and indirect pathway neostriatal neurons to globus pallidus external segment. *iScience.* 2020;23(9):101409.
30. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471(1):501–19.
31. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74(2):113–22.
32. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1997;498(Pt 3):817–23.
33. Cuypers K, Verstraelen S, Maes C, Hermans L, Hehl M, Heise KF, et al. Task-related measures of short-interval intracortical inhibition and GABA levels in healthy young and older adults: a multimodal TMS-MRS study. *Neuroimage.* 2020;208:116470.
34. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81(4):257–62.
35. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* 1999;517(Pt 2):591–7.

36. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(6):355–64.
37. Coughlin DG, Bardakjian TM, Spindler M, Deik A. Hereditary myoclonus dystonia: a novel SGCE variant and phenotype including intellectual disability. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2018;8:547.
38. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol.* 2001;530(Pt 2):307–17.
39. Hallett M. Surround inhibition. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:153-9.
40. Angelucci A, Levitt JB, Lund JS. Anatomical origins of the classical receptive field and modulatory surround field of single neurons in macaque visual cortical area V1. *Prog Brain Res.* 2002;136:373–88.
41. Blakemore C, Carpenter RH, Georgeson MA. Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature.* 1970;228(5266):37–9.
42. Sohn YH, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res.* 2004;158(4):397–404.
43. Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci.* 2008;28(41):10363–9.
44. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol.* 2002;543(Pt 1):317–26.
45. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453(1):525–46.
46. Crone C. Reciprocal inhibition in man. *Dan Med Bull.* 1993;40(5):571–81.
47. Schieppati M. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol.* 1987;28(4):345–76.
48. Steriade M. Cellular substrates of brain rhythms. In: Niedermeyer E, Silva LF, editors. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields.* Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1993. p. 27-62.
49. Babiloni C, Barry RJ, Başar E, Blinowska KJ, Cichocki A, Drinkenburg WH, et al. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: applications in clinical research studies. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(1):285–307.
50. Kaminski J, Brzezicka A, Gola M, Wrobel A. β band oscillations engagement in human alertness process. *Int J Psychophysiol.* 2012;85(1):125–8.
51. Pfurtscheller G, Pregenzer M, Neuper C. Visualization of sensorimotor areas involved in preparation for hand movement based on classification of μ and central β rhythms in single EEG trials in man. *Neurosci Lett.* 1994;181(1-2):43–6.
52. Nashmi R, Mendonça AJ, MacKay WA. EEG rhythms of the sensorimotor region during hand movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91(6):456–67.
53. Zaepffel M, Trachel R, Kilavik BE, Brochier T. Modulations of EEG beta power during planning and execution of grasping movements. *PLoS One.* 2013;8(3):e60060.

54. Jasper H, Penfield W. Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatr Nervenkr* [Internet]. 1949 [cited 2021 Jan 20];183(1):163–74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01062488>
55. Cochin S, Barthelemy C, Roux S, Martineau J. Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur J Neurosci*. 1999;11(5):1839–42.
56. McFarland DJ, Miner LA, Vaughan TM, Wolpaw JR. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr*. 2000;12(3):177–86.
57. Fell J, Klaver P, Elger CE, Fernandez G. Suppression of EEG gamma activity may cause the attentional blink. *Conscious Cogn*. 2002;11(1):114–22.
58. Headley DB, Weinberger NM. Gamma-band activation predicts both associative memory and cortical plasticity. *J Neurosci*. 2011;31(36):12748–58.
59. Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J. Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans. *J Neurosci*. 2002;22(13):5630–8.
60. Sederberg PB, Schulze-Bonhage A, Madsen JR, Bromfield EB, McCarthy DC, Brandt A, et al. Hippocampal and neocortical gamma oscillations predict memory formation in humans. *Cereb Cortex*. 2007;17(5):1190–6.
61. Kanayama N, Sato A, Ohira H. Crossmodal effect with rubber hand illusion and gamma-band activity. *Psychophysiology*. 2007;44(3):392–402.
62. Ball T, Demandt E, Mutschler I, Neitzel E, Mehring C, Vogt K, et al. Movement related activity in the high gamma range of the human EEG. *Neuroimage*. 2008;41(2):302–10.
63. Muthukumaraswamy SD. Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations. *J Neurophysiol*. 2010;104(5):2873–85.
64. Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 2):378–88.
65. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(11):2510–9.
66. Finelli LA, Baumann H, Borbély AA, Achermann P. Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*. 2000;101(3):523–9.
67. Jacobs GD, Friedman R. EEG spectral analysis of relaxation techniques. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004;29(4):245–54.
68. Jiao Y, Lu BL. Detecting driver sleepiness from EEG alpha wave during daytime driving [Internet]. *Proceedings of the IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*; 2017 Nov 13–16; Kansas (MO). p. 728–31. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8217744/authors#authors>
69. Kirmizi-Alsan E, Bayraktaroglu Z, Gurvit H, Keskin YH, Emre M, Demiralp T. Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. *Brain Res*. 2006;1104(1):114–28.

70. Schurmann M, Basar E. Functional aspects of alpha oscillations in the EEG *Int J Psychophysiol.* 2001;39(2-3):151–8.
71. Freeman SM, Itthipuripat S, Aron AR. High working memory load increases intracortical inhibition in primary motor cortex and diminishes the motor affordance effect. *J Neurosci.* 2016;36(20):5544–55.
72. Pfurtscheller G. Rolandic mu rhythms and assessment of cerebral functions. *Am J EEG Technol.* 1986;26(1):19–32.
73. Chatrian GE, Petersen MC, Lazarte JA. The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1959;11(3):497–510.
74. Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1989;72(3):250–8.
75. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition. *Neurobiol Dis.* 2011;42(2):177–84.
76. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain.* 1989;112 (Pt 3):681–97.
77. Panizza M, Lelli S, Nilsson J, Hallett M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology.* 1990;40(5):824–8.
78. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain.* 1985;108 (Pt 3):593–608.
79. Tisch S, Limousin P, Rothwell JC, Asselman P, Quinn N, Jahanshahi M, et al. Changes in blink reflex excitability after globus pallidus internus stimulation for dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(10):1650–5.
80. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(5):493–8.
81. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol.* 2006;59(5):825–34.
82. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Chen RS. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord.* 2010;25(6):696–703.
83. McDonnell MN, Thompson PD, Ridding MC. The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia. *Mov Disord.* 2007;22(9):1286–92.
84. Brighina F, Romano M, Giglia G, Saia V, Puma A, Giglia F, et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res.* 2009;192(4):651–6.
85. Stinear CM, Byblow WD. Elevated threshold for intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 2004;19(11):1312–7.
86. Stinear CM, Byblow WD. Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 2005;20(9):1143–51.

87. Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology*. 1997;49(4):1054–9.
88. Kimberley TJ, Borich MR, Prochaska KD, Mundfrom SL, Perkins AE, Poepping JM. Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls. *Neurosci Lett*. 2009;464(2):84–7.
89. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):595–9.
90. Beck S, Shamim EA, Richardson SP, Schubert M, Hallett M. Inter-hemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *Eur J Neurosci*. 2009;29(8):1634–40.
91. Sattler V, Dickler M, Michaud M, Meunier S, Simonetta-Moreau M. Does abnormal interhemispheric inhibition play a role in mirror dystonia? *Mov Disord*. 2014;29(6):787–96.
92. Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol*. 2002;51(1):93–101.
93. Herath P, Gallea C, van der Veen JW, Horovitz SG, Hallett M. In vivo neurochemistry of primary focal hand dystonia: a magnetic resonance spectroscopic neurometabolite profiling study at 3T. *Mov Disord*. 2010;25(16):2800–8.
94. Marjanska M, Lehericy S, Valabregue R, Popa T, Worbe Y, Russo M, et al. Brain dynamic neurochemical changes in dystonic patients: a magnetic resonance spectroscopy study. *Mov Disord*. 2013;28(2):201–9.
95. Taub E. Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exerc Sport Sci Rev*. 1976;4(1):335–74.
96. Bara-Jimenez W, Shelton P, Sanger TD, Hallett M. Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2000;47(3):377–80.
97. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2175–82.
98. Van Boven RW. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology*. 2001;57(2):370–1.
99. Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM. Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Mov Disord*. 2002;17(2):333–8.
100. Tinazzi M, Fiorio M, Fiaschi A, Rothwell JC, Bhatia KP. Sensory functions in dystonia: insights from behavioral studies. *Mov Disord*. 2009;24(10):1427–36.
101. Tinazzi M, Frasson E, Polo A, Tezzon F, Bovi P, Deotto L, et al. Evidence for an abnormal cortical sensory processing in dystonia: selective enhancement of lower limb P37-N50 somatosensory evoked potential. *Mov Disord*. 1999;14(3):473–80.
102. Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol*. 2003;53(5):630–5.
103. Serrien DJ, Burgunder JM, Wiesendanger M. Disturbed sensorimotor processing during control of precision grip in patients with writer's cramp. *Mov Disord*. 2000;15(5):965–72.
104. Inzelberg R, Flash T, Schechtman E, Korczyn AD. Kinematic properties of upper limb trajectories in idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):312–9.

105. Pelosin E, Bove M, Marinelli L, Abbruzzese G, Ghilardi MF. Cervical dystonia affects aimed movements of nondystonic segments. *Mov Disord*. 2009;24(13):1955–61.
106. Zeuner KE, Peller M, Knutzen A, Groppa S, Holler I, Kopper F, et al. Slow pre-movement cortical potentials do not reflect individual response to therapy in writer's cramp. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(6):1213–9.
107. Hamano T, Kaji R, Katayama M, Kubori T, Ikeda A, Shibasaki H, et al. Abnormal contingent negative variation in writer's cramp. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(3):508–15.
108. Ikeda A, Shibasaki H, Kaji R, Terada K, Nagamine T, Honda M, et al. Abnormal sensorimotor integration in writer's cramp: study of contingent negative variation. *Mov Disord*. 1996;11(6):683–90.
109. Kaji R, Ikeda A, Ikeda T, Kubori T, Mezaki T, Kohara N, et al. Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain*. 1995;118(Pt 2):511–22.
110. Delnooz CC, Helmich RC, Toni I, van de Warrenburg BP. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Mov Disord*. 2012;27(11):1425–31.
111. Delnooz CC, Helmich RC, Medendorp WP, Van de Warrenburg BP, Toni I. Writer's cramp: increased dorsal premotor activity during intended writing. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(3):613–25.
112. Patel N, Hanfelt J, Marsh L, Jankovic J; members of the Dystonia Coalition. Alleviating manoeuvres (sensory tricks) in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):882–4.
113. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol*. 2000;47(3):322–8.
114. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci*. 2006;29(4):192–9.
115. Weise D, Schramm A, Stefan K, Wolters A, Reiners K, Naumann M, et al. The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain*. 2006;129(Pt 10):2709–21.
116. Lin PT, Hallett M. The pathophysiology of focal hand dystonia. *J Hand Ther*. 2009;22(2):109–13.
117. Furuya S, Hanakawa T. The curse of motor expertise: use-dependent focal dystonia as a manifestation of maladaptive changes in body representation. *Neurosci Res*. 2016;104:112–9.
118. Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):985–90.
119. Mink JW. Basal ganglia mechanisms in action selection, plasticity, and dystonia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):225–9.
120. Porcacchia P, Alvarez de Toledo P, Rodriguez-Baena A, Martin-Rodriguez JF, Palomar FJ, Vargas-Gonzalez L, et al. Abnormal cerebellar connectivity and plasticity in isolated cervical dystonia. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211367.

121. Rothkirch I, Granert O, Knutzen A, Wolff S, Govert F, Pedersen A, et al. Dynamic causal modeling revealed dysfunctional effective connectivity in both, the cortico-basal-ganglia and the cerebello-cortical motor network in writers' cramp. *Neuroimage Clin.* 2018;18:149–59.
122. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(3):261–70.
123. Milardi D, Arrigo A, Anastasi G, Cacciola A, Marino S, Mormina E, et al. Extensive direct subcortical cerebellum-basal ganglia connections in human brain as revealed by constrained spherical deconvolution tractography. *Front Neuroanat.* 2016;10:29.
124. Pelzer EA, Hintzen A, Goldau M, von Cramon DY, Timmermann L, Tittgemeyer M. Cerebellar networks with basal ganglia: feasibility for tracking cerebello-pallidal and subthalamo-cerebellar projections in the human brain. *Eur J Neurosci.* 2013;38(8):3106–14.
125. Neychev VK, Fan X, Mitev VI, Hess EJ, Jinnah HA. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain.* 2008;131(Pt 9):2499–509.
126. Bruggemann N. Contemporary functional neuroanatomy and pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128(4):499–508.
127. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.* 2011;1(1):13–36.
128. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry.* 2010;68(1):61–9.
129. Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2002;16(1):241–50.
130. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(8):519–34.
131. Sameshima K, Baccala LA. *Methods in brain connectivity inference through multivariate time series analysis.* Boca Raton: CRC; 2014.
132. Balardin JB, Zimeo Morais GA, Furucho RA, Trambaiolli L, Vanzella P, Biazoli C Jr, et al. Imaging brain function with functional near-infrared spectroscopy in unconstrained environments. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:258.
133. Niu H, He Y. Resting-state functional brain connectivity: lessons from functional near-infrared spectroscopy. *Neuroscientist.* 2014;20(2):173–88.
134. Santosa H, Aarabi A, Perlman SB, Huppert TJ. Characterization and correction of the false-discovery rates in resting state connectivity using functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2017;22(5):55002.
135. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994;18(1):49–65.
136. Shaw JC. An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *J Med Eng Technol.* 1981;5(6):279–88.
137. Shaw JC. Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol.* 1984;1(3):255–66.

138. Burchell TR, Faulkner HJ, Whittington MA. Gamma frequency oscillations gate temporally coded afferent inputs in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett*. 1998;255(3):151–4.
139. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(10):474–80.
140. Rudrauf D, Douiri A, Kovach C, Lachaux JP, Cosmelli D, Chavez M, et al. Frequency flows and the time-frequency dynamics of multivariate phase synchronization in brain signals. *Neuroimage*. 2006;31(1):209–27.
141. Yoshinaga K, Matsushashi M, Mima T, Fukuyama H, Takahashi R, Hanakawa T, et al. Comparison of phase synchronization measures for identifying stimulus-induced functional connectivity in human magnetoencephalographic and simulated data. *Front Neurosci*. 2020;14:648.
142. Jin SH, Lin P, Hallett M. Linear and nonlinear information flow based on time-delayed mutual information method and its application to corticomuscular interaction. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(3):392–401.
143. Alonso JF, Mananas MA, Romero S, Hoyer D, Riba J, Barbanoj MJ. Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):487–97.
144. Schreiber T. Measuring information transfer. *Phys Rev Lett*. 2000;85(2):461–4.
145. Kaminski MJ, Blinowska KJ. A new method of the description of the information flow in the brain structures. *Biol Cybern*. 1991;65(3):203–10.
146. Luo Q, Ge T, Feng J. Granger causality with signal-dependent noise. *Neuroimage*. 2011;57(4):1422–9.
147. Hao L, Sheng Z, Ruijun W, Kun HZ, Peng Z, Yu H. Altered Granger causality connectivity within motor-related regions of patients with Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. *Neuroradiology*. 2020;62(1):63–9.
148. Zhao Z, Wang X, Fan M, Yin D, Sun L, Jia J, et al. Altered effective connectivity of the primary motor cortex in stroke: a resting-state fMRI study with Granger causality analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166210.
149. Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *Neuroimage*. 2010;49(1):668–93.
150. Saito Y. Tracking or informations within multichannel EEG record-causal analysis in EEG. In: Yamaguchi N, Fujisara L, editors. *Recent advance in electroencephalography and EMG data processing*. Elsevier; 1981. p. 133–46.
151. Geweke J, Meese R, Dent W. Comparing alternative tests of causality in temporal systems: analytic results and experimental evidence. *J Econom*. 1983;21(2):161–94.
152. Lütkepohl H. *Introduction to multiple time series analysis*. [S.l.]: Springer; 1993.
153. Baccala LA, Sameshima K, Ballester G, Valle AC, Timo-Iaria C. Studying the interaction between brain structures via directed coherence and Granger causality. *Appl Signal Process*. 1998;5(1):40.
154. Sameshima K, Baccala LA. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *J Neurosci Methods*. 1999;94(1):93–103.

155. Baccala LA, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern.* 2001;84(6):463–74.
156. Gaxiola-Tirado JA, Salazar-Varas R, Gutiérrez D. Using the partial directed coherence to assess functional connectivity in electroencephalography data for brain–computer interfaces. *IEEE Trans Cogn Dev Syst.* 2018;10(3):776–83.
157. Baccala LA, Sameshima K, Takahashi DY. Generalized partial directed coherence [Internet]. *Proceedings of the 15th International Conference on Digital Signal Processing*; 2007 Jul 1-4; Cardiff (UK). p. 163–6. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/4288544>
158. Sato JR, Takahashi DY, Arcuri SM, Sameshima K, Morettin PA, Baccala LA. Frequency domain connectivity identification: an application of partial directed coherence in fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(2):452–61.
159. Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Marciani MG, Baccala LA, de Vico Fallani F, et al. Assessing cortical functional connectivity by partial directed coherence: simulations and application to real data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53(9):1802–12.
160. Schelter B, Timmer J, Eichler M. Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence. *J Neurosci Methods.* 2009;179(1):121–30.
161. Wang G, Sun Z, Tao R, Li K, Bao G, Yan X. Epileptic seizure detection based on partial directed coherence analysis. *IEEE J Biomed Heal informatics.* 2015;20(3):873–9.
162. Zhang Q, Hu Y, Potter T, Li R, Quach M, Zhang Y. Establishing functional brain networks using a nonlinear partial directed coherence method to predict epileptic seizures. *J Neurosci Methods.* 2020;329:108447.
163. Tsiaras V, Simos PG, Rezaie R, Sheth BR, Garyfallidis E, Castillo EM, et al. Extracting biomarkers of autism from MEG resting-state functional connectivity networks . *Comput Biol Med.* 2011;41(12):1166–77.
164. Schelter B, Winterhalder M, Eichler M, Peifer M, Hellwig B, Guschlbauer B, et al. Testing for directed influences among neural signals using partial directed coherence. *J Neurosci Methods.* 2006;152(1-2):210–9.
165. Oliveira AP, Santana MA, Andrade MK, Gomes JC, Rodrigues MC, Santos WP. Early diagnosis of Parkinson's disease using EEG, machine learning and partial directed coherence. *Res Biomed Eng.* 2020;36(3):311–31.
166. Dresel C, Li Y, Wilzeck V, Castrop F, Zimmer C, Haslinger B. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(11):1245–52.
167. de Faria DD, Paulo AJ, Balardin J, Sato JR, Junior EA, Baltazar CA, et al. Task-related brain activity and functional connectivity in upper limb dystonia: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Neurophotonics.* 2020;7(4):045004.
168. Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Allard M, Burbaud P. The cortical processing of sensorimotor sequences is disrupted in writer's cramp. *Cereb Cortex.* 2017;27(4):2544–59.
169. Jin SH, Lin P, Auh S, Hallett M. Abnormal functional connectivity in focal hand dystonia: mutual information analysis in EEG. *Mov Disord.* 2011;26(7):1274–81.

170. Jin SH, Lin P, Hallett M. Abnormal reorganization of functional cortical small-world networks in focal hand dystonia. *PLoS One*. 2011;6(12):e28682.
171. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97–113.
172. Veale JF. Edinburgh Handedness Inventory - Short Form: a revised version based on confirmatory factor analysis. *Laterality*. 2014;19(2):164–77.
173. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:1–10.
174. Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66(4):376–82.
175. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(4):713–9.
176. Yucel MA, Luhmann A v, Scholkmann F, Gervain J, Dan I, Ayaz H, et al. Best practices for fNIRS publications. *Neurophotonics*. 2021;8(1):12101.
177. Daubechies I. The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis. *IEEE Trans Inf Theory*. 1990;36(5):961–1005.
178. Santosa H, Zhai X, Fishburn F, Huppert T. The NIRS brain AnalyzIR toolbox. *Algorithms*. 2018;11(5):73.
179. Barker JW, Aarabi A, Huppert TJ. Autoregressive model based algorithm for correcting motion and serially correlated errors in fNIRS. *Biomed Opt Express*. 2013;4(8):1366–79.
180. Delpy DT, Cope M. Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;352(1354):649–59.
181. Scholkmann F, Wolf M. General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age. *J Biomed Opt*. 2013;18(10):105004.
182. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B*. 1995;57(1):289–300.
183. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974;19(6):716–23.
184. Marple SL Jr, Carey WM. Digital spectral analysis with applications. *J Acoust Soc Am*. 1989;86(5):2043.
185. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol*. 2001;43(1):41–58.
186. Lemm S, Müller K-R, Curio G. A generalized framework for quantifying the dynamics of EEG event-related desynchronization. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(8):e1000453.
187. Toro C, Deuschl G, Hallett M. Movement-related electroencephalographic desynchronization in patients with hand cramps: evidence for motor cortical involvement in focal dystonia. *Ann Neurol*. 2000;47(4):456–61.
188. Deuschl G, Toro C, Matsumoto J, Hallett M. Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol*. 1995;38(6):862–8.
189. Miocinovic S, Swann NC, de Hemptinne C, Miller A, Ostrem JL, Starr PA. Cortical gamma oscillations in isolated dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;49:104–5.

190. Amo C, De Santiago L, Zarza Lucianez D, Leon Alonso-Cortes JM, Alonso-Alonso M, Barea R, et al. Induced gamma band activity from EEG as a possible index of training-related brain plasticity in motor tasks. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186008.
191. Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(10):683–95.
192. Ping, Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(7):557.
193. Battistella G, Termsarasab P, Ramdhani RA, Fuertinger S, Simonyan K. Isolated focal dystonia as a disorder of large-scale functional networks. *Cereb Cortex*. 2017;27(2):1203–15.
194. Rosset-Llobet J, Fabregas-Molas S, Pascual-Leone A. Effect of transcranial direct current stimulation on neurorehabilitation of task-specific dystonia: a double-blind, randomized clinical trial. *Med Probl Perform Art*. 2015;30(3):178–84.
195. Potgieser ARE, van der Hoorn A, de Jong BM. Cerebral activations related to writing and drawing with each hand. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126723.
196. Horovitz SG, Gallea C, Najee-ullah M 'Ali, Hallett M. Functional anatomy of writing with the dominant hand. *PLoS One*. 2013;8(7):e67931.
197. Wischniewski M, Kowalski GM, Rink F, Belagaje SR, Haut MW, Hobbs G, et al. Demand on skillfulness modulates interhemispheric inhibition of motor cortices. *J Neurophysiol*. 2016;115(6):2803–13.
198. Perlmutter JS, Mink JW. Dysfunction of dopaminergic pathways in dystonia. *Adv Neurol*. 2004;94:163–70.
199. Popa T, Velayudhan B, Hubsch C, Pradeep S, Roze E, Vidailhet M, et al. Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity. *Cereb Cortex*. 2013;23(2):305–14.
200. Holsheimer J, Feenstra BW. Volume conduction and EEG measurements within the brain: a quantitative approach to the influence of electrical spread on the linear relationship of activity measured at different locations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;43(1):52–8.
201. Obrig H, Hirth C, Junge-Hulsing JG, Doge C, Wolf T, Dirnagl U, et al. Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J Appl Physiol*. 1996;81(3):1174–83.
202. Fazli S, Mehnert J, Steinbrink J, Curio G, Villringer A, Müller KR, et al. Enhanced performance by a hybrid NIRS-EEG brain computer interface. *Neuroimage*. 2012;59(1):519–29.
203. Khan MJ, Hong MJ, Hong KS. Decoding of four movement directions using hybrid NIRS-EEG brain-computer interface. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:244.
204. Koo B, Lee HG, Nam Y, Kang H, Koh CS, Shin HC, et al. A hybrid NIRS-EEG system for self-paced brain computer interface with online motor imagery. *J Neurosci Methods*. 2015;244:26–32.

Abstract

Introduction: Dystonia is a neurological syndrome characterized by sustained, involuntary muscle contractions that may lead to repetitive twisting movements and/or postural changes. The analysis of brain activity during motor tasks using near-infrared spectroscopy and electroencephalography may help in the understandings of pathophysiology of dystonia in terms of hemodynamic and electrical changes. **Purpose:** To explore differences in brain activity in channel-wise analysis with acquisition data from electroencephalography and Near-infrared spectroscopy in patients with focal dystonia during motor tasks. To verify possible changes in effective connectivity using partial directed coherence in the electrophysiological data. **Methods:** Patients with right upper limb focal dystonia and controls were assessed by simultaneous electroencephalography and near-infrared spectroscopy during writing and finger-tapping tasks in terms of power and generalized partial directed coherence within μ (12 - 15Hz), β (15 - 25Hz) and γ (25 - 50Hz) rhythms, as well as relative changes in oxygenated and deoxygenated hemoglobin using a channel-wise approach with a mixed-effect model. **Results:** Patients showed increased levels of oxygenated hemoglobin in the right and left motor cortex and supplementary motor area during the writing task, while during the finger-tapping task they showed less activation in channels in the somatomotor and somatosensory area than controls. Patients with dystonia failed to attenuate the γ rhythm at C3 and Cp2 during writing and showed reduced inter-hemispheric connectivity at the γ rhythm between right and left motor cortex. Moreover, patients failed to attenuate the μ , β and γ rhythms during the finger-tapping task. **Conclusions:** The hybrid acquisition of electroencephalography and near infrared spectroscopy allows extensive investigation and naturalistic conformation for complex motor tasks. Motor tasks can lead to an increase or decrease in blood flow, depending on whether they induce dystonic postures or not. Patients with dystonia showed diminished inter-hemispheric connectivity during the writing task.

Keywords: Dystonia; Electroencephalography; Spectroscopy, near-infrared

Apêndices

Apêndice 1. Localização dos canais da eletroencefalografia

Canal	Eletrodo	Coordenadas do canal		
		X	Y	Z
Ch1	Fp1	-28	100	-7
Ch2	Fz	4	62	65
Ch3	F3	-48	62	41
Ch4	F7	-71	61	-19
Ch5	FT9	-87	41	-66
Ch6	FC5	-77	32	15
Ch7	FC1	-31	28	74
Ch8	C3	-64	-5	52
Ch9	T7	-86	4	-28
Ch10	TP9	-90	-21	-74
Ch11	CP5	-81	-33	9
Ch12	CP1	-34	-46	71
Ch13	Pz	1	-79	52
Ch14	P3	-53	-71	27
Ch15	P7	-75	-54	-35
Ch16	O1	-32	-96	-33
Ch17	Oz	-2	-101	-29
Ch18	O2	27	-98	-36
Ch19	P4	56	-73	21
Ch20	P8	72	-59	-42
Ch21	TP10	84	-26	-85
Ch22	CP6	84	-38	-1
Ch23	CP2	40	-47	66
Ch24	Cz	4	-10	86
Ch25	C4	70	-8	42
Ch26	T8	85	-1	-38
Ch27	FT10	83	35	-76
Ch28	FC6	82	28	7
Ch29	FC2	39	27	69
Ch30	F4	55	61	33
Ch31	F8	74	59	-27
Ch32	Fp2	32	99	-11

Coordenadas nos canais estão no espaço MNI.

Apêndice 2. Localização dos canais da espectroscopia funcional no infravermelho próximo

Canal	Fonte	Detector	Coordenadas do canal		
			X	Y	Z
ch1	FFC3h	FFC1h	-28	27	55
ch2	FFC3h	FCC3h	-38	12	55
ch3	FFC2h	FFC1h	0	28	60
ch4	FFC2h	FFC4h	23	29	64
ch5	FFC2h	FCC2h	13	11	66
ch6	FCC5h	FCC3h	-51	-3	48
ch7	FCC5h	CCP5h	-60	-19	38
ch8	FCC1h	FFC1h	-12	10	68
ch9	FCC1h	FCC3h	-27	-3	48
ch10	FCC1h	FCC2h	0	-6	73
ch11	FCC1h	CCP1h	-14	-20	75
ch12	FCC4h	FFC4h	37	12	55
ch13	FCC4h	FCC2h	29	-5	67
ch14	FCC4h	FCC6h	52	-4	48
ch15	FCC4h	CCP4h	42	-21	62
ch16	CCP3h	FCC3h	42	-20	61
ch17	CCP3h	CCP5h	-53	-34	51
ch18	CCP3h	CCP1h	-29	-35	70
ch19	CCP2h	FCC2h	15	-22	76
ch20	CCP2h	CCP1h	1	-34	76
ch21	CCP2h	CCP4h	28	-38	70
ch22	CCP6h	FCC6h	58	-47	38
ch23	CCP6h	CCP4h	40	53	-36

Coordenadas nos canais estão mostradas no espaço MNI.

Apêndice 3. Distribuição amostral para as tarefas de oposição de dígitos e escrita

Sujeito	Idade	Sexo	Grupo	Dados incluídos (EEG/fNIRS)* em cada tarefa	
				<i>Finger**</i>	Escrita
C1	57	F	Controle	Sim	Não
C2	40	F	Controle	Sim	Sim
C3	32	M	Controle	Não	Sim
C4	23	M	Controle	Sim	Sim
C5	33	M	Controle	Sim	Sim
C6	54	M	Controle	Sim	Sim
C7	54	F	Controle	Sim	Sim
C8	58	M	Controle	Sim	Sim
C9	52	F	Controle	Sim	Sim
C10	47	M	Controle	Sim	Sim
C11	45	M	Controle	Sim	Sim
C12	24	M	Controle	Sim	Sim
C13	19	F	Controle	Sim	Sim
C14	60	M	Controle	Sim	Sim
C15	26	M	Controle	Sim	Sim
C16	35	F	Controle	Não	Sim
C17	38	F	Controle	Sim	Não
C18	37	M	Controle	Sim	Não
C19	37	M	Controle	Não	Sim
C20	25	M	Controle	Sim	Sim
C21	56	F	Controle	Sim	Sim
C22	33	F	Controle	Sim	Sim
C23	31	F	Controle	Sim	Sim
C24	32	M	Controle	Sim	Sim
P1	34	F	Paciente	Sim	Sim
P2	33	F	Paciente	Sim	Sim
P3	54	F	Paciente	Sim	Sim
P4	40	F	Paciente	Não	Sim
P5	37	F	Paciente	Sim	Sim
P6	51	F	Paciente	Sim	Sim
P7	50	F	Paciente	Sim	Sim
P8	53	M	Paciente	Sim	Sim
P9	19	M	Paciente	Sim	Sim
P10	60	F	Paciente	Sim	Sim
P11	38	M	Paciente	Sim	Sim
P12	51	M	Paciente	Sim	Sim
P13	56	F	Paciente	Sim	Sim
P14	55	F	Paciente	Sim	Sim
P15	35	F	Paciente	Sim	Sim
P16	53	F	Paciente	Sim	Sim
P17	40	M	Paciente	Sim	Não
P18	36	F	Paciente	Sim	Não

continua...

...continuação

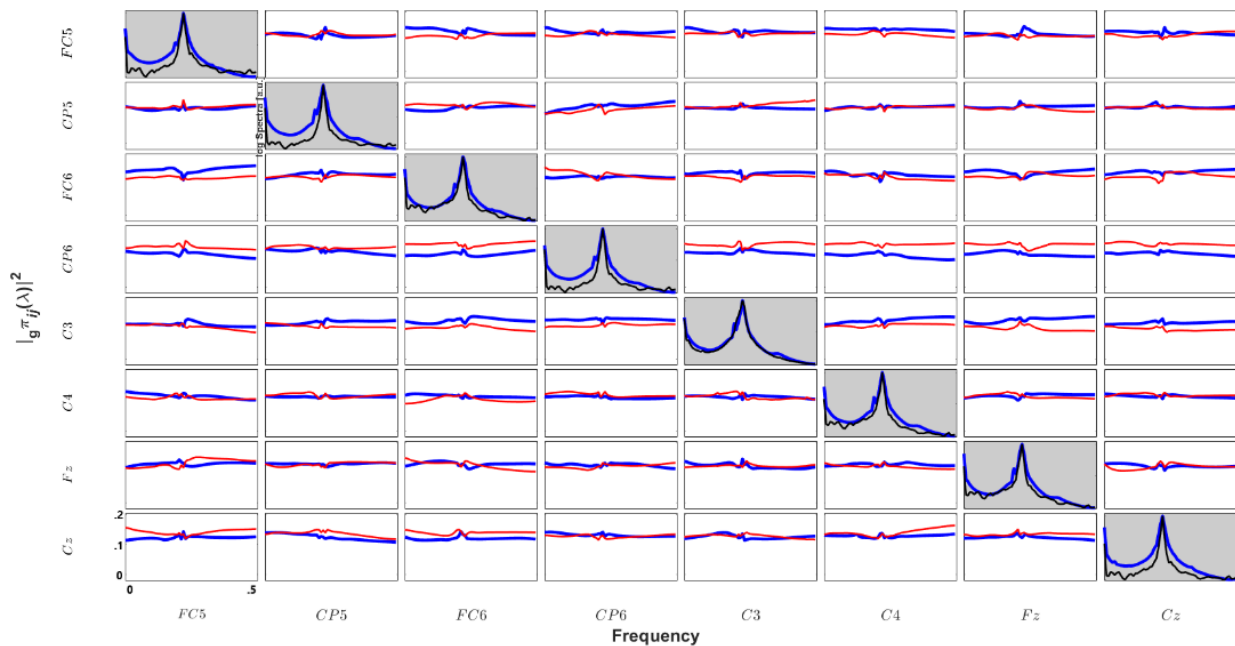
P19	48	F	Paciente	Sim	Sim
P20	55	F	Paciente	Sim	Sim
P21	35	M	Paciente	Sim	Sim
P22	31	F	Paciente	Sim	Sim

(EEG/fNIRS)* Dados que foram tiveram os critérios de qualidade atendidos em ambas modalidades. *Finger*** Denota a tarefa oposição de dígitos.

Total	<i>Finger</i>	Escrita
Controles	20	21
Pacientes	21	20

Apêndice 4. Matriz da coerência parcial direcionada generalizada em pacientes e controles durante a escrita

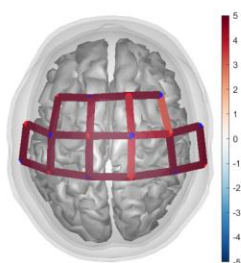
O gráfico representa a média dos quatro blocos da tarefa de escrita (20 segundos centras de cada bloco) mostrada em vermelho para pacientes e azul para controles. A potência espectral na escala logarítmica para cada eletrodo é mostrada na diagonal principal em azul para controles e preto para pacientes. O pico espectral do sinal acontece entre 45 - 50Hz. A escala da frequência mostrada é de 0 até a frequência de Nyquist (125Hz). Coerência parcial direcionada generalizada para 8 canais na área somatomotora (FC5, CP5, FC6, CP6, C3, C4, Fz, Cz). As relações de conectividade efetiva são mostradas de coluna para linha. Os gráficos fora diagonal principal indicam relações assimétricas no fluxo de informação entre o mesmo par de eletrodos.



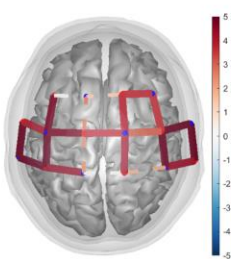
Apêndice 5. Mapas estatísticos topográficos (fNIRS) da tarefa de oposição de dígitos com a mão direita

As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de Oxi-Hb ou Desoxi-Hb e canais em azul devem ser interpretados como diminuição. Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

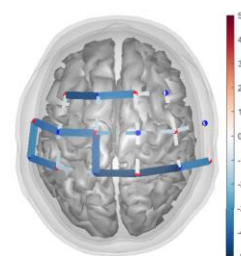
Controles: Mão direita (Oxi-Hb)



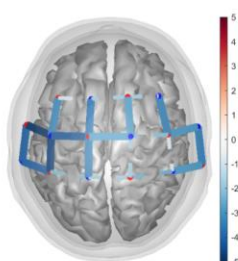
Pacientes: Mão direita (Oxi-Hb)



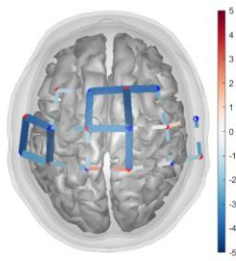
Pacientes > Controles (Oxi-Hb)



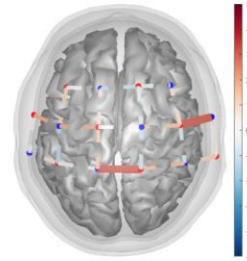
Controles: Mão direita (Desoxi-Hb)



Pacientes: Mão direita (Desoxi-Hb)



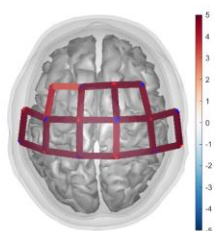
Pacientes > Controles (Desoxi-Hb)



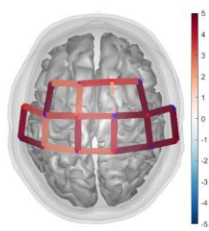
Apêndice 6. Mapas estatístico topográficos (fNIRS) da tarefa de oposição de dígitos com a mão esquerda

As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de Oxi-Hb ou Desoxi-Hb e canais em azul devem ser interpretados como diminuição. Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

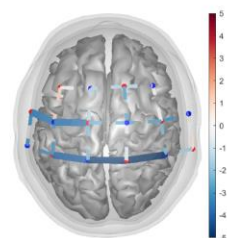
Controles: Mão esquerda (Oxi-Hb)



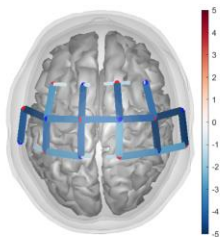
Pacientes: Mão esquerda (Oxi-Hb)



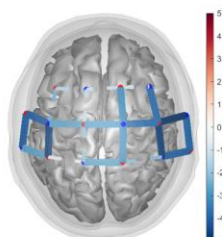
Pacientes > Controles (Oxi-Hb)



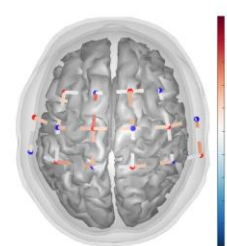
Controles: Mão esquerda (Desoxi-Hb)



Pacientes: Mão esquerda (Desoxi-Hb)



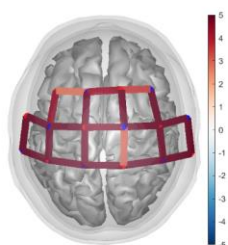
Pacientes > Controles (Desoxi-Hb)



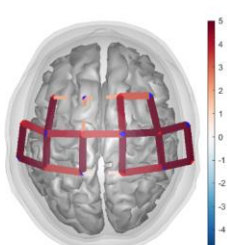
Apêndice 7. Mapas estatístico topográficos (fNIRS) da tarefa de oposição de dígitos com as mãos juntas

As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de Oxi-Hb ou Desoxi-Hb e canais em azul devem ser interpretados como diminuição. Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

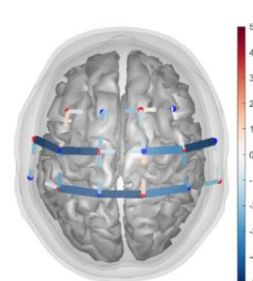
Controles: Mãos juntas (Oxi-Hb)



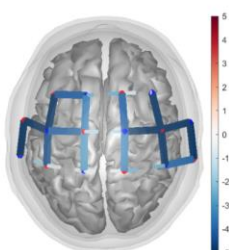
Pacientes: Mãos juntas (Oxi-Hb)



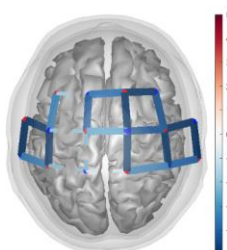
Pacientes > Controles (Oxi-Hb)



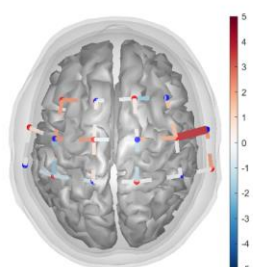
Controles: Mãos juntas (Desoxi-Hb)



Pacientes: Mãos juntas (Desoxi-Hb)



Pacientes > Controles (Desoxi-Hb)

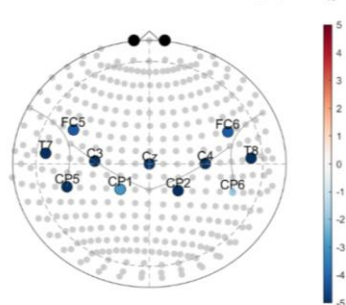


Apêndice 8. Mapas estatísticos topográficos (EEG) da tarefa de oposição de dígitos com a mão direita

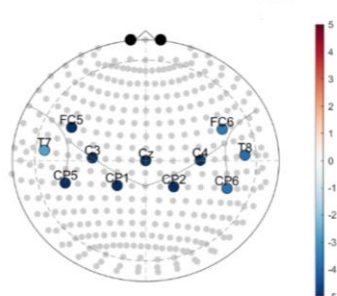
As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de potência das bandas μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz) e canais em azul devem ser interpretados como diminuição.

Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

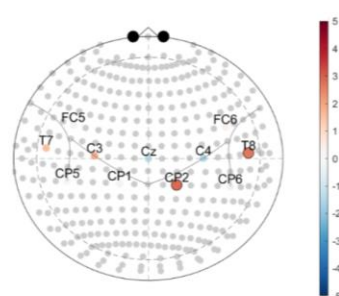
Controles: Mão direita (μ)



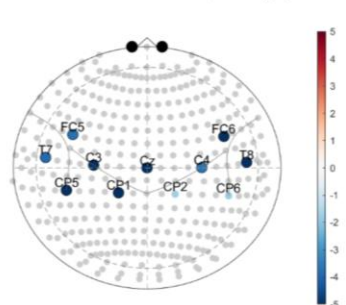
Pacientes: Mão direita (μ)



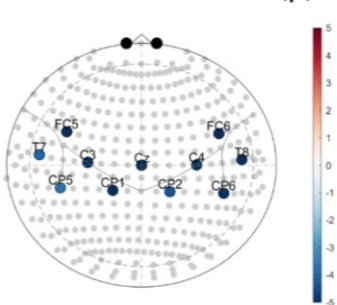
Pacientes > Controles (μ)



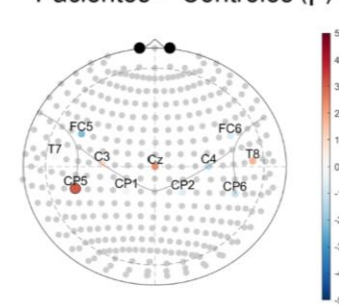
Controles: Mão direita (β)



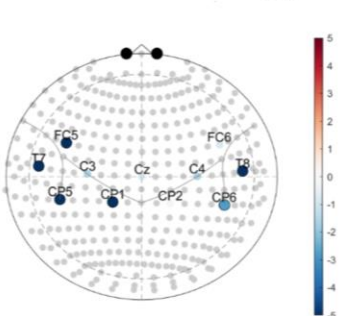
Pacientes: Mão direita (β)



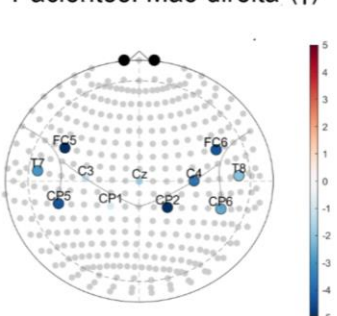
Pacientes > Controles (β)



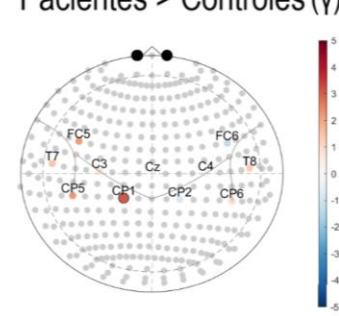
Controles: Mão direita (γ)



Pacientes: Mão direita (γ)



Pacientes > Controles (γ)

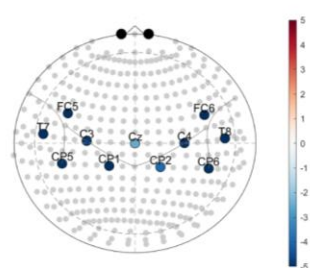


Apêndice 9. Mapas estatísticos topográficos (EEG) da tarefa de oposição de dígitos com a mão esquerda

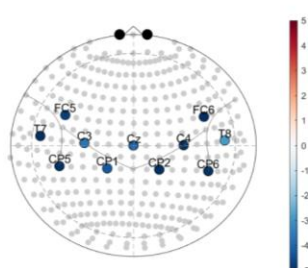
As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de potência das bandas μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz) e canais em azul devem ser interpretados como diminuição.

Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

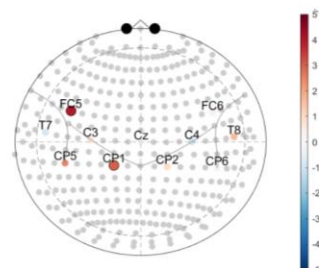
Controles: Mão esquerda (μ)



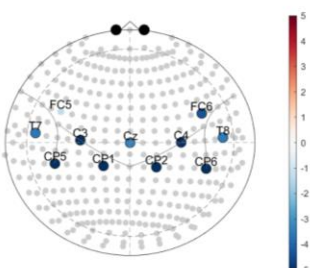
Pacientes: Mão esquerda (μ)



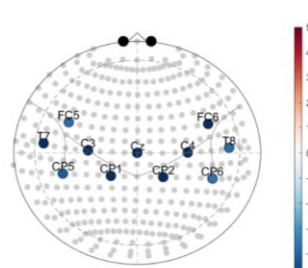
Pacientes > Controles (μ)



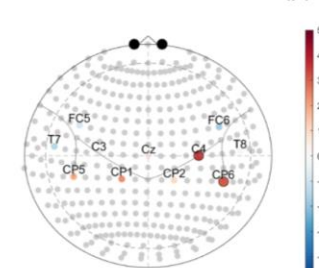
Controles: Mão esquerda (β)



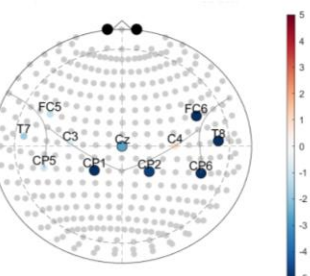
Pacientes: Mão esquerda (β)



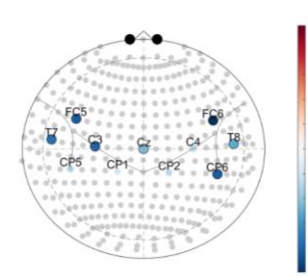
Pacientes > Controles (β)



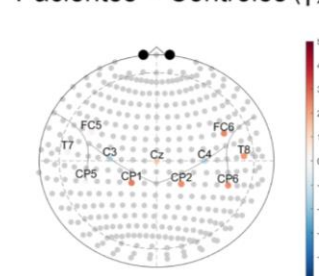
Controles: Mão esquerda (γ)



Pacientes: Mão esquerda (γ)



Pacientes > Controles (γ)

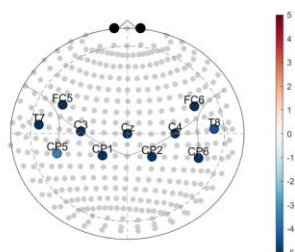


Apêndice 10. Mapas estatísticos topográficos (EEG) da tarefa de oposição de dígitos com as mãos juntas

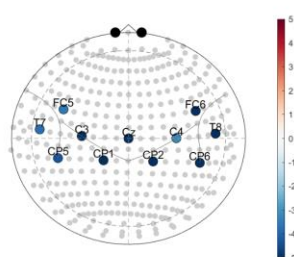
As duas primeiras colunas são relativas ao contraste (tarefa > linha de base) e a terceira coluna mostra a comparação entre grupos. Canais em vermelho devem ser interpretados como aumento relativo de potência das bandas μ (12 – 15Hz), β (15 – 25Hz) e γ (25 – 50Hz) e canais em azul devem ser interpretados como diminuição.

Mapas corrigidos pela taxa de falso positivo ($q < 0,05$).

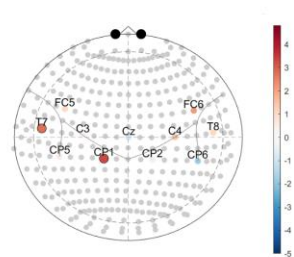
Controles: Mãos juntas (μ)



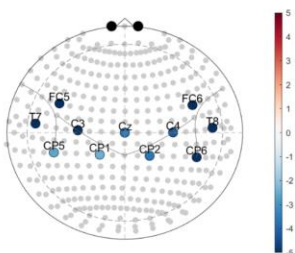
Pacientes: Mãos juntas (μ)



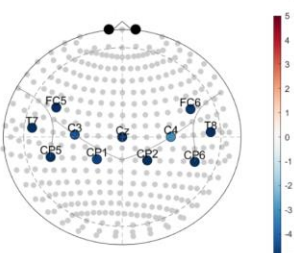
Pacientes > Controles (μ)



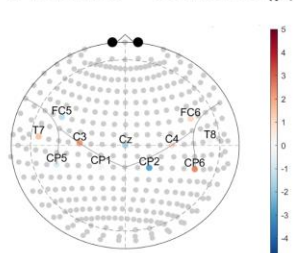
Controles: Mãos juntas (β)



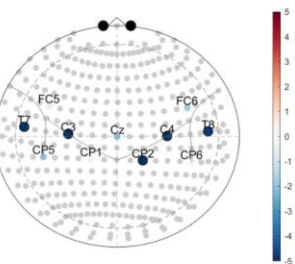
Pacientes: Mãos juntas (β)



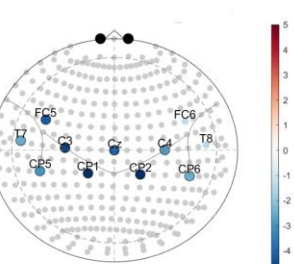
Pacientes > Controles (β)



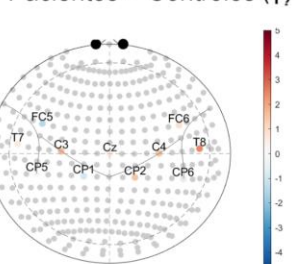
Controles: Mãos juntas (γ)



Pacientes: Mãos juntas (γ)

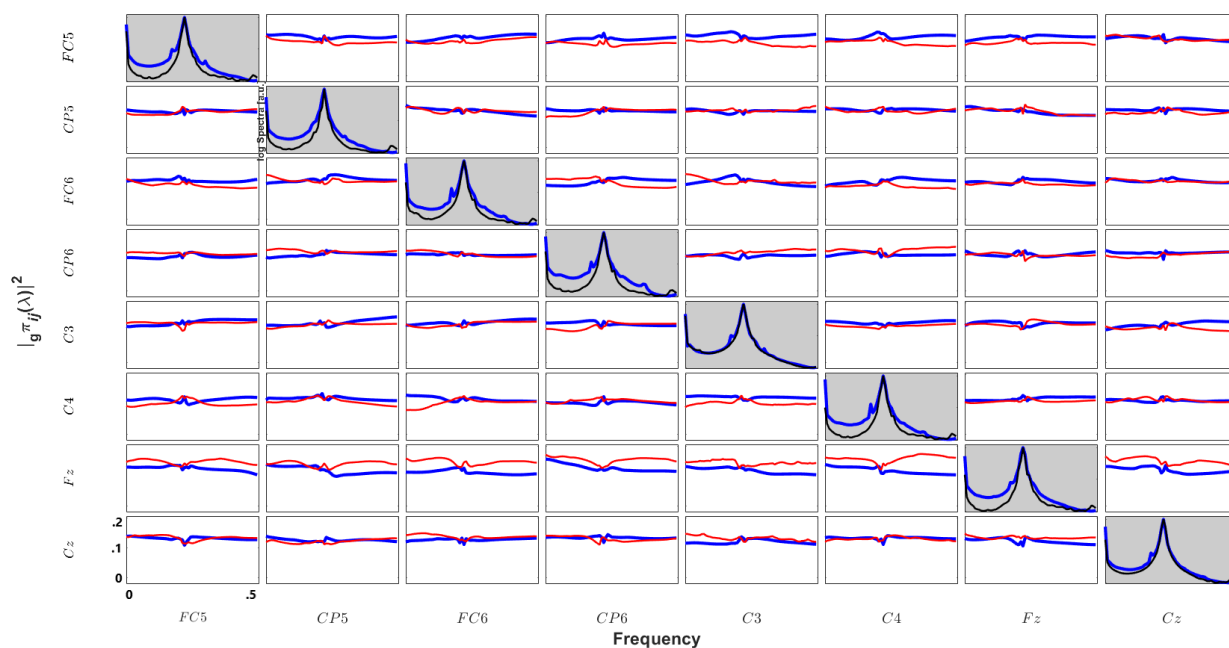


Pacientes > Controles (γ)



Apêndice 11. Matriz da coerência parcial direcionada generalizada em pacientes e controles durante a oposição de dígitos

O gráfico representa a média dos quatro blocos da tarefa de oposição de dígitos com a mão direita (20 segundos cada) mostrada em vermelho para pacientes e azul para controles. A potência espectral na escala logarítmica para cada eletrodo é mostrada na diagonal principal em azul para controles e preto para pacientes. O pico espectral do sinal acontece entre 45 - 50Hz. A escala da frequência mostrada é de 0 até a frequência de Nyquist (125Hz). Coerência parcial direcionada generalizada para 8 canais na área somatomotora (FC5, CP5, FC6, CP6, C3, C4, Fz, Cz). As relações de conectividade efetiva são mostradas de coluna para linha. Os gráficos fora diagonal principal indicam relações assimétricas no fluxo de informação entre o mesmo par de eletrodos.



Apêndice 12. Procedimento operacional - Análise híbrida de espectroscopia funcional no infravermelho próximo e eletroencefalografia usando a *toolbox* Brain AnalyzIR (nirs-toolbox)

1) Comandos básicos para terminal do ambiente Matlab 2020a

- a) Comando `cd('C:\Users\caminho\para\pasta')` muda o presente diretório no ambiente Matlab
- b) Comando `files=dir('C:\Users\caminho\para\pasta')` guarda na *struct* aqui definida como *files*, o nome dos arquivos no diretório definida em *name*, o caminho de cada arquivo em *folder*, data que arquivo foi criado em *date*, tamanho do arquivo em *bytes*. Na coluna *isdir* é mostrado se é uma pasta (1) ou um arquivo (0), e por fim na última coluna *datenum* é mostrado a conversão da data (p. exemplo 12-Nov-2020) em números seriados em um calendário ISO.
- c) É possível adicionar ao diretório do Matlab as pastas e subpastas de dado caminho usando os comandos `mkdir('C:\Users\caminho\para\pasta');`
`addpath(genpath('C:\Users\caminho\para\pasta'));`
- d) Dado um vetor A, o comando `length (A)` mostra o número de elementos presentes no vetor
- e) Dada uma matriz B, o comando `size (B)` mostra o número de linhas e colunas da presente matriz
- f) Comando *for* cria um laço para repetir uma ação em um número especificado de vezes. Por exemplo `for (i=1: length (A))` irá fazer acréscimos em i de um em um tantas vezes for o tamanho do vetor A.
- g) Comando *if*, *elseif* e *else* executa um comando se a condução for verdadeira.
- h) Comando `isequal`, determina se dois vetores são iguais. Podem ser do tipo *string* ou numérico,
- i) Comando *while* cria um laço para repetir enquanto uma condição é verdadeira. Por exemplo `while i<length (A)` repetirá o laço até o valor permanecer menor do que o comprimento do vetor A.
- j) Comandos `zeros(N)` e `ones(N)` retorna uma matriz de N linhas e N colunas com zeros e uns, respectivamente.

- k) Comando $\text{eye}(N)$ retorna uma matriz com N colunas e N linhas de zeros com '1' na diagonal

2) Instalando a nirs-toolbox

- a) Para instalar o nirs-toolbox basta fazer o download do arquivo .zip em <https://github.com/huppertt/nirs-toolbox>. Se você tiver Github instalado do seu computador é possível ter acesso as atualizações de código que são feitas rotineiramente. Para isso é necessário criar uma conta em <https://github.com/> e fazer o download do software.
- b) Optando pela primeira opção e feito o download do arquivo, basta descompactá-lo e colocá-lo em uma pasta, por exemplo *Documents*
- c) Caso opte por usar a versão atualizada via Github basta abrir o Github, ir em 'File > Clone repository...', colocar o link URL que contém a toolbox e especificar o local e nome onde o arquivo será salvo e então clicar em 'Clone'

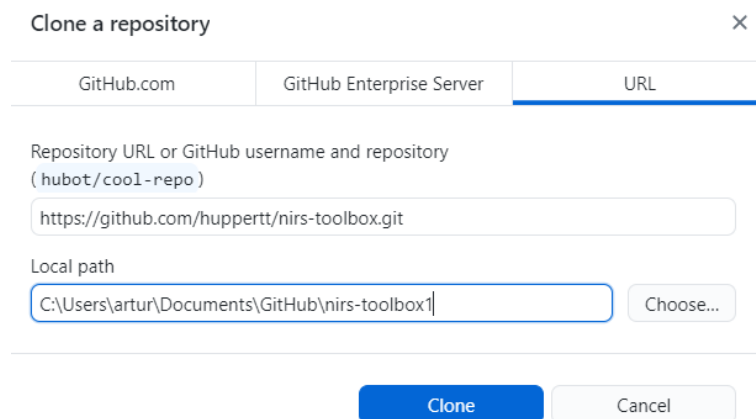


Figura 1. Clonando repositório usando o Github

- d) Feito isso, abrir o Matlab e adicionar a pasta ao diretório. Isso deve ser feito tanto se você fez o Download direto ou clonou o repositório via Github. Você pode fazê-lo manualmente, encontrando o arquivo na sessão *Current Folder* do ambiente Matlab e clicando com o botão direito do *mouse* ir em *Add to path > Selected Folders and Subfolders*. Alternativamente, você pode digitar os seguintes comandos usando como exemplo o diretório especificado

```
acima: mkdir(C:\Users\artur\Documents\GitHub\nirs-toolbox1);  
addpath(genpath((C:\Users\artur\Documents\GitHub\nirs-toolbox1)));
```

e) Feito isso a nirs-toolbox está instalada e pronta para ser usada!

3) Referências recomendadas para estudo

- a) Introdução à linguagem de programação usando o Matlab, são diversos vídeos e exercícios que fazem a introdução à programação usando o ambiente Matlab: <https://pt.coursera.org/learn/matlab>
- b) Canal do Youtube da NIRX Medical Technologies. Vídeos que incluem apresentação de estudos com fNIRS e webnários da nirs-toolbox. Passando pela introdução à toolbox, correção de artefatos motores e análise combinada de EEG-fNIRS.

<https://www.youtube.com/c/NIRxMedicalTechnologies/videos>

4) Comandos básicos e introdução ao nirs-toolbox

- a) Comando **nirs.io.loadDirectory** ('C:\Users\caminho\para\pasta') carrega todos os arquivos nirs em diversos formatos dado uma pasta raiz. É possível especificar se existem dois ou mais grupos se incluirmos subpastas de grupos. Nesse caso incluimos os argumentos *group* e *file* dessa forma:
`nirs.io.loadDirectory('C:\Users\caminho\arquivos\nirs', {'group', 'file'})`

- i) A pasta raiz deve ser organizada da seguinte maneira quando se têm dois grupos ou mais grupos de interesse

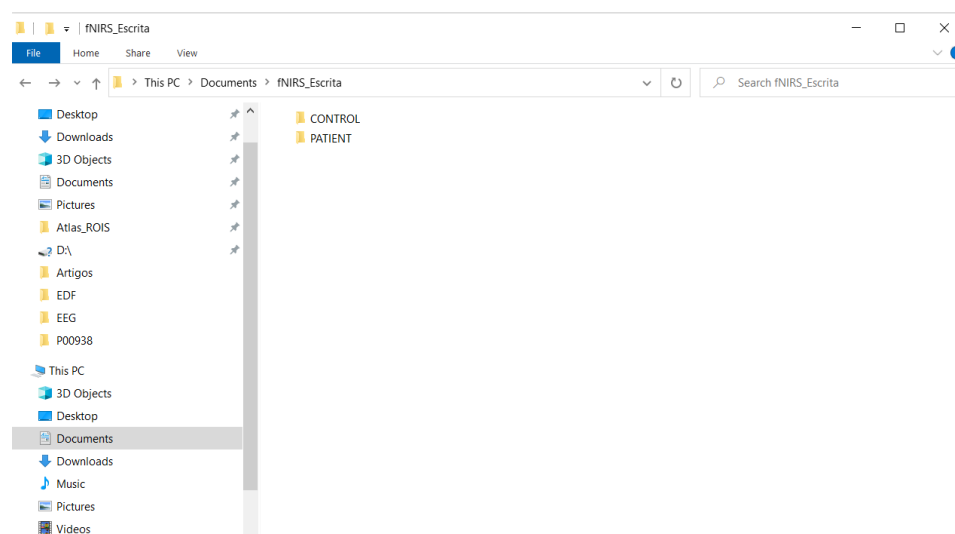


Figura 2. Organização da pasta raiz contendo arquivos fNIRS a serem processados

- ii) dentro da pasta do grupo, haverá as pastas de cada sujeito

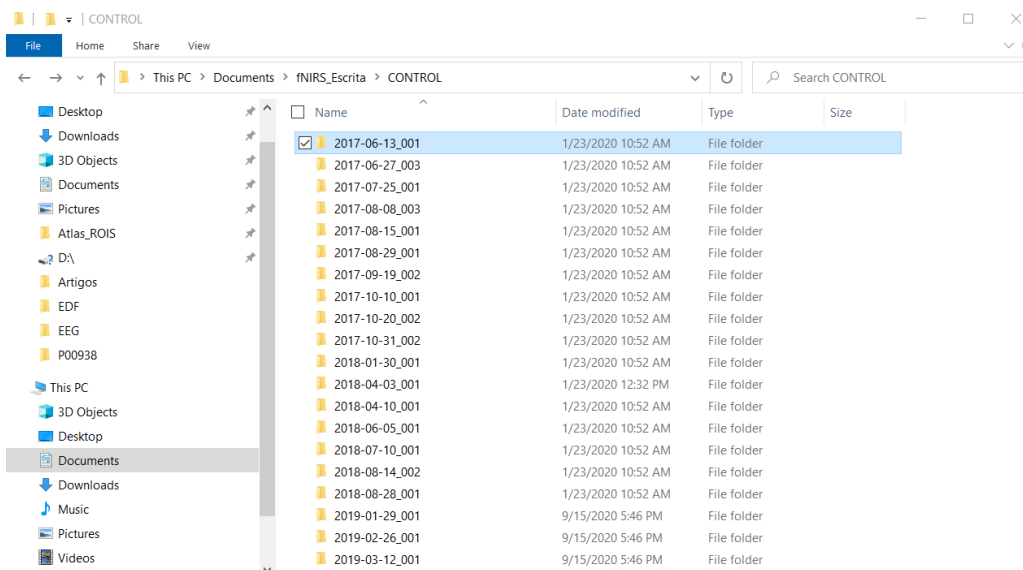


Figura 3. Organização da pasta dos arquivos fNIRS de um dos grupos experimentais

iii) dentro da pasta de cada sujeito haverá diferentes arquivos contendo a série temporal e os parâmetros da aquisição conforme mostrado a seguir:

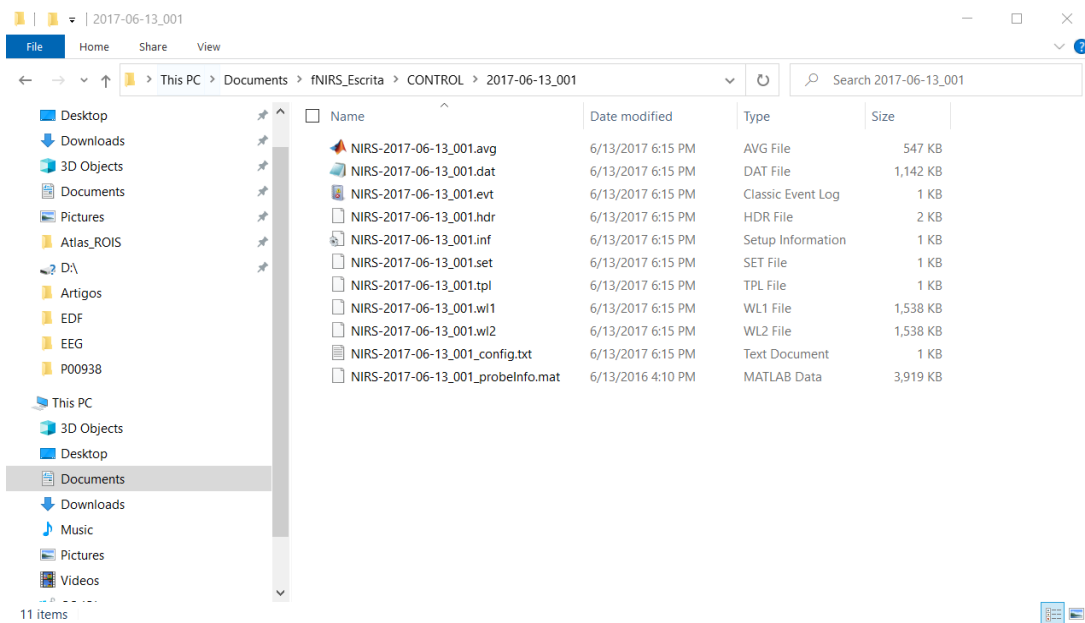


Figura 4. Conteúdo da pasta de arquivos fNIRS a nível individual

b) De forma análoga podemos usar o comando **eeg.io.loadDirectory** para carregar os arquivos de eletroencefalograma (Brain Vision) contendo as extensões .eeg, .vhdr, .vmrk de cada sujeito dentro da subpasta do grupo, conforme mostrado:

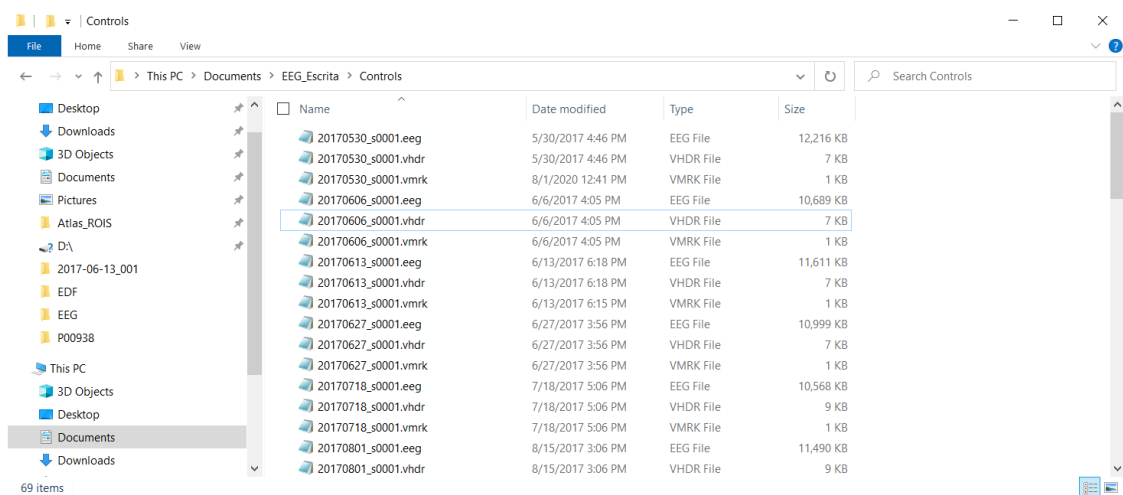


Figura 5. Organização das pastas com os arquivos EEG de um dos grupos

- c) Nesse caso, vamos atribuir no Matlab a célula *raw_nirs* que serão carregados os dados brutos de todos os sujeitos. Onde *path* foi atribuído como o diretório raiz dos arquivos NIRS.

```
raw_nirs= nirs.io.loadDirectory(path,{'group', 'file'});
```

- d) Havendo N sujeitos no diretório raiz, a célula *raw_nirs* conterá uma coluna com N linhas correspondentes a cada sujeito. Se quisermos conferir o diretório o primeiro sujeito, podemos digitar:

```
raw_nirs(1).description
```

Teremos como resposta:

```
'C:\Users\artur\Documents\fNIRS_Escrita\CONTROL\2017-06-13_001\'
```

- e) Para verificar a frequência de amostragem nos dados de uma cabeça no fNIRS ou EEG basta digitar:

```
raw_nirs(1).Fs OU raw_eeg(1).Fs
```

- f) Podemos fazer um downsampling usando o trabalho:

```
j=nirs.modules.Resample;  
j.Fs=250;  
raw_eeg2 = j.run(raw_eeg);
```

- g) Digamos que queremos visualizar os dados brutos desse sujeito, podemos fazê-lo digitando. **Obs:** Se quisermos acessar os dados de outro sujeito basta modificar o número que está entre parênteses.

```
raw_nirs(1).draw
```

Teremos como resposta:

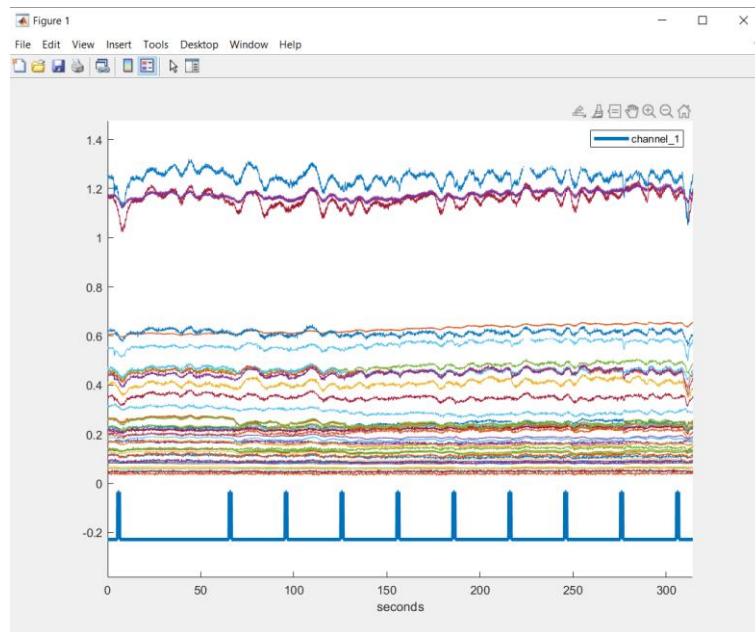


Figura 6. Dados brutos (fNIRS) de um participante com a marcação das condições experimentais

- h) Repare que na imagem anterior é mostrado o *onset* de cada trigger na série temporal com o rótulo *channel_1*. Essa informação é obtida automaticamente do arquivo '.evt'. Agora vamos verificar os dados brutos do EEG do mesmo sujeito carregando usando a função `eeg.io.LoadDirectory('caminho/para/pasta')`

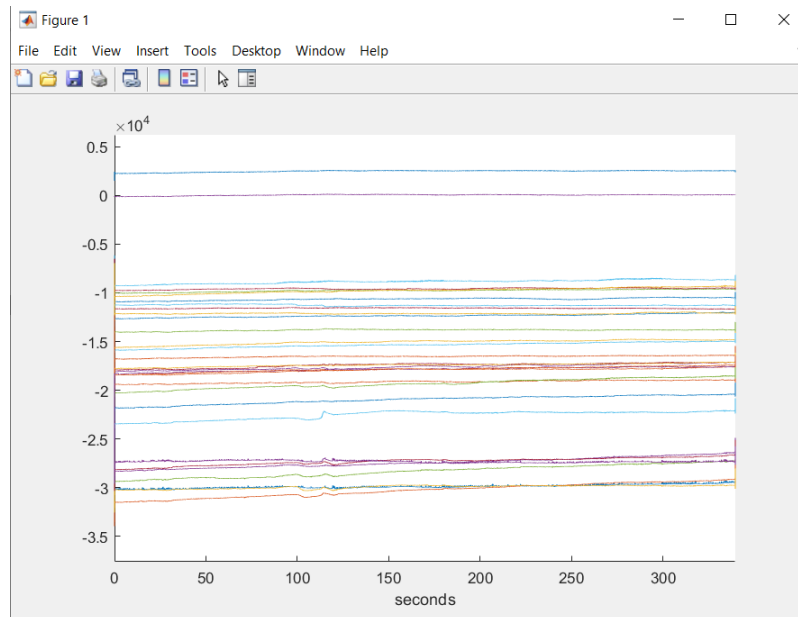


Figura 7. Dados brutos (EEG) de um participante

- i) As informações do *trigger* que apontam o começo e o final de cada estímulo não são carregadas automaticamente através da função **eeg.io.loadDirectory**. Nesse caso, teremos que criar uma função usando informação contida no arquivo `‘.vmrk’` de cada sujeito e modificar a célula *stim* usando **nirs.design.StimulusEvents**.

```

20170613_s0001.vmrk - Notepad
File Edit Format View Help
Brain Vision Data Exchange Marker File, Version 1.0

[Common Infos]
Codepage=UTF-8
DataFile=20170613_s0001_PA.eeg

[Marker Infos]
; Each entry: Mk<Marker number>=<Type>,<Description>,<Position in data points>,
; <Size in data points>, <Channel number (0 = marker is related to all channels)>
; Fields are delimited by commas, some fields might be omitted (empty).
; Commas in type or description text are coded as "\".
Mk1=New Segment,,1,1,0,20170613181015460412
Mk2=Stimulus,S 1,7480,1,0
Mk3=Stimulus,S 1,22481,1,0
Mk4=Stimulus,S 1,29990,1,0
Mk5=Stimulus,S 1,37504,1,0
Mk6=Stimulus,S 1,45017,1,0
Mk7=Stimulus,S 1,52530,1,0
Mk8=Stimulus,S 1,60039,1,0
Mk9=Stimulus,S 1,67553,1,0
Mk10=Stimulus,S 1,75066,1,0
Mk11=Stimulus,S 1,82068,1,0

```

Figura 8. Exemplo de um arquivo .vmrk (EEG) contendo as informações do tempo (em *dataframes*) do início de cada estímulo

- j) Para isso vamos usar a função Import Data no Matlab. Selecione um arquivo '.vmrk', depois use “,” como *Delimiter* e selecione a coluna contendo o valor (*dataframe*) dos *triggers*. Salve a função.

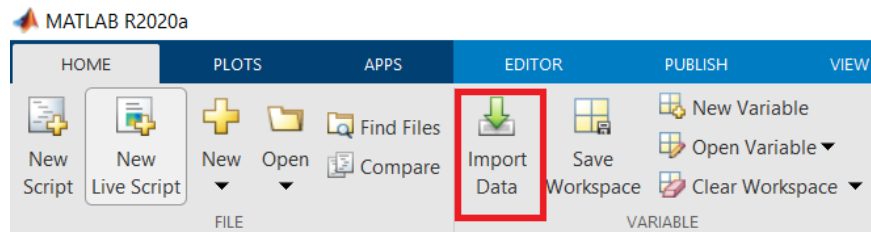


Figura 9. Usando a ferramenta 'Import Data' do Matlab.

- k) Vamos salvar o diretório dos arquivos contendo apenas a extensão '.vmrk' no vetor 'vmrk_file' e então escrever tabelas usando a função **writetable** no formato '.csv', onde o nome do arquivo será o ID de cada sujeito. A função 'importfile_vmrk' foi criada usando a ferramenta 'Import Data' disponível em **Script 1**.

```
eeg_directory= dir ('C:/Users/artur/Documents/EEG_escrita/Controls');  
  
for i=5:3:length(eeg_directory)  
    vmrk_file= A(i).name;  
  
    marker= importfile_vmrk (['C:/Users/artur/Documents/EEG_escrita/Controls'  
    vmrk_file]);  
  
    writetable(marker,['C:/Users/artur/Documents/EEG_escrita/markers/' A(i).name  
    '.csv'])
```

- l) Salvaremos o arquivo na pasta 'markers', lá estarão contidos os arquivos .csv que podem ser lidos pelo Matlab:

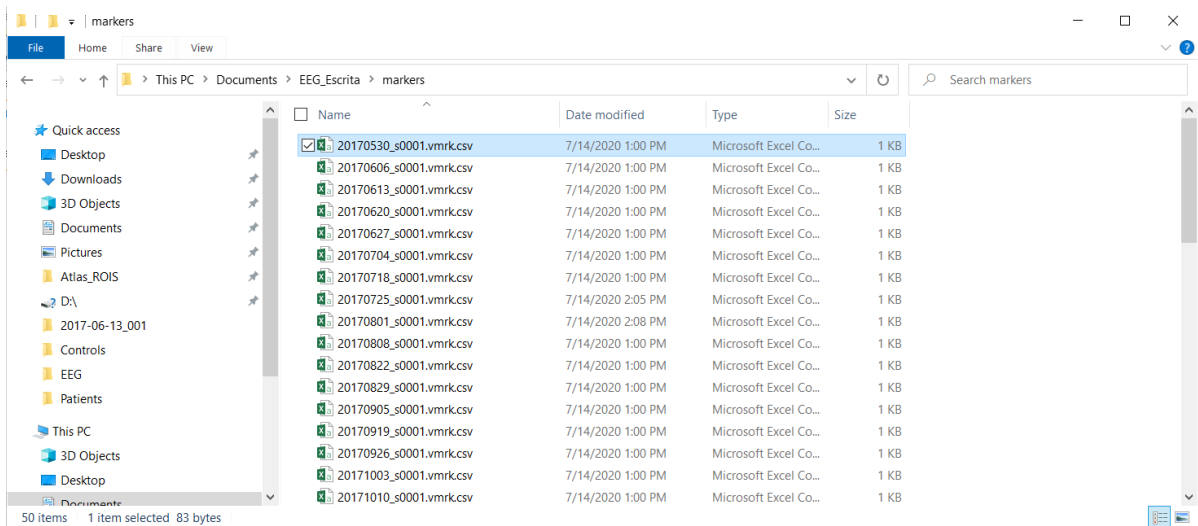


Figura 10. Arquivos contendo informações dos marcadores em formato ‘.csv’

m) Abrindo um arquivo temos:

	A	B	C	D
1	VarName3			
2	1			
3	7480			
4	22481			
5	29990			
6	37504			
7	45017			
8	52530			
9	60039			
10	67553			
11	75066			
12	82068			
13				
14				
15				
16				

Figura 11. Coluna de um arquivo ‘.csv’ contendo o tempo em *dataframes* de cada marcação

n) Agora podemos criar uma função que identifica o final e começo de cada estímulo. Na tarefa de escrita, temos um bloco de 60s de repouso, seguido por 4 blocos de 30s escrita intercalado por intervalos de 30s. Desconsiderando o rótulo ‘VarName3’, o tempo de repouso começa no segundo (2) *marker* e a tarefa no terceiro (3), progredindo de dois em dois até o nono (9).

- o) Podemos visualizar agora como ficou disposto na série temporal do EEG desse sujeito durante a tarefa de escrita.

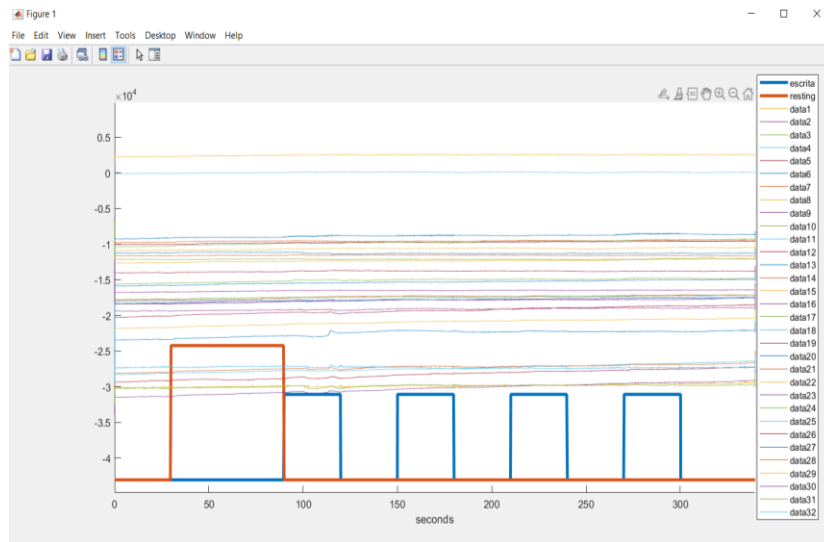


Figura 12. Dados brutos do EEG com marcadores das condições experimentais

- p) De forma análoga, fazemos o mesmo para os dados de fNIRS. Contudo, ao invés de usar o arquivo 'vmk.csv' vamos usar o arquivo '.evt' para carregar os *markers* na célula, atribuindo o tempo de início de cada estímulo na célula **raw.stimulus**. Assim temos:

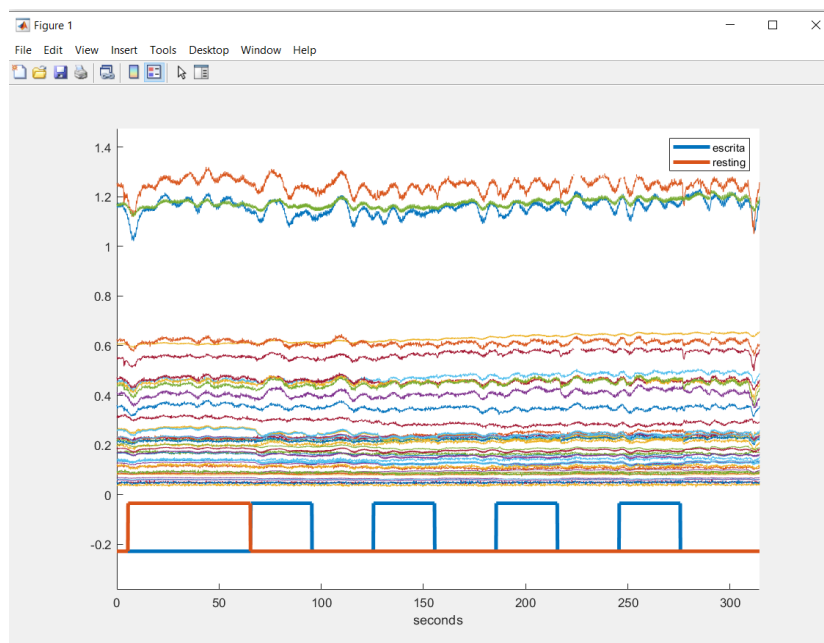


Figura 13. Dados brutos do fNIRS com os marcadores das condições experimentais

- q) Agora podemos verificar se os estímulos estão corretos nos dados do EEG e fNIRS para todos os sujeitos usando a função **raw_eeg.draw** e **raw_fnirs.draw**



Figura 14. Dados brutos (EEG) de todos os participantes com respectivos marcadores

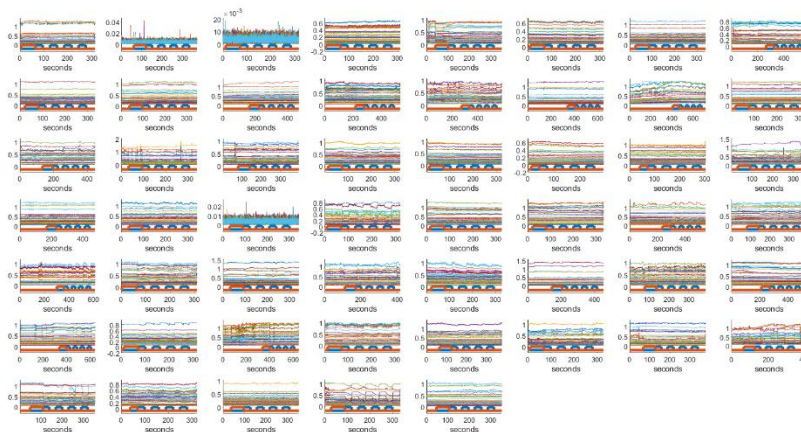


Figura 15. Dados brutos (fNIRS) de todos os participantes com respectivos marcadores

- r) **IMPORTANTE:** Estamos mostrando a condição de *resting-state* no início do paradigma para fins demonstrativos, para o design do modelo linear geral essa condição não deve ser atribuída na célula **raw.stimulus**
- s) Podemos veridicar se a montagem dos optodos utilizada está correta para todos os participantes utilizando a ferrameta **probe.draw** em um laço:

```
for i = 1:length(raw_fnirs)
    figure(i)
    raw_fnirs(i).probe.draw
end
```

t) Obtemos a seguinte saída para todos os sujeitos:

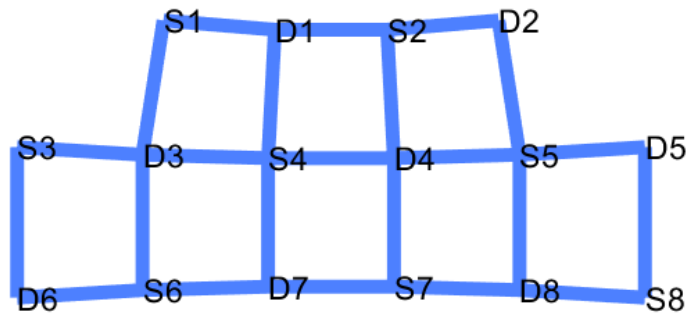


Figura 16. Montagem do fNIRS utilizada para todos os sujeitos (SMA Standard 8x8). Rótulos com 'S' representam fontes e 'D' representam detectores

u) Podemos modificar/verificar o tipo de visualização da montagem utilizando:

```
raw2(1).probe.defaultdrawfcn='?'
```

i) Obtemos as seguintes opções:

```
{'10-20'          } {'10-20 mercator projection map'      }
{'10-20 zoom'     } {'10-20 mercator with restricted view'}
{'10-20 map'      } {'10-20 mercator with underlain image'}
{'10-20 map zoom' } {'10-20 mercator with underlain image'}
{'3D'            } {'3D line drawing '                  }
{'3D mesh'       } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (frontal)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (left)'  } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (right)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (superior)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (top)'   } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (posterior)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (occipital)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (back)'  } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (inferior)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D mesh (bottom)' } {'3D line drawing overlain on mesh'   }
{'3D ball'        } {'3D ball and stick drawing overlai...'}
{'2D'            } {'2D probe layout'                      }
```

Figura 17. Opções de visualização disponíveis para optodos do fNIRS

ii) Se quisermos mudar a visualização para o modelo tridimensional com a vista de cima podemos usar a função para obter a figura 18.

```
Raw_fnirs.probe.defaultdrawfcn='3D Mesh (top)'
```

iii) Usamos a seguinte opção caso queiramos visualizar a montagem sem os pontos fiduciais para obter a figura 19

```
Raw_fnirs.probe= raw_fnirs.probe.SetFiducialsVisibility(false)
```

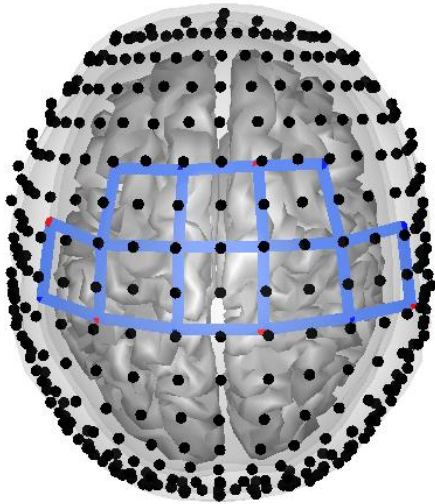


Figura 18. Visão tridimensional da montagem utilizada

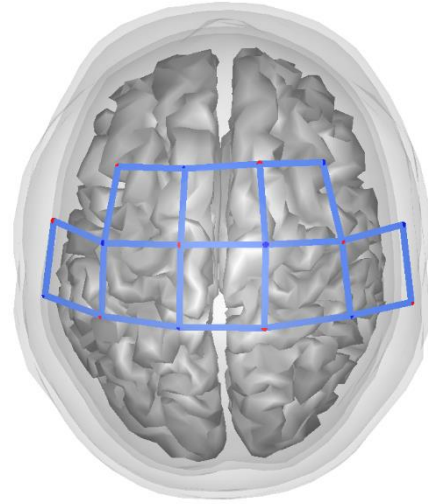


Figura 19. Visão tridimensional da montagem utilizada sem os pontos fiduciais

- iv) De forma análoga podemos verificar a localização dos eletrodos do EEG usando `raw_eeg(1).probe.draw`

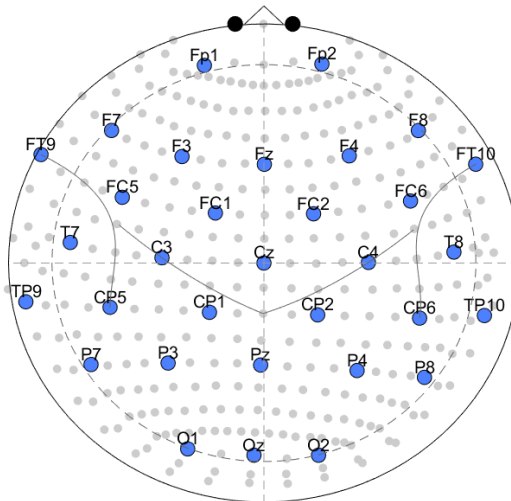


Figura 20. Posição dos 32 eletrodos na presente montagem

- v) Vamos criar uma tabela com os dados demográficos usando a função:

```
tbl = nirs.createDemographicsTable(raw_fnirs)
```

- vi) A tabela gerada contém a primeira linha de rótulos contendo informações de cada participante: *Name*, *age*, *gender*, *contact_information*, *study_type*, *Experiment_history*, *Additional_notes*, *group* e *file*.
- vii) Podemos copiar usando **nirs.util.copytable2clip(tbl)**, colar e editar essa tabela no Excel, adicionando novas informações que podem ser usadas futuramente como regressores no modelo. Nesse caso, vamos adicionar colunas contendo as informações do número de letras que cada participante escreveu na tarefa da escrita ou número de batidas de dedos na tarefa de oposição de dígitos. Além disso, vamos inserir os anos de doença de cada paciente. Vamos usar duas tabelas com o nome 'VolunteerDemo_writing.xls' e 'VolunteerDemo_finger' para os dados de escrita e oposição de dígitos, respectivamente.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Name	Age	Gender	Contact_Information	letters	Disease_years	Additional_notes	group	file	
2	C01750	45	1		363	0	escrita	CONTROL	2018-03-27_002	
3	C01789	37	1		352	0	escrita	CONTROL	2019-03-19_002	
4	C01781	38	0		312	0	escrita	CONTROL	2019-01-29_002	
5	P00888	31	0		310	2	escrita	PATIENT	2019-01-22_006	
6	C01771	50	0		288	0	escrita	CONTROL	2018-08-28_001	
7	P00860	35	0		283	4	escrita	PATIENT	2018-04-17_001	
8	C01765	35	0		275	0	escrita	CONTROL	2018-08-14_002	
9	C01752	24	1		252	0	escrita	CONTROL	2018-04-03_001	
10	C01753	19	0		252	0	escrita	CONTROL	2018-04-10_001	
11	C01786	37	1		240	0	escrita	CONTROL	2019-03-12_001	
12	C01710	57	0		238	0	escrita	CONTROL	2017-05-30_003	
13	C01713	40	0		232	0	escrita	CONTROL	2017-06-13_001	
14	P00797	37	1		226	6	escrita	PATIENT	2017-09-12_003	
15	C01721	33	1		224	0	escrita	CONTROL	2017-08-15_001	
16	C01746	58	1		222	0	escrita	CONTROL	2018-01-30_001	
17	P00849	55	0		221	10	escrita	PATIENT	2018-03-20_001	
18	P00887	52	0		221	35	escrita	PATIENT	2019-01-15_004	
19	C01739	52	0		218	0	escrita	CONTROL	2017-10-20_002	
20	P00836	38	1		212	14	escrita	PATIENT	2018-02-20_002	
21	P00846	56	0		208	9	escrita	PATIENT	2018-03-13_001	
22	C01785	38	1		200	0	escrita	CONTROL	2019-02-26_001	
23	P00865	59	0		200	10	escrita	PATIENT	2018-04-24_001	
24	P00811	50	0		191	2	escrita	PATIENT	2017-10-03_001	
25	P00884	43	1		174	19	escrita	PATIENT	2018-12-11_003	
26	P00804	51	0		172	27	escrita	PATIENT	2017-09-26_001	
27	C01725	54	1		168	0	escrita	CONTROL	2017-08-29_001	

Figura 21. Tabela demográfica dos dados da tarefa escrita 'VolunteerDemo_writing.xls'

- viii) Feito isso, podemos conectar a nova tabela a tabela antiga usando a variável 'file' que está presente em ambas para parear as duas tabelas.

```
job=nirs.modules.AddDemographics;
```

```
demotbl=readtable('VolunteerDemo_writing.xls');
job.demoTable=demotbl;
job.varToMatch = 'file';
raw_task1=job.run(raw_task);
```

6) Processamento dos dados da fNIRS

- a) Vamos começar o pré-processamento usando a seguinte função que modifica os canais saturados, para isso usamos:

```
job = nirs.modules.FixSatChans();
raw_fnirs2=job.run(raw_fnirs);
```

- b) Em alguns casos, como para análise de conectividade com fNIRS, recomenda-se usar um filtro PCA para remoção dos componentes principais do sinal que podem levar a correlações espúrias. Assim, podemos usar a função:

```
job=nirs.modules.TDDR;
job.usePCA=true;
raw_fnirs3=job.run(raw_fnirs2);
```

- c) Uma vez que já identificamos o início e final de cada estímulo através da inserção da informação em *stimulus.onset* na células *raw_fnirs.stimulus*, podemos então remover o início e final da série temporal que contém dados óticos que não são do nosso interesse. Aqui removeremos os 30 segundos antes do primeiro *trigger* e depois do último *trigger*:

```
job=nirs.modules.TrimBaseline( );
job.preBaseline=30;
job.postBaseline=30;
raw_task=job.run(raw_fnirs3)
```

- d) Vamos agora converter os dados óticos e dados hemodinâmicos usando a equação de Beer-Lambert modificada:

```
job=nirs.modules.FixNaNs();
job=nirs.modules.OpticalDensity(job);
job=nirs.modules.BeerLambertLaw(job);
hb_huppert=job.run(raw_task);
```

- e) A funções acima faz o cálculo do mesmo *Differential Pathlength Factor (DPF)* para todos os sujeitos. Usaremos uma função desenvolvida por Zimeo

Moraes para o cálculo de DPF que utiliza a tabela demográfica para extrair a idade de cada sujeito. As funções necessárias estão disponíveis em **Script 4** e **Script 5**.

```
DPF = DPF_calc(raw_task);  
hb = NIRxmBLL (raw_task, hb_huppert, DPF);
```

OBS: Para rodar ambas as funções corretamente, as series temporais não podem ter sido cortadas nem passados pelo *downsampling*

f) Agora vamos rodar o GLM para cada sujeito

```
job=nirs.modules.GLM;  
SubjStats=job.run(hb)
```

g) Na etapa acima, o script utiliza a função de pre-whitening baseado no modelo autoregressivo AR-IRLS, caso queira modificar para o modelo SPM por exemplo, é possível adicionar um job e modificar a variável obj.type, as opções disponíveis são:

```
{ 'OLS', 'NIRS-SPM', 'AR-IRLS', 'MV-GLM', 'Nonlinear' }  
job=nirs.modules.GLM.obj.type= { 'NIRS-SPM' }
```

h) Agora criaremos os contrastes da condição de interesse usando o modelo de efeito misto, nesse caso vamos usar a tarefa de escrita.

```
job=nirs.modules.MixedEffects;  
disp(nirs.createDemographicsTable(SubjStats))  
job.formula='beta ~ -1 + group:cond + (1|file)';  
job.dummyCoding = 'full';  
job.include_diagnostics=true;  
GroupStats_nirs=job.run(SubjStats);  
GroupStats_nirs.conditions
```

i) Nesse caso, estamos fazendo a estatística por grupo e em cada condição experimental. Se quisermos adicionar covariáveis para verificar e controlar o efeito da idade, anos de doença ou outro desfecho que foi adicionado na tabela, devemos adicionar na fórmula jacobiana:

```
job.formula = 'beta ~ -1 + group:cond +Age+ Gender  
+letters+ Disease_years+(1|file) ';
```

- j) Quando usamos o comando `GroupStats_nirs.conditions` recebemos os contrastes envolvidos na análise:

```
{ 'Age'           }  
  
{ 'Gender'        }  
  
{ 'escrita:group_CONTROL' }  
  
{ 'escrita:group_PATIENT' }  
  
{ 'letters'       }  
  
{ 'years'         }
```

- k) Podemos prosseguir para análise de grupo. Perceba que temos seis contrastes de interesse que aparecem na ordem acima. Agora vamos fazer os testes-t para realizar os contrastes. Para isso, vamos criar uma matriz de zeros com uns na diagonal principal com o comando `eye`, entrando como argumento, a quantidade de contrastes de interesse, como a seguir:

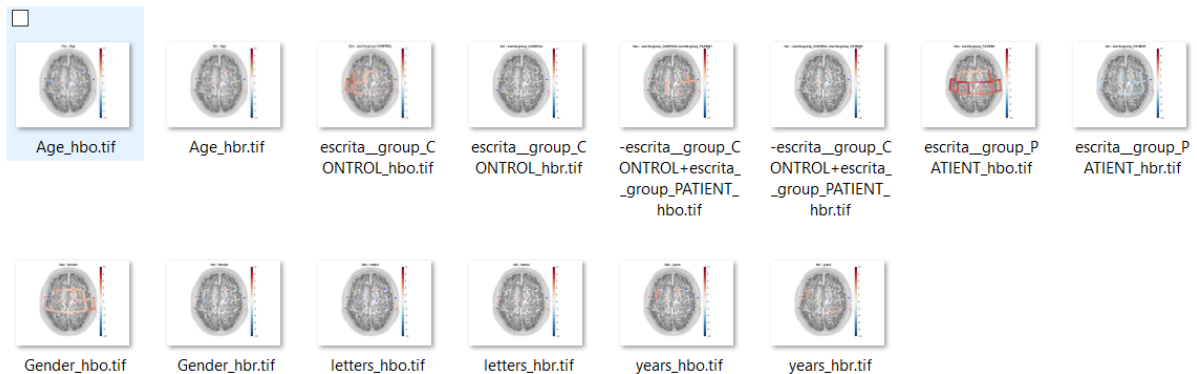
```
c = [eye(6);  
     0 0 -1 1 0 0];
```

- l) Nesse caso, como queremos comparar controles e pacientes para a condição escrita, e eles estão nas posições três e quatro em `GroupStats_nirs.conditions`, respectivamente. Assim, adicionaremos a linha `[0 0 -1 1 0 0]`, como mostrado acima para verificarmos quais canais mostraram maior variação hemodinâmica dos pacientes em relação aos controles. Se usarmos `0 0 1 -1 0 0`, a resposta deve ser a matematicamente equivalente, mas ou sinal investido no mapa de cores. Vamos fazer o teste-t e salvar os dados na pasta folder que devemos declarar:

```
folder = 'C:/caminho/para/salvar/meus/resultados';  
ContrastStats = GroupStats_nirs.ttest(c);  
ContrastStats.printAll('tstat', [-10 10], 'q < 0.05',  
folder, 'tif')
```

- m) Com o comando `.printAll`, salvamos as imagens plotadas na pasta desejada. Definimos a escala do mapa Z entre -10 e 10, porém pode-se deixar o valor entre colchetes vazio, caso queria que seja feito escala automática de acordo com o tamanho do efeito. Além disso, devemos definir o limiar estatístico que

os mapas serão mostrados, nesse caso usaremos o valor corrigido pela taxa de falso positivos $q < 0.05$. Assim obtemos os mapas para os contrastes:



- n) Para exemplificar como trabalhar com o modelo misto com múltiplas condições experimentais, vamos ver o *output* GroupStats_eeg.conditions para os dados da tarefa de oposição de dígitos.
- o) Aqui temos 18 saídas, para as 3 condições da tarefa (mão direita, esquerda e juntas), nas 3 respectivas bandas beta, mu e gama para os 2 grupos, pacientes e controles (3x3x2). Sendo assim, vamos fazer a matriz de contrastes comparando cada condição entre os grupos na respectiva potência de banda. Aqui usamos uma matriz identidade para verificar os contrastes de cada condição, concatenada aos contrastes de comparação entre grupos:

```
C = [eye (18);
     -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0;
     0 -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0;
     0 0 -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0;
     0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0;
     0 0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0;
     0 0 0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1 0 0 0 0 0 0;
     0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1;
     0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1;
     0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 -1 0 0 1 0 0;];
```

- p) De forma análoga, fazemos a comparação de grupos para os dados do EEG e plotagem dos mapas usando:

```
ContrastStats_eeg = GroupStats.ttest(c);
ContrastStats_eeg.printAll('tstat', [-5 5], 'q<0.05',
folder, 'tiff');
```

- q) Os códigos e funções usados para a presente análise estão disponíveis no Github:

https://github.com/arturjpaulo/fnirs_eeg