JORGE SHIRO INAMORI TAKASHIMA

Estudo eletroencefalográfico do planejamento motor

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Koichi Sameshima

São Paulo

2017

JORGE SHIRO INAMORI TAKASHIMA

Estudo eletroencefalográfico do planejamento motor

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Koichi Sameshima

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Takashima, Jorge Shiro Inamori

Estudo eletroencefalográfico do planejamento motor / Jorge Shiro Inamori
Takashima. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Koichi Sameshima.

Descritores: 1.Eletroencefalografia 2.Potencial evocado motor
3.Bereitschaftspotential 4.Córtex motor 5.Autonomia pessoal 6.Atividade motora
7.Transtorno obsessivo-compulsivo

USP/FM/DBD-078/17

Nome: Takashima, Jorge Shiro Inamori

Título: Estudo eletroencefalográfico do planejamento motor

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Aprovado em: 23 de junho de 2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. Koichi Sameshima

Instituição: FMUSP - Instituto de Radiologia

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. Francisco José Fraga

Instituição: Universidade Federal do ABC

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. João Ricardo Sato

Instituição: Universidade Federal do ABC

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. André Manscioli Cravo

Instituição: Universidade Federal do ABC

Julgamento: aprovado

Prof. Dr. Abner Cardoso Rodrigues Neto

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

Julgamento: aprovado

Sumário

1 Introdução geral.....	8
2 Estudo 1: Efeito da vontade sobre o <i>Bereitschaftspotential</i>	12
2.1 Introdução.....	12
2.2 Metodologia.....	14
2.2.1 Participantes e ambiente experimental.....	14
2.2.2 Estímulos e tarefas.....	14
2.2.2.1 Experimento 1 – condição <i>automática</i>	14
2.2.2.2 Experimento 2 – condição <i>volitiva</i>	16
2.2.3 Registro e pré-processamento dos sinais eletrofisiológicos.....	17
2.2.4 Análise dos dados.....	18
2.3 Resultados.....	20
2.4 Discussão.....	23
2.4.1 Influência da vontade sobre o <i>Bereitschaftspotential</i>	23
2.4.2 A tarefa de imaginação e os potenciais premotores.....	25
2.5 Conclusão.....	26
3 Estudo 2: Efeito do livre arbítrio sobre o <i>Bereitschaftspotential</i>	27
3.1 Introdução.....	27
3.2 Experimento 1.....	29
3.2.1 Metodologia.....	29
3.2.1.1 Participantes e ambiente experimental.....	29
3.2.1.2 Estímulos e tarefas.....	29
3.2.1.2.1 Condição <i>determinada</i>	30
3.2.1.2.2 Condição livre.....	31
3.2.1.3 Registro e pré-processamento dos sinais eletrofisiológicos.....	33
3.2.1.4 Análise de dados.....	34
3.2.2 Resultados.....	35
3.2.2.1 Desempenho comportamental.....	35
3.2.2.2 Análise do <i>Bereitschaftspotential</i>	35
3.2.3 Discussão.....	39
3.3 Experimento 2.....	41
3.3.1 Metodologia.....	41
3.3.2 Resultados.....	42
3.3.2.1 Desempenho comportamental.....	42
3.3.2.2 Análise do <i>Bereitschaftspotential</i>	43
3.3.3 Discussão.....	46
3.4 Conclusão.....	47
4 Estudo 3: Efeito da vontade sobre o preparo motor em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo.....	48
4.1 Introdução.....	48
4.2 Metodologia.....	50
4.2.1 Participantes.....	50
4.2.2 Ambiente experimental.....	51
4.2.3 Estímulos e tarefas.....	51
4.2.3.1 Experimento 1 - Condição automática.....	51
4.2.3.2 Experimento 2 - Condição volitiva.....	52
4.2.4 Registro e pré-processamento dos sinais eletrofisiológicos.....	53

4.2.5 Análise de dados.....	54
4.3 Resultados.....	55
4.4 Discussão.....	58
5 Conclusão.....	60
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
Anexo B: Questionário Y-BOCS.....	73
Referências.....	79

Resumo

Takashima, J. S. I. (2017). Estudo eletroencefalográfico do planejamento motor (Tese de Doutorado). Instituto de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A execução de movimentos voluntários é precedida por processos preparatórios que manifestam-se eletrofisiologicamente como um potencial elétrico lento denominado *Bereitschaftspotential*. As investigações sobre o significado fisiológico desses potenciais mostram-se muitas vezes inconclusivas devido à dificuldade de isolamento dos fatores ambientais e endógenos que os influenciam. Dentre essas variáveis, a expressão consciente do ato motor tem sido negligenciada por grande parte dos pesquisadores. O presente trabalho consiste em uma série de estudos eletrofisiológicos que visam demonstrar a influência do controle consciente sobre os processos preparatórios motores. Parte-se do desenvolvimento de protocolos comportamentais que modulam o envolvimento consciente sobre processos motores. Desse modo, verificamos que grande parte do *Bereitschaftspotential* comumente observado durante a geração de movimentos espontâneos estão associados com a escolha deliberada de agir. Em seguida, são investigadas como a variável em questão pode afetar os processos relacionados com a livre escolha de movimentos. Nossos resultados indicam que processos relacionados ao controle consciente afetam nitidamente a expressão de livre escolha sobre os potenciais preparatórios motores. Por fim, nós demonstramos como a influência do controle consciente nos processos motores pode estar afetada em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo.

Palavras-chave: Eletroencefalografia; Planejamento motor; *Bereitschaftspotential*; Potencial de preparo motor; Arbítrio; Movimento voluntário; Transtorno obsessivo-compulsivo.

Abstract

Takashima, J. S. I. (2017). Title: Electroencephalographic study of motor planning (Tese de Doutorado). Instituto de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The execution of voluntary movements is preceded by preparatory processes that electrophysiologically are manifested as a slow electric potential called *Bereitschaftspotential*. Investigations on the physiological significance of these potentials are often inconclusive due to the difficulty of isolating the environmental or endogenous factors that influence them. Among these factors, the conscious expression of the motor act has been neglected by most researchers. The present work consists of a series of electrophysiological studies aimed at demonstrating the influence of conscious control on preparatory motor processes. Firstly, behavioral protocols that modulate the conscious involvement in motor control are proposed. Using these methods, we found that great part of the *Bereitschaftspotential* commonly observed during the generation of spontaneous movements is associated with the deliberate choice to act. Next, we investigated how this factor variable affects the processes related to the free mode of movement selection. Our results indicate that processes related to conscious control clearly affect the manifestations of free choice in preparatory motor potentials. Finally, we here demonstrated how the influence of conscious control on the motor processes can be affected in the obsessive-compulsive disorder.

Key words: Electroencephalography; Motor planning; Bereitschaftspotential; Readiness potential; Will; Voluntary movement; Obsessive-compulsive disorder.

1 Introdução geral

Até mesmo os mais simples dos nossos movimentos voluntários são precedidos por exuberantes atividades cerebrais cujos significados fisiológicos permanecem desconhecidos. Em estudos de potenciais relacionados a eventos (PRE), parte desses fenômenos manifesta-se como um potencial negativo lento que se inicia cerca de até 2 segundos antes do início de um movimento voluntário, o denominado *Bereitschaftspotential* ou potencial de preparo motor (Kornhuber e Deecke 1965). De acordo com registros intracranianos, as principais fontes geradoras desse potencial compreendem o córtex motor primário e o complexo motor suplementar (CMS, termo que reúne as áreas pré-motora suplementar e motora suplementar) (Ikeda et al. 1992; Rektor et al. 1994, 1998; Yazawa et al. 2000).

Admite-se amplamente que o *Bereitschaftspotential* compreende pelo menos dois subcomponentes, como esquematizado na Figura 1: o *Bereitschaftspotential* precoce que em traçados de PRE corresponde à rampa negativa inicial distribuída difusamente nas proximidades do vértex; e o *Bereitschaftspotential* tardio, ou NS' (de *negative slope*), que surge como um declive mais acentuado a aproximadamente 500 ms antes do início do movimento em topografias centrais medial e contralateral ao ato motor (Shibasaki et al. 1980). Um dos maiores desafios encontrados durante as investigações sobre o *Bereitschaftspotential* correspondem à dificuldade de isolar as variáveis dependentes que o influenciam. Por exemplo, modulações do potencial associadas a um movimento mais intenso poderiam também ser explicadas tanto por variáveis motoras – como força muscular, amplitude de movimento, demanda de controle e número de fibras musculares recrutadas –, quanto cognitivas – como atenção, motivação e expectativa temporal, associadas ao ato.

Figura 1: Esquema do *Bereitschaftspotential* e seus subcomponentes

Apesar dessas dificuldades, os resultados da análise conjunta de múltiplos estudos indicam uma divisão funcional grosseira entre subcomponentes do *Bereitschaftspotential*. Como observado por Shibasaki e Harllett (2006), a porção tardia e lateralizada do potencial mostra-se sensível a variáveis mais diretamente associadas ao movimento (Benecke et al. 1985; Simonetta et al. 1991; Kitamura et al. 1993a, 1993b) e, portanto, estaria mais relacionada com processos de programação motora propriamente dita. Já o subcomponente precoce estaria mais associado a componentes cognitivos do preparo motor, como seleção de respostas, motivação, expectativa temporal e intenção de agir (McAdam e Seales 1969; Praamstra et al. 1995; Bortoletto et al. 2011; Baker et al. 2012).

Usualmente, os estudos experimentais sobre o *Bereitschaftspotential* empregam tarefas comportamentais baseadas no chamado protocolo de “movimento a ritmo próprio”, durante o qual indivíduos são solicitados a executar determinados movimentos sob o comando de suas próprias vontades. Em relação a esse protocolo, nota-se que apesar de o envolvimento da consciência na produção dos “movimento a ritmo próprio” ser abordado em

vários estudos (Libet et al. 1983; Haggard e Eimer 1999; Matsushashi e Hallett 2008), o seu controle é de modo geral desprezado.

O sistema motor voluntário é composto por mecanismos de controle organizados em diferentes níveis de complexidade. O modo de controle mais simples, o automático, prevalece quando as relações entre demandas contextuais e ações motoras são estabelecidas de maneira habitual, em conformidade com regras inatas ou condicionadas (Isoda e Hikosaka 2011). Por outro lado, quando essas relações mostram-se inabituais, conflitantes ou relativamente complexas (Nachev et al. 2008), o controle motor deve assumir modos supervisionados, capazes de integrar os processos motores com diversas funções cognitivas (Nachev et al. 2005; Isoda e Hikosaka 2007, 2008).

O controle motor consciente certamente enquadra-se em um modo supervisionado de controle e, provavelmente, o de mais elevada complexidade (Tononi e Edelman 1998). Sob essa perspectiva, o envolvimento da consciência na produção de “movimentos a ritmo próprio” durante ensaios experimentais pode representar uma importante fator de confusão, intermediando interações entre processos premotores e diversas funções cognitivas.

Diante desses fatos, a presente série de estudos tem como objetivo investigar a influência da experiência consciente de controle de ações sobre os processos preparatórios motores envolvidos na gênese do *Bereitschaftspotential*. Para este fim, desenvolveu-se protocolos experimentais para modular o envolvimento da consciência sobre os fenômenos motores sondados. A estratégia principal utilizada foi de ocupar os processos envolvidos no controle consciente de ações com tarefas distratoras relacionadas a ações puramente mentais.

Os protocolos gerados foram empregados em três estudos: no primeiro, observou-se o *Bereitschaftspotential* associado a movimentos voluntários espontâneos simples; no segundo, estudou-se a influência do modo de seleção de respostas sobre o *Bereitschaftspotential*; e, por último, comparou-se o *Bereitschaftspotential* entre pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo e controles. Para uma interpretação dos achados com base na literatura

existente, todos os estudos apresentaram um segundo experimento, em que os potenciais de preparo motor foram obtidos a partir de movimentos executados conforme o protocolo tradicional de “movimentos a ritmo próprio”.

2 Estudo 1: Efeito da vontade sobre o *Bereitschaftspotential*

2.1 Introdução

O movimento voluntário espontâneo representa o principal modelo comportamental empregado em estudos fisiológicos sobre planejamento motor. Movimentos voluntários denotam atividades musculares sujeitas ao controle motor consciente. Esta definição inclui movimentos que, embora executados com pouca ou nenhuma representação consciente, podem ser deliberadamente inibidos ou alterados em seu curso. Admite-se que um movimento voluntário é espontâneo quando o seu início não é premeditado (deliberadamente planejado), nem diretamente determinado por regras ou estímulos ambientais. Em experimentos com humanos, movimentos voluntários espontâneos têm sido reproduzidos por meio de variações do protocolo de “movimento a ritmo próprio”, nas quais indivíduos executam determinadas ações motoras em intervalos irregulares governados pelo ímpeto de suas próprias vontades (Shibasaki et al. 1980; Libet et al. 1983; Rektor et al. 1994).

O desenvolvimento do protocolo de “movimento a ritmo próprio” deu-se concomitantemente com a descoberta do *Bereitschaftspotencial*, ou potencial de preparo motor, um potencial eletroencefalográfico negativo que precede o início de movimentos voluntários em até 2 segundos (Kornhuber e Deecke 1965). Apesar do grande número de investigações sobre esse potencial, seu significado fisiológico permanece obscuro. Grande parte da dificuldade na interpretação desses estudos pode ser atribuída à experiência consciente intrinsecamente associada à geração dos movimentos a ritmo próprio (Libet et al. 1983; Haggard e Eimer 1999; Matsushashi e Hallett 2008). Em virtude de seu caráter integrativo (James 1913; Tononi e Edelman 1998), a consciência pode intermediar influências mútuas entre processos preparatórios motores e

diversos fatores cognitivos, tais como atenção, motivação e hesitação.

A experiência consciente do controle de nossas ações pode ser entendida como a manifestação da vontade de agir de determinada maneira ou em determinado instante. Baseado na perspectiva de William James (James 1913; Frith et al. 1991; Doyle 2010), vontade (ou arbítrio) denota uma experiência consciente de escolha, logo, diz-se que um movimento resulta da vontade quando ele é deliberadamente selecionado dentre planos motores alternativos. Nota-se que a vontade pode expressar-se em diferentes níveis durante a gênese de movimentos voluntários. Por exemplo, considere um indivíduo entretido com um livro de fotos. Após uma página ser satisfatoriamente contemplada, a ação de virá-la ocorre espontaneamente com a mínima expressão de vontade, isto é, sem que a escolha entre mover-se ou não assuma uma representação consciente relevante. Em contraste, suponha que um indivíduo receba a instrução de virar as páginas do livro mecanicamente após intervalos indeterminados, ignorando o conteúdo delas. Neste caso, a vontade encontra-se evidentemente manifestada na iniciação do movimento espontâneo.

Considerando estes fatos, o presente estudo visa investigar o efeito da "vontade de agir" nos potenciais de prontidão associados à geração espontânea de movimentos. No primeiro experimento (Experimento 1, denominado condição *automática*), geramos uma situação na qual movimentos simples seriam executados com mínima expressão de vontade. Explicitamente, um botão era pressionado ao término de uma tarefa simples de imaginação baseada em figuras de animais. Para controle de possíveis respostas afetivas induzida pelos animais, as imagens foram selecionadas conforme duas categorias: animais ameaçadores (condição *automática com ameaça*) e animais não ameaçadores (condição *automática neutra*). Em um segundo experimento (Experimento 2, ou condição *volitiva*), o mesmo botão deveria ser acionado conforme as instruções básicas do paradigma de "movimento a ritmo próprio".

Com base na comparação dos potenciais preparatórios motores obtidos nas condições *automática* e *volitiva*, o presente estudo visa investigar a

influência da manifestação da “vontade de agir” sobre o *Bereitschaftspotential*. De uma perspectiva metodológica, o estudo propõe um protocolo experimental para a obtenção de potenciais preparatórios motores sob menor envolvimento consciente e, portanto, menos influenciados por processos cognitivos não motores. Secundariamente, o trabalho verifica se o estado afetivo provocado por imagens ameaçadoras tem influência nos processos preparatórios associados a movimentos voluntários simples.

2.2 Metodologia

2.2.1 Participantes e ambiente experimental

Participaram do experimento 14 voluntários saudáveis (7 homens; $25,3 \pm 8,0$ anos, média $\pm$ desvio padrão; 12 destros de acordo com auto-relato) após lerem e ratificarem por escrito o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Durante o experimento, cada participante permaneceu sentado em uma sala escura e silenciosa, com a cabeça apoiada sobre um suporte de queixo localizado a aproximadamente 60 cm de um monitor LCD (22 polegadas, 60 Hz). As respostas (pressionamento de botões) foram coletadas com uma caixa de resposta comercial Cedrus^R RB-530. Os estímulos visuais foram gerados com o uso do Psychtoolbox versão 3 (Brainard 1997) para GNU Octave v3.8.1. O sinal de EEG foi registrado com o sistema actiCHamp da BrainVision^R com 64 eléctrodos.

2.2.2 Estímulos e tarefas

2.2.2.1 Experimento 1 – condição automática

Um ponto de fixação preto (disco com raio $0,2^\circ$) era apresentado no centro de uma tela cinza até que um botão de resposta fosse pressionado. Em

seguida, o ponto de fixação mudava de cor sequencialmente para amarelo e vermelho (permanecendo por 500 ms em cada cor) sendo então coberto por uma foto de um animal (70,4 cm² de área). Imediatamente após a apresentação, a imagem desaparecia gradualmente (por 1667 ms) de tal modo que o ponto de fixação preto tornava-se visível e permanecia na tela até que um botão fosse acionado novamente. O esquema do experimento encontra-se ilustrado na Figura 2. Cada imagem era repetida por cinco tentativas consecutivas e, em seguida, uma tela anunciando "próxima imagem" era exibida durante um intervalo aleatório de um a dois segundos antes do próximo ensaio.

O experimento constituía-se de duas condições: a *automática neutra*, na qual as imagens apresentadas eram vinte imagens de animais não ameaçadores (por exemplo, gato, filhote, coelho, ovelha, vaca, galinha, peixe dourado, todos em repouso); e a *automática com ameaça*, constituída por vinte fotos de animais ameaçadores (serpente venenosa, aranha e lagarto, lobo, tubarão, cão, a maioria em posição ameaçadora). Alguns exemplos das fotos são apresentados nas laterais da Figura 2. As duas condições eram realizadas em blocos distintos (100 ensaios em cada bloco) e a ordem dos blocos era contrabalançada entre os participantes.

Os participantes eram solicitados a:

- a) manter o olhar sob o ponto de fixação;
- b) repousar o dedo indicador da mão direita sobre um botão da caixa de respostas durante todo o experimento;
- c) pressionar o botão;
- d) olhar atentamente a imagem durante sua breve apresentação;
- e) depois do desaparecimento da figura, mantendo o olhar no ponto de fixação, imaginar o animal apresentado;
- f) após o exercício de imaginação ter sido "suficientemente" executado, seguir para o próximo ensaio pressionando o botão de resposta com o dedo indicador da mão direita.

Vale ressaltar que os participantes foram instruídos de que a tarefa mais importante do experimento era a da imaginação, e que o botão só deveria ser

pressionado após o julgamento subjetivo de que a tarefa havia sido cumprida adequadamente. Nenhuma instrução explícita sobre quando o botão deveria ser pressionado foi fornecida. Antes do experimento, os participantes realizaram um conjunto de 20 ensaios de treino.

Figura 2-Esquema da sequência de eventos do experimento

2.2.2.2 Experimento 2 – condição volitiva

A sequência de estímulos do Experimento 2 era quase idêntica à do Experimento 1, exceto pelo fato de que nenhuma imagem era apresentada. Como no primeiro experimento, após o acionamento do botão, o ponto de fixação mudava de cor de preto para amarelo e de amarelo para vermelho. Então, ao invés da apresentação da imagem, o ponto de fixação ficava azul e, gradualmente, voltava à cor preta em 1667 ms. O experimento constituiu-se de um único bloco de 100 ensaios.

Em vez da tarefa de imaginação, os participantes foram instruídos a olhar para o ponto de fixação preto e pressionar o botão assim que se

sentissem impelidos a fazê-lo, tentando ser "o mais espontâneo quanto possível". Além disso, após o ponto de fixação ficar completamente preto, os participantes não deveriam pressionar o botão em um intervalo de pelo menos 2 segundos, período em que a realização de qualquer forma de contagem para estimar o tempo era proibido. É importante salientar que a atenção ao ato motor inerente ao experimento atual não deveria expressar-se também no Experimento 1, portanto, os Experimentos 1 e 2 foram realizados necessariamente nesta ordem.

2.2.3 Registro e pré-processamento dos sinais eletrofisiológicos

As impedâncias dos eletrodos foram mantidas abaixo de 20 k Ω e o registro foi realizado em modo CD (corrente direta) a uma frequência de 1000 Hz de aquisição. Os eletrodos de EEG obedeceram o posicionamento do sistema 10-10. Os eletrodos de eletromiografia (EMG) foram colocados sobre o músculo flexor superficial dos dedos do antebraço direito.

O pré-processamento e a análise de dados foram realizados com o uso do Matlab[®] R2009a (The MathWorks[®]). O sinal de EEG foi referenciado pela média dos eletrodos auriculares e filtrado com frequências de corte passa-altas e passa-baixas de 0,05 e 40 Hz (filtro Butterworth de 2^a ordem) com dupla passagem (em sentido reverso na primeira passagem, evitando-se assim alteração da fase do sinal). O sinal de EMG foi retificado (representado como valores positivos) após a aplicação de filtros passa-altas a 10 Hz (2^a ordem, dupla passagem) e supressor de banda entre 58 e 62 Hz (4^a ordem, dupla passagem). A análise de componentes independentes Infomax (ICA) disponível no pacote EEGLAB (Delorme e Makeig 2004) foi aplicada a uma cópia dos dados de EEG previamente filtrados com um corte passa-altas mais elevado (1 Hz), e as matrizes de pesos resultantes foram aplicadas aos dados originais. Os componentes independentes de origem claramente ocular foram identificados por inspeção visual e removidos (Jordan et al. 1998).

O instante de início do movimento em cada ensaio foi determinado como o momento em que o potencial cumulativo do módulo do EMG, calculado a partir de 250 ms antes do pressionamento do botão, atingia 80% do seu valor total. Tomando este início de movimento como referência temporal (zero no eixo de tempo), os dados de EEG foram recortados em trechos de -2300 ms a 600 ms. O potencial basal (*baseline*) adotado correspondeu à média do sinal nos primeiros 300 ms do trecho.

O sinal de cada eletrodo em cada trecho foi classificado como aberrante quando sua amplitude máxima ultrapassava um limiar individual. Esse limiar (média $44,16 \pm 10,35 \mu\text{V}$) foi calculado como 110% da amplitude máxima esperada para o indivíduo, que por sua vez foi estimada por ajuste linear dos primeiros 60% dos valores de amplitude máxima (considerando todos os canais e todos os ensaios) ordenados em ordem crescente. Ensaios com mais de 8 eletrodos aberrantes foram inteiramente rejeitados. Nos ensaios remanescentes, os eletrodos aberrantes foram substituídos pela interpolação esférica *spline* dos demais eletrodos (Perrin et al. 1989). O sinal de EMG foi visualmente inspecionado e ensaios apresentando evidente pico de EMG antes de -250 ms com relação ao momento da resposta também foram rejeitados. A proporção do número total de ensaios rejeitados foi em média 18,19% por participante. Foram interpolados em média 2,75% dos canais por ensaio por participante.

As curvas de PRE individuais de cada condição foram extraídas pela média do sinal de EEG ao longo dos ensaios. Um filtro passa-baixas a 16 Hz (2ª ordem, dupla passagem) foi aplicado às curvas de PRE após a análise estatística, somente para representação gráfica.

2.2.4 Análise dos dados

Os dados foram analisados em Matlab^R R2009a. As comparações das variáveis dependentes ao longo das três condições experimentais (*automática neutra*, *automática com ameaça* e *volitiva*) foram realizadas com análise de

variâncias de medidas repetidas (correção de Greenhouse-Geisser quando as suposições de esfericidade foram violadas). Na análise *post hoc*, os valores de *p* de múltiplas comparações foram corrigidos com o método de Bonferroni-Holm. Para certificar que a expectativa a uma nova figura não influenciou os potenciais analisados, os ensaios imediatamente após a tela “próxima imagem” no Experimento 1 não foram considerados.

Para investigar se as condições experimentais afetaram a amplitude do *Bereitschaftspotential*, ANOVAs foram aplicadas aos potenciais médios de quatro excertos temporais (-1900 a -1500 ms; -1400 a -1000 ms; -900 a -500 ms; -400 a 0 ms em relação ao início do movimento) para todos os canais de EEG. A confiabilidade dos achados positivos foi verificada por análise de *cluster* baseada em teste de permutação (ver abaixo). Como o *Bereitschaftspotential* pode ser subdividido em dois subcomponentes com diferentes inclinações (Shibasaki et al. 1980), a inclinação de cada subcomponente foi calculada separadamente como o coeficiente linear (método dos mínimos quadrados) do potencial nos trechos de -1600 a -600 e -500 a 0 ms.

A análise de *cluster* foi realizada de acordo com os seguintes procedimentos. Para cada participante, os ensaios das três condições foram juntados, misturados e reparticionados em três grupos (preservando o número de ensaios do arranjo inicial). Análises de variância verificando diferenças entre os grupos foram aplicadas aos potenciais de cada intervalo temporal de cada canal; a partir dos valores de *p* obtidos, as estatísticas *F* foram recalculadas com graus de liberdade fixos (d.f. = 2 e 26). *Clusters* foram definidos como o conjunto de canais adjacentes nos quais a hipótese nula foi rejeitada ($p < 0,05$); os valores de *F* dentro de um *cluster* foram somados, e a soma de valor mais elevado foi tomada como estatística para o teste de permutação. A proporção de vezes em que as estatísticas de 4000 iterações foram maiores do que a obtida em determinado *cluster* nos dados originais foi representada como p_{cluster} .

2.3 Resultados

A latência para o pressionamento do botão (intervalo no qual o ponto de fixação preto permaneceu inalterado à espera da resposta do participante) apresentou médias semelhantes ao longo das condições, numericamente, $3,98 \pm 1,57$ s para *automática neutra*, $4,61 \pm 1,93$ s para *automática com ameaça* e $3,81 \pm 1,83$ s para *volitiva* [$F(1,33; 17,33) = 1,13$, $p = 0,322$, $\epsilon = 0,67$]. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas nas amplitudes médias dos sinais de EMG em uma janela de 200 ms centrada no início do movimento [$F(1,94; 25,24) = 1,19$, $p = 0,320$, $\epsilon = 0,97$].

As estatísticas F obtidas nos 4 intervalos temporais foram interpoladas espacialmente e apresentadas nos mapas de escalpo na Figura 3A. Apenas um *cluster* no último intervalo (de -400 a 0 ms) apresentou-se compatível com a topografia do *Bereitschaftspotential*. Este *cluster* compreendeu os eletrodos Cz e FCz que mostrou ser significativamente modulado pelas condições experimentais ($p_{\text{cluster}} = 0,039$). Em análise *post hoc* desse efeito, a amplitude do potencial de preparo motor em FCz na condição *volitiva* mostrou-se significativamente maior do que as outras duas condições, *automática neutra* [$t(13) = 3,44$, $p = 0,012$] e *automática com ameaça* [$t(13) = 3,48$, $p = 0,012$] [$F(1,64; 21,34) = 7,84$, $p = 0,004$, $\epsilon = 0,82$] (Figura 3B). As amplitudes do *Bereitschaftspotential* nas duas condições *automáticas* não se mostraram diferentes [$t(13) = 1,27$, $p = 0,227$] (Figura 3B).

Dada a uniformidade do *Bereitschaftspotential* nas condições do Experimento 1, os ensaios de *automático neutro* e *automático com ameaça* foram mesclados (condição *automática*). De acordo com a curva exibida na Figura 3D, a diferença entre os potenciais de preparo motor nas condições *volitiva* e *automática* apresenta aumento gradual de amplitude e um claro pico logo após o início do movimento (Figura 3D). Espacialmente, o contraste localizou-se nas regiões frontocentrais mediais (Figura 3C).

Em FCz, a inclinação da porção tardia do *Bereitschaftspotential* (ou NS', calculado dentro de -500 a -100 ms) mostrou-se significativamente maior na

condição *volitiva* do que na *automática* [$t(13) = 2,46$, $p = 0,029$]; em relação ao subcomponente mais precoce (de -1600 a -600 ms), a inclinação também foi maior na condição *volitiva* [$t(13) = 2,26$, $p = 0,042$].

A assimetria topográfica é uma característica importante da segunda porção do *Bereitschaftspotential*. Comparando o PRE dos eletrodos C1 e C2 nas três condições na janela temporal de -300 a 0 ms, a negatividade de *Bereitschaftspotential* mostrou-se lateralizada para o lado esquerdo [$F(1,00; 13,00) = 5,08$, $p = 0,042$, $\epsilon = 1,00$]. Essa lateralização não se mostrou afetada pelas condições [$F(1,51; 19,69) = 1,11$, $p = 0,333$, $\epsilon = 0,76$ para o efeito principal da condição; $F(1,94; 25,23) = 2,23$, $p = 0,130$, $\epsilon = 0,97$ para a interação].

Figura 3-Comparação dos potenciais de preparo motor

(A) Distribuição espacial do efeito da condição (estatística F com $p < 0,05$). (B) Curva dos potenciais relacionados ao movimento (médias dos canais FCz e Cz). (C) Distribuição espacial da diferença de potencial entre as condições volitiva e automática (estatística t). (D) Diferença do potencial entre as condições volitiva e automática em função do tempo; área vermelha corresponde aos intervalos em que a diferença foi significativa (teste t , $p < 0,05$).

2.4 Discussão

2.4.1 Influência da vontade sobre o *Bereitschaftspotential*

O presente estudo explorou a influência da escolha deliberada de mover-se sobre os potenciais preparatórios motores. Secundariamente, verificamos se estados afetivos associados a estímulos visuais ameaçadores poderia afetar os mesmos potenciais. De acordo com os dados comportamentais, as diferenças nos PREs observadas entre as condições não podem ser atribuídas às disparidades nas latências de iniciação dos movimentos. Ademais, apesar do papel limitado do sinal de EMG em quantificar a força muscular, a homogeneidade de sua amplitude ao longo das condições sugere que a intensidade do ato de presionar o botão manteve-se grosseiramente uniforme ao longo dos experimentos.

Nossos resultados indicam que a vontade de agir está associada a um aumento na amplitude do *Bereitschaftspotential*. Este fenômeno manifestou-se sutilmente nos períodos iniciais do potencial, tornando-se mais evidente aproximadamente nos seus últimos 500 ms. Conforme a distribuição no escalpo, o efeito pode ter fontes corticais frontocentrais mediais, compatíveis com ativações do complexo motor suplementar. Essa região de fato apresenta importante contribuição na gênese o *Bereitschaftspotential* (Ikeda et al. 1992; Rektor et al. 1994) e tem papel crucial no controle de movimentos voluntários (Cunnington et al. 1996; Nachev et al. 2007). Entretanto, considerando que o controle consciente da ação motora pode estar intimamente associado com diversas funções cognitivas como expectativa temporal, atenção ou motivação, a identificação precisa dos processos subjacentes ao efeito da condição sobre o *Bereitschaftspotential* mostra-se limitada.

Deve-se notar que o aumento da negatividade frontocentral associada à condição *volitiva* mostrou uma relação temporal estrita com o início do movimento, sendo, portanto, incompatível com processos cerebrais subjacentes ao ato de imaginação, um fenômeno temporalmente impreciso. É

possível afirmar que a redução da amplitude do *Bereitschaftspotential* no Experimento 1 decorre do fato de o ato de imaginação e a geração do “movimento a ritmo próprio” compartilharem um mesmo recurso cognitivo, talvez insuficiente para suprir ambas as tarefas. No entanto, a natural espontaneidade do ato motor durante o Experimento 1 não indicam uma relação verdadeiramente competitiva entre as tarefas mental e motora. Alternativamente, admitimos que o exercício de imaginação atuou como um distrator, evitando que funções cognitivas desnecessárias para a execução do simples aperto do botão intervissem nos processos preparatórios deste ato. Tais funções cognitivas estariam intrinsecamente associadas com a experiência consciente de agir observada durante a execução do protocolo de “movimentos a ritmo próprio”.

Do ponto de vista metodológico, o estudo mostra que o uso de uma tarefa distratora antes da evocação de movimentos espontâneos pode beneficiar estudos sobre o planejamento motor. Os movimentos no Experimento 1, executados mais automaticamente e com menor expressão da vontade, representariam um modelo comportamental mais simples para o estudo de processos necessários à gênese dos movimentos voluntários espontâneos. Ademais, a análise conjunta desse modelo com os chamados “movimentos a ritmo próprio” pode permitir uma melhor exploração dos subcomponentes do potencial de preparo motor associados com a expressão consciente do ato motor.

Um desenho experimental semelhante ao adotado por nós foi empregado em estudo prévio com registro intracerebral por Rektor et al. (2001). Em seu estudo, os participantes realizaram movimentos de virar as páginas de um livro de duas maneiras: primeiro, “a ritmo próprio”, ignorando o conteúdo das páginas; segundo, a medida que o participante julgasse que as imagens da página atual foram suficientemente inspecionadas. Em contraste com nossos resultados, o *Bereitschaftspotential* não apresentou diferenças entre as condições. Consideramos fundamental o fato de que, nesse estudo, os participantes foram instruídos a evitar piscadas durante a execução dos movimentos, a respeitarem um padrão uniforme de viradas de páginas, e a

iniciar a ação o mais abruptamente possível. Logo, o resultado encontrado por Rektor e colaboradores justifica-se pela permanente manifestação consciente da execução motora ao longo das duas condições experimentais.

2.4.2 A tarefa de imaginação e os potenciais premotores

Nossos resultados apontam que os estados emocionais induzidos por imagens ameaçadoras não influenciam os potenciais preparatórios motores associados a movimentos voluntários espontâneos. Esse resultado corrobora o fato de que a modulação do *Bereitschaftspotential* associado previamente à vontade de agir não foi causada por respostas emocionais possivelmente evocadas pelas apresentações dos animais. Sabe-se que a resposta aguda ao estresse privilegia o desempenho de movimentos vigorosos e rápidos em detrimento daqueles precisos e coordenados (Van Gemmert e Van Galen 1997; Metz et al. 2005; Navarro et al. 2012), provavelmente em virtude do efeito de Glicocorticóides e catecolaminas no sistema motor central (Metz et al. 2005; Metz 2007). No entanto, em conformidade com nossos resultados, tal estado parece não afetar a performance de movimentos voluntários simples, que não exigem vigor ou coordenação fina (Lemke et al. 2005).

Finalmente, observa-se nos mapas topográficos das Figuras 3A e 3C que, em relação à condição *volitiva*, a condição *automática* apresentou maior positividade na borda occipital. De fato, potenciais lentos positivos em áreas occipitais foram descritos em estudos anteriores como correlato de geração de imagens mentais (Farah et al. 1989; Bosch et al. 2001). Esse efeito não foi explorado pois sua topografia não é compatível com a do *Bereitschaftspotential*, nem com áreas motoras corticais. Além disso, a análise de potenciais relacionados com a tarefa de imaginação não contou com período de referência (*baseline*) adequado.

2.5 Conclusão

A influência da vontade sobre os processos preparatórios motores tem sido negligenciada na maioria dos estudos sobre o *Bereitschaftspotencial*. Desviando a atenção consciente de uma tarefa motora simples para uma tarefa mental, o estudo atual verificou que os processos cerebrais associados à vontade voluntária de agir são responsáveis por uma fração substancial do *Bereitschaftspotential* tradicionalmente observado durante a execução de movimentos a ritmo próprio. A expressão dessa negatividade foi mais pronunciada nos últimos 400 ms que precedem o início do movimento em região frontocentral medial. Dessa maneira, enfatizamos a importância do controle da expressão da vontade de agir nas investigações sobre o *Bereitschaftspotential*.

3 Estudo 2: Efeito do livre arbítrio sobre o *Bereitschaftspotential*

3.1 Introdução

A capacidade de um indivíduo agir de acordo com suas próprias escolhas tem intrigado os pesquisadores e filósofos durante séculos. Na fisiologia, uma importante questão sobre o tema reside na existência de atividades neurais que caracterizam o livre arbítrio de nossas ações. Nesse sentido, estudos prévios investigaram como as atividades cerebrais premotoras são influenciadas pelo chamado “modo de seleção de movimentos” (Deiber et al. 1991). Essa variável distingue duas formas de escolha de movimentos: endógena (ou livre), determinada pelo próprio executante, e exógena, ou seja, definida por regra ou contexto ambientais. Tais estudos concluíram que movimentos realizados sob livre escolha são precedidos por uma maior atividade cortical, particularmente oriunda do complexo motor suplementar (CMS) (Deiber et al. 1991; Frith et al. 1991). Em estudos eletrofisiológicos, esse efeito manifesta-se como um aumento da amplitude do *Bereitschaftspotential* (Praagstra et al. 1995, 1996; Touge et al. 1995; Dirnberger et al. 1998).

Nota-se, porém, uma importante lacuna em relação às possíveis influências da experiência consciente sobre os modos de escolha em questão. Evidências de eventos aleatórios no sistema nervoso central são nitidamente observadas nas mais simples tarefas psicofísicas como variações de performance em um mesmo indivíduo. A manifestação desses fenômenos em processos de escolha não configura, por si só, o livre arbítrio, pois falta-lhe o componente volitivo da ação. Devido à falta de controle do envolvimento consciente, os estudos precedentes não deixam claro se o aumento da atividade pré-motora no CMS estria associada à escolha endógena propriamente dita (p. ex., como correlato de conflito em seleção de respostas)

ou à experiência consciente de livre escolha.

Diante dessa dúvida, nosso primeiro experimento tem como objetivo investigar os efeitos do modo de seleção de respostas sobre o *Bereitschaftspotential* em situações de reduzido envolvimento consciente sobre a escolha de movimento. Baseado em um estudo prévio (Seção 2, Estudo 1), a estratégia utilizada para gerar tal situação consistiu em distrair os processos associados ao controle de ação consciente para uma determinada tarefa mental precedente ao ato motor. Mais especificamente, os participantes foram solicitados a pressionar um entre dois botões após o julgamento subjetivo de que um exercício de introspecção havia sido satisfatoriamente executado. Em uma das condições experimentais, o botão a ser pressionado era informado visualmente durante a tarefa mental; na outra, a escolha do botão deveria ser relaizada pelo próprio participante.

Para certificar de que os resultados conflitantes com a literatura revelados nesse experimento são de fato atribuíveis à redução da expressão consciente da escolha motora, um segundo experimento foi conduzido. Neste, procurou-se reproduzir os resultados dos estudos prévios por meio da omissão da tarefa mental distratora. Tecnicamente, os estímulos audio-visuais e a tarefa motora do primeiro experimento (incluindo as condições com diferentes modos de seleção de movimentos) mantiveram-se inalteradas, porém, ao invés da tarefa de introspecção, o indivíduo era instruído a esperar um tempo mínimo de dois segundo e iniciar o ato motor seguindo as instruções do “protocolo de movimento a ritmo próprio”, ou seja, em conformidade com o ímpeto de sua vontade.

3.2 Experimento 1

3.2.1 Metodologia

3.2.1.1 Participantes e ambiente experimental

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e todos os voluntários forneceram o consentimento informado por escrito. O estudo baseou-se nos dados coletados de 16 participantes com $22,19 \pm 3,29$ (média $\pm$ desvio-padrão) anos de idade (9 mulheres, 15 dextros de acordo com relato próprio). Nenhum paciente relatou histórico de distúrbios psiquiátricos ou neurológicos. Três participantes não foram incluídos no estudo, pois seus registros eletroencefalográficos apresentaram-se excessivamente ruidosos durante a etapa de pré-processamento.

Os participantes sentavam-se em um quarto escuro e silencioso usando fones de ouvido, a uma distância de cerca de 60 cm de um monitor LCD (22 polegadas, 60 Hz). As respostas (pressionamentos de botões) foram coletadas por um *mouse* de computador anexado fisicamente a uma caixa de plástico, de modo que o dispositivo pudesse ser confortavelmente segurado com ambas as mãos. O Psychtoolbox versão 3 (Brainard 1997) para GNU Octave v3.8.1 foi usado para gerar os estímulos. O sinal EEG foi registrado com o uso do sistema actiCHamp (BrainVision^R) com 64 eletrodos.

3.2.1.2 Estímulos e tarefas

O experimento foi composto pelas condições *determinada* e *livre*, que foram apresentadas em blocos separados de 50 ensaios. Os dois blocos de cada condição (somando 200 ensaios) foram intercalados e sua ordem, contrabalançada entre os participantes.

3.2.1.2.1 **Condição *determinada***

Em um fundo preto, dois pequenos anéis (raio $0,3^\circ$, brancos) eram apresentados lado a lado no centro da tela (Figura 4A). Após um intervalo aleatório de 850 a 1150 ms, um disco magenta (raio $0,3^\circ$) aparecia gradualmente (aparecimento durou 333 ms) atrás de um dos anéis, direito ou esquerdo (com probabilidades iguais, randomicamente). O disco magenta era exibido até que o botão colateral do mouse (botão esquerdo para o disco à esquerda e botão direito para o disco à direita) fosse pressionado e mantido durante pelo menos 700 ms. Em seguida, o disco magenta desaparecia gradualmente (desaparecimento também durava 333 ms) e, após um intervalo aleatório de 900 a 1100 ms, os anéis eram substituídos pelo texto "Adivinhe se estava ligado". Se o botão errado (contralateral ao disco) fosse pressionado e mantido durante 700 ms, o disco magenta não desaparecia e um bipe auditivo (soma de ondas sinusoidais de 725, 747 e 799 Hz) era apresentado até a libertação do botão. Após o aparecimento do texto, o pesquisador poderia dar continuidade ao experimento passando para o próximo ensaio.

Os participantes receberam as seguintes instruções gerais: manter os olhos nos elementos visuais no centro da tela durante todo o experimento; segurar o dispositivo de resposta com ambas as mãos, descansando o polegar direito sobre o botão direito e polegar esquerdo sobre o botão esquerdo; evitar movimentos, exceto para executar as respostas exigidas. Os participantes também foram informados de que um tom infrassônico poderia ser apresentado pelos fones de ouvido em metade dos ensaios, durante a permanência do disco magenta na tela. Na realidade, nenhum estímulo infrassônico era apresentado.

Como tarefa principal, após a apresentação do disco magenta, os participantes deveriam examinar atentamente os seus próprios estados corporal e mental, notando qualquer alteração que pudesse ser causada pela apresentação do infrassom. Após um julgamento subjetivo de que o período de introspecção foi suficiente, eles deveriam pressionar e segurar o botão correto do *mouse* até o desaparecimento do disco e, conseqüentemente, desligamento

de eventual infrassom. Então, ao ver o texto "Adivinhe se estava ligado", eles deveriam responder verbalmente "sim" ou "não", tentando adivinhar se o infrassom havia sido apresentado.

Durante o experimento, os ensaios eram rejeitados se o primeiro pressionamento de botão: ocorresse antes de 2300 ms da apresentação completa do disco magenta; não fosse mantido por pelo menos 700 ms; não correspondesse ao lado indicado pelo disco. Cada ensaio rejeitado era repostado após um número aleatório de ensaios. Antes do início de cada bloco, os participantes estavam autorizados a falar, relaxar e mover-se.

3.2.1.2.2 Condição *livre*

A sequência de estímulos apresentada na condição *livre* era a mesma que a descrita na condição anterior, exceto que a posição do disco magenta era sempre a mesma, no centro da tela (entre os anéis brancos) (Figura 4A). Assim, os participantes não eram informados sobre o botão correto a ser pressionado para o desligamento de eventual infrassom. Após o período de introspecção, eles deveriam escolher um dos botões e mantê-lo pressionado por 700 ms. Se o disco não desaparecesse (e o feedback auditivo fosse tocado), eles deveriam soltar o botão e pressionar o outro. Diferentemente da condição *determinada*, o ensaio não era rejeitado se o botão errado fosse pressionado.

Figura 4-Esquema experimental e potencial de preparo motor

(A) Esquema com a sequência de eventos do experimento. (B) Topografia do potencial de preparo motor (estatística t em relação ao potencial basal). (C) Curvas do potencial preparatório (condições mescladas) motor observado em três regiões.

3.2.1.3 Registro e pre-processamento dos sinais eletrofisiológicos

As impedâncias dos eletrodos foram mantidas abaixo de 20 k Ω e o registro eletroencefalográfico foram realizados em modo CD a 1000 Hz de aquisição. Os eletrodos EMG foram colocados sobre a superfície ventral e dorsal do músculo flexor do músculo curto do polegar de ambas as mãos. Os 64 eléctrodos EEG foram posicionados de acordo com o sistema 10-10.

O pré-processamento e a análise de dados foram realizados no Matlab^R R2009a (The MathWorks^R). Os eléctrodos de EEG foram referenciados pelo sinal médio dos eletrodos dos lóbulos das orelhas e filtrados a uma frequência passa-baixas de 40 Hz (filtro Butterworth de 2^a ordem, dupla passagem). Os intervalos de descanso entre os blocos foram excluídos. Para calcular a matriz de pesos para a análise de componentes independentes, aplicou-se o método infomax disponível no pacote EEGLAB (Delorme e Makeig 2004) em uma cópia dos dados de EEG filtrados a um corte passa-alto de 1 Hz (2^a ordem, dupla passagem). A matriz de pesos obtida foi então aplicada aos dados originais de EEG submetidos a um filtro passa-altas de 0,05 Hz (2^a ordem, dupla passagem). Dessa maneira, componentes independentes que apresentavam origem claramente ocular foram identificados por meio de inspeção visual e removidos do sinal.

O sinal de EMG foi filtrado com cortes passa-altas de 10 Hz (2^a ordem, dupla passagem) e supprime-banda de 58 e 62 Hz (4^a ordem, dupla passagem) e retificado. O início do movimento em cada ensaio foi determinado como o momento em que o sinal cumulativo de EMG, calculado a partir de 250 ms antes do instante do acionamento do botão, atingia 80% do seu valor total. Os dados de EEG foram recortados em trechos de -2300 ms a 500 ms com relação ao início do movimento. O potencial basal foi determinado como a média do sinal entre -2300 e -2000 ms.

Para cada ensaio, o critério de rejeição de canal baseou-se na amplitude máxima do sinal EEG. Um limiar de amplitude máxima para cada indivíduo

($63,54 \pm 12,53 \mu\text{V}$) foi definido como 120% da amplitude máxima esperada (considerando todos os canais e todos os ensaios), que foi calculada por meio de uma regressão linear dos primeiros 60% dos valores de amplitude máxima ordenados crescentemente. Os ensaios com mais de 8 canais rejeitados foram excuídos inteiramente e, nos ensaios restantes, os canais rejeitados foram interpolados com o método spline esférico (Perrin et al. 1989) disponível no EEGLAB. Em média, 10,91% dos ensaios foram rejeitados e 2,08% dos canais por ensaio por participante foram interpolados. As curvas de PREs foram extraídas como a média do sinal de EEG ao longo de um conjunto de ensaios de interesse. Um filtro passa-baixas adicional a 20 Hz (2ª ordem, dupla passagem) foi aplicado aos PREs após análise estatística para representação gráfica.

3.2.1.4 Análise de dados

A sequência de lateralizações de respostas motoras na condição *livre* foi avaliada com o uso do teste de “corridas” (*runs*), com o qual testa-se a hipótese de a ordem de uma sequência binária ser aleatória. O teste retorna uma estatística *z* com distribuição normal, que assume valores próximos de zero para sequências randômicas, valores negativos à medida que a sequência apresenta *clusters* (repetições sequenciais da mesma resposta) mais longos do que o esperado em uma sequência aleatória, e positivos conforme a presença de *clusters* mais curtos do que o esperado em uma sequência aleatória.

Os eletrodos dos hemisférios contralateral e ipsilateral em relação ao movimento executado em cada ensaio foram representados, respectivamente, à esquerda e à direita nos mapas topográficos. Para análise inicial das curvas de potenciais relacionados a movimentos, os ensaios foram divididos segundo a condição (*determinada* e *livre*) e a resposta verbal dada pelo participante (“sim” ou “não”). Três pares de canais foram selecionados com base na topografia do *Bereitschaftspotential* (Figura 4B): FCz e Fz; FC e C contralaterais; FC e C ipsilaterais. Os PREs de cada região foram representados pela média de cada par de eletrodos. As amplitudes dos

subcomponentes precoce e tardio do *Bereitschaftspotential* foram representadas por potenciais médios dentro de intervalos de tempo de -900 a -700 ms e de -200 a 0 ms, respectivamente. Esses intervalos foram selecionados de acordo com o curso temporal do potencial mostrado na Figura 4C.

As amplitudes do potencial de preparo motor foram comparadas com uma análise de variância de 4 vias com os seguintes fatores: região (contralateral, frontocentral e ipsilateral), condição (*determinada* e *livre*), resposta verbal (“sim” e “não”) e tempo (intervalos precoce e tardio do potencial).

3.2.2 Resultados

3.2.2.1 Desempenho comportamental

Os movimentos nas condições *determinada* e *livre* não diferiram em relação à amplitude de EMG [média do módulo do sinal entre -50 e 100 ms, $t(15) = 1,49$, $p = 0,158$] ou latências de início médio [$t(15) = 0,95$, $p = 0,356$; $8,14 \pm 4,38$ s, contado a partir da aparência completa do disco magenta]. Em relação à sequência de lateralizações na condição *livre*, a proporção de ensaios em que o botão direito do *mouse* foi escolhido correspondeu a uma média de $52,69 \% \pm 6,45 \%$. Em relação à randomicidade na escolha dos botões, os indivíduos apresentaram valores de z com média $1,80 \pm 1,71$. Observa-se que os valores individuais de z apresentaram forte tendência à valores positivos [$t(15) = 4,22$, $p < 0,001$].

3.2.2.2 Análise do *Bereitschaftspotential*

O *Bereitschaftspotential* obtido durante o experimento apresentou topografia frontocentral como demonstrado na Figura 4B. O potencial apresentou-se como uma deflexão negativa que atinge seu pico no momento

da execução do ato motor. De acordo com a Figura 4C, os componentes precoce e tardio do *Bereitschaftspotential* puderam ser nitidamente identificados ao longo de seu curso temporal.

Como resultados de maior relevância para o presente estudo, o modo de seleção de respostas apresentou significantes influências sobre as amplitudes do *Bereitschaftspotential*, demonstrado pelos seguintes achados:

- a) interação entre condição e tempo [$F(1,00; 15,00) = 7,13$, $p = 0,017$, $\epsilon = 1,00$];
- b) interação entre condição, tempo e região [$F(1,71; 25,62) = 4,97$, $p = 0,019$, $\epsilon = 0,85$].

Ademais, a análise evidenciou efeitos já previstos e que, portanto, dispensam análise detalhada:

- a) efeito principal do tempo [$F(1,00; 15,00) = 12,75$, $p = 0,003$, $\epsilon = 1,00$], caracterizado por maiores amplitudes no trecho tardio em relação ao precoce (Figura 4C);
- b) interação entre tempo e canal [$F(1,46; 21,96) = 7,56$, $p = 0,006$, $\epsilon = 0,73$], explicado pela lateralização da porção tardia do *Bereitschaftspotential* para o lado contralateral em relação ao ato motor (Figura 4C).

Finalmente, os seguintes elementos de análise que não mostraram significância estatística:

- a) resposta verbal, com ausência completa de influência [$F(1,00; 15,00) = 0,96$, $p = 0,342$, $\epsilon = 1,00$ para efeito principal; $F(1,00; 15,00) = 0,15$, $p = 0,707$, $\epsilon = 1,00$ para interação com condição; $F(1,00; 15,00) = 0,00$, $p = 0,973$, $\epsilon = 1,00$ para interação com tempo; $F(1,00; 15,00) = 0,05$, $p = 0,823$, $\epsilon = 1,00$ para interação com condição e tempo; $F(1,84; 27,56) = 1,56$, $p = 0,229$, $\epsilon = 0,92$ para interação com região; $F(10,79; 260,82) = 1,33$, $p = 0,279$, $\epsilon = 0,89$ para interação com condição e região; $F(1,92; 28,76) = 0,67$, $p = 0,514$, $\epsilon = 0,96$ para interação com tempo e região; $F(1,83; 27,38) = 2,01$, $p = 0,156$, $\epsilon = 0,91$ para interação com condição, tempo e região];
- b) efeito principal da condição [$F(1,00; 15,00) = 2,46$, $p = 0,138$, $\epsilon = 1,00$] e

sua interação com região [$F(1,32; 19,75) = 0,23$, $p = 0,703$, $\varepsilon = 0,66$];

c) efeito principal da região [$F(1,61; 24,19) = 0,90$; $p = 0,402$; $\varepsilon = 0,81$].

A interação entre condição e tempo caracterizou-se por um efeito simples do modo de seleção de respostas especificamente sobre o intervalo precoce de *Bereitschaftspotential*. Como claramente demonstrado na Figura 5, a amplitude do potencial precoce na condição *determinada* mostrou superioridade em relação à condição *livre*.

Em virtude da relevância da assimetria demonstrada pela porção tardia do *Bereitschaftspotential*, a interação entre condição, tempo e região foi explorada através do potencial de prontidão lateralizado, calculado pela subtração dos PREs entre regiões C/FC contralateral e C/FC ipsilateral (contralateral – ipsilateral). Conforme demonstrado na Figura 5, especificamente durante o intervalo tardio, a amplitude do potencial lateralizado na condição *livre* apresentou-se significativamente maior do que na *determinada* [$F(1,00; 15,00) = 4,68$, $p = 0,047$, $\varepsilon = 1,00$ para interação condição x tempo; $F(1,00; 15,00) = 1,34$, $p = 0,264$, $\varepsilon = 1,00$ para o efeito principal da condição; $F(1,00; 15,00) = 3,51$, $p = 0,081$, $\varepsilon = 1,00$ para efeito principal de tempo].

Figura 5-Potencial de preparo motor em cada condição experimental

Potenciais relacionados ao movimento obtidos de (cima para baixo) regiões frontocentrais medial, contralateral e ipsilateral, potencial lateralizado motor (LRP) e eletromiografia

3.2.3 Discussão

O presente experimento investigou o efeito do modo de seleção de movimentos sobre os potenciais de preparo motor em situações de mínima expressão consciente do planejamento motor. O principal resultado do estudo revelou que, em comparação com escolhas exógenas (mais precisamente, determinadas por pistas ambientais), escolhas endógenas (ou livres) associaram-se à redução significativa do potencial de prontidão, efeito este manifestado exclusivamente no subcomponente precoce do *Bereitschaftspotential*. As análises comportamentais sugerem que tal resultado não poderia ser explicado por diferenças em aspectos mecânicos do movimento como latência de execução ou intensidade de força muscular.

Sem controlar o envolvimento da consciência no controle motor, investigações anteriores concordam com o fato de que movimentos selecionados livremente são precedidos por potenciais de preparo motor com amplitudes maiores em relação aos selecionados de acordo com regras impostas (Praamstra et al. 1995, 1996; Touge et al. 1995; Dirnberger et al. 1998). Essa diferença manifestou-se particularmente na porção tardia do potencial, e apresenta como origem mais provável a modulação de atividade do CMS. A divergência dessas conclusões com os resultados obtidos no experimento atual sugere que a introdução da tarefa distratora afetou significativamente as estratégias de planejamento motor comumente observadas concomitantemente com diferentes modos de seleção de movimento.

Nossos achados indicam que, quando a expressão consciente do controle motor é reduzida, o modo de livre seleção de movimentos não cursa com adicional recrutamento do CMS, como comumente observado quando o executante está atento ao controle do próprio ato motor. Portanto, conclui-se que a maior amplitude do *Bereitschaftspotential* frequentemente associado ao modo de livre escolha de movimentos não representaria um correlato do processo de livre escolha propriamente dito, mas da experiência consciente de

livre escolha, ou seja, do livre arbítrio de como agir. Estudos adicionais seriam necessários para determinar especificamente quais os processos intimamente associados ao livre arbítrio (ou à sensação de livre arbítrio) que explicariam esse achado eletroencefalográfico.

Ademais, na condição de baixo envolvimento consciente, o sistema motor apresentou uma curiosa superioridade na amplitude do potencial de prontidão durante estágios precoces do preparo motor quando a informação referente à escolha do movimento foi previamente fornecida. Respostas corticais pre-motoras a informações sobre as características de um movimento a ser executado tem sido de fato observadas por registros unitários em macacos, particularmente no CMS (Hoshi e Tanji 2004). Essa maior ativação sustentada poderia estar relacionada com a retenção da informação sobre o lado do movimento, no entanto, investigações adicionais seriam necessárias para elucidar a fisiologia subjacente ao fenômeno. Pode-se admitir em termos gerais que a informação prévia sobre um movimento possibilita uma atividade preparatória maior (ou mais antecipada) para sua execução.

Outro achado instigante de nosso estudo foi a maior amplitude do potencial de prontidão lateralizado em condição *livre* em relação à *determinada*. O potencial de prontidão lateralizado é considerado um correlato de ativação preparatória no córtex motor primário (Leuthold et al. 1996; Eimer e Coles 2003). Resultado similar foi encontrado por Dirnberger et al. (1997) que atribuiu o achado a uma menor repetitividade de movimentos executados com a mesma mão em sua condição de livre escolha, que por sua vez levariam a uma menor habituação do córtex motor primário. Essa hipótese mostra-se compatível com nosso estudo, uma vez que na condição *livre*, os participantes de fato exibiram menor número de repetições sequenciais de movimentos com a mesma mão.

No entanto, antes de admitir essas conclusões, deve-se considerar que a comparação direta de nossos resultados com os obtidos em estudos prévios é limitada. Faz-se necessário afastar a hipótese de que os presentes resultados foram causados por alguma variável não controlada do experimento. Primeiramente, nota-se que diferentemente dos estudos anteriores

mencionados, em nossa condição de “livre escolha de movimentos”, a escolha de uma resposta admitida como incorreta era seguida por reforços negativos representados pelo tom auditivo e pela atribuição de repetir o movimento com a outra mão. Esse fato poderia gerar nos participantes respostas afetivas inesperadas com implicações nos potenciais preparatórios motores. Além disso, cabe lembrar que a sequência de escolhas na condição livre exibida pelos participantes tendeu a um menor número de respostas repetidas do que o esperado em uma sequência aleatória, como a da condição *determinada*. Logo, é importante verificar se nossos achados principais não estão associados à essa diferença.

Portanto, com o fim de controlar essas variáveis, realizamos um segundo experimento que teve como única alteração em relação ao primeiro, a substituição do exercício de introspecção pelo comportamento latente característico do protocolo de “movimento a ritmo próprio”.

3.3 Experimento 2

3.3.1 Metodologia

Este estudo baseou-se nos dados de treze voluntários com idade média de $25,08 \pm 3,78$ anos (1 canhoto segundo auto-relato). Além desses participantes, dois indivíduos participaram do experimento mas seus dados não foram incluídos na análise pois seus registros eletroencefalográficos foram considerados excessivamente ruidosos durante a etapa de pré-processamento. A sequência de estímulos e a tarefa motora, incluindo as condições *determinada* e *livre*, mantiveram-se exatamente iguais às do primeiro experimento. Nesse experimento, nenhuma informação sobre infrassom e nenhuma instrução de introspecção foram fornecidas aos participantes. Após a apresentação do disco magenta, os participantes deveriam pressionar o botão após intervalos irregulares determinados por si próprios de pelo menos três segundos. Durante os intervalos de espera, eles não deveriam realizar

contagem e nem planejar o lado ou o momento de seus movimentos, procurando mover-se da maneira "mais espontânea possível". Além disso, quando o texto fosse exibido na tela ("Adivinhe se estava ligado"), eles deveriam responder verbalmente "caneta" ou "relógio", aleatoriamente.

A metodologia para aquisição dos sinais eletrofisiológicos e o pré-processamento foram os mesmos que no Experimento 1. Da mesma forma, os mesmos canais e intervalos de tempo de interesse foram selecionados para análise.

3.3.2 Resultados

3.3.2.1 *Desempenho comportamental*

Neste segundo experimento, os participantes não apresentaram diferenças nas latências médias de início do movimento entre as condições [$t(12) = 1,68$, $p = 0,118$; $6,33 \pm 3,14$]. O mesmo ocorreu em relação às amplitudes de EMG [média do módulo do sinal entre -50 e 100 ms, $t(12) = 0,05$, $p = 0,963$]. Na condição *livre*, a proporção de ensaios por indivíduo com a escolha do botão direito do *mouse* foi em média $52,62 \% \pm 1,73 \%$. De acordo com o test de corridas, os valores de z apresentaram média de $1,73 \pm 2,25$. Semelhante ao observado no Experimento 1, os valores individuais de z apresentaram tendência a valores positivos [$t(12) = 2,77$, $p = 0,017$].

Figura 6-Potencial de preparo motor no experimento 2

(A) Topografia de diferença de amplitude do potenciais de preparo motor entre os experimentos (estatística t para $p < 0,01$). (B) Potenciais de preparo motor em FCz/Cz nos experimentos 1 e 2. Intervalos com diferenças entre as curvas indicado na região inferior (teste t , $p < 0,01$). (C) Topografia do potencial de preparo motor no experimento 2 (estatística t em relação ao potencial basal com $p < 0,05$). (D) Potenciais de preparo motor em função do tempo no experimento 2.

3.3.2.2 Análise do Bereitschaftspotential

O *Bereitschaftspotential* durante o segundo experimento apresentou importante aumento de amplitude em relação ao obtido no primeiro

experimento. Como demonstrado na Figura 6A, esse aumento apresentou topografia frontocentral medial e estabeleceu-se gradualmente desde o início do componente (Figura 6B). A topografia do potencial de prontidão apresentou topografia frontocentral apresentada na Figura 6C. De acordo com a Figura 6D, os subcomponentes precoce e tardio do *Bereitschaftspotencial* puderam ser visualmente identificados, e seus picos apresentaram latências semelhantes àsquelas do Experimento 1. Como já esperado, no trecho tardio, a amplitude do potencial foi maior em relação ao precoce [$F(1,00; 12,00) = 11,27$, $p = 0,006$, $\epsilon = 1,00$]. Especificamente na segunda porção do *Bereitschaftspotential*, observou-se uma maior negatização do potencial nos eletrodos mediais em relação aos laterais (Figura 6D) [$F(1,60; 19,25) = 16,315$, $p < 0,001$, $\epsilon = 0,80$ para interação entre tempo e região; $F(1,49; 17,87) = 3.68$, $p = 0,057$, $\epsilon = 0,74$].

No presente experimento, as amplitudes do *Bereitschaftspotential* foram significativamente influenciados pelo modo de seleção de movimentos: [$F(1,00; 12,00) = 5,47$, $p = 0,037$, $\epsilon = 1,00$ efeito principal da condição]. Mais especificamente, as amplitudes do potencial de preparo motor mostraram-se maior nas situações de livre escolha do que nas de escolha determinada (Figura 7). Esse efeito não se mostrou significativamente diferente nos diferentes canais ou intervalos temporais [$F(1,00; 12,00) = 0,05$, $p = 0,821$, $\epsilon = 1,00$ para interação entre condição e tempo; $F(1,68; 20,16) = 1,48$, $p = 0,249$, $\epsilon = 0,84$ para interação entre condição e região; $F(1,89; 22,66) = 2,67$, $p = 0,094$, $\epsilon = 0,94$ para interação entre condição, tempo e região].

A resposta verbal foi irrelevante para a amplitude dos potenciais preparatórios [$F(1,00; 12,00) = 0,014$, $p = 0,907$, $\epsilon = 1,00$ para seu efeito principal; $F(1,00; 12,00) = 1,40$, $p = 0,260$, $\epsilon = 1,00$ para interação com condição; $F(1,00; 12,00) = 0,401$, $p = 0,539$, $\epsilon = 1,00$ para interação com tempo; $F(1,00; 12,00) = 0,01$, $p = 0,924$, $\epsilon = 1,00$ para interação com tempo e condição; $F(1,86; 22,34) = 0,07$, $p = 0,919$, $\epsilon = 0,93$ para interação com região; $F(1,94; 23,31) = 0,11$, $p = 0,893$, $\epsilon = 0,97$ para interação com condição e região; $F(1,99; 23,85) = 0,22$, $p = 0,805$, $\epsilon = 0,99$ para interação com tempo e região; $F(1,41; 16,87) = 1,97$, $p = 0,177$, $\epsilon = 0,70$ para interação com condição, tempo e região].

Figura 7-Potenciais de preparo motor em diferentes modos de escolha

Potenciais de preparo motor em função do tempo nas condições determinada e livre.

3.3.3 Discussão

O Experimento 1 demonstrou padrões de influência do modo de seleção de movimentos sobre os potenciais preparatórios motores notoriamente distintos dos encontrados em estudos prévios. Diante desse fato, o Experimento 2 teve como principal objetivo verificar se essa influência inusitada pode ser de fato atribuída ao emprego da tarefa distratora associada ao infrassom. Em conformidade com a hipótese principal, após a remoção da tarefa distratora e o direcionamento da atenção explícita dos participantes à tarefa motora, a influência do modo de seleção de movimentos sobre o *Bereitschaftspotential* passou a apresentar conformidade com a literatura existente. Mais especificamente, em relação à escolha predeterminada, a livre escolha de movimentos encontrou-se associada à maior amplitude do potencial de preparo motor, manifestada de maneira mais ou menos uniforme ao longo de sua extensão.

Cabe observar que a remoção da tarefa mental, por si só, implicou em um significativo aumento do *Bereitschaftspotential*, particularmente na região frontocentral medial e durante a porção tardia do potencial. Esse resultado representa uma replicação do achado principal de nosso primeiro estudo (Seção 2) e corrobora a hipótese de que uma fração substancial do *Bereitschaftspotential* associado a “movimentos a ritmo próprio” pode ser atribuída à escolha deliberada de agir. Portanto, em conjunto com estudos prévios, o presente experimento indica que a amplitude do potencial de prontidão correlaciona-se diretamente com os graus de liberdade de uma escolha consciente associada a um ato motor. Desse modo, amplitudes crescentes do potencial são esperadas nas seguintes condições: sem envolvimento consciente; com escolha consciente de quando agir; e com escolha consciente de quando e como agir.

Em conformidade com esses achados, diversos estudos convergem para a hipótese de que o CSM, considerada a principal fonte dos componentes

mediais do *Bereitschaftspotential*, é crucial para modos de controle supervisionado do sistema motor (Cunnington et al. 1996; Nachev et al. 2005, 2007). Esse modo de controle torna-se fundamental para situações relativamente complexas, novas ou inesperadas, em que a correspondência entre contextos e ações não podem ser estabelecidas por mecanismos de controle automáticos.

3.4 Conclusão

O presente estudo investigou a influência do modo de seleção de respostas sobre o *Bereitschaftspotential* em situações de diferente envolvimento da consciência sobre o controle motor. Foi demonstrado que, sob mínima atenção consciente à tarefa motora, a escolha exógena de movimentos associou-se a um aumento da atividade cortical premotora não constatado em situações de escolhas endógenas. Esse fenômeno manifestou-se como um aumento da amplitude do *Bereitschaftspotential* durante instantes precoces do componente, refletindo possivelmente uma antecipação premotora a respostas previamente conhecidas. Por outro lado, em condições de elevada expressão consciente no controle motor, a maior amplitude do potencial de preparo motor mostrou superioridade na condição de escolha endógena de movimentos. Junto com estudos prévios, nossos resultados corroboram a hipótese de que processos associados à escolha livre e deliberada de como agir levam a um aumento de atividade cortical premotora, originados provavelmente no CSM. Tais manifestações não estariam associadas, no entanto, a processos relacionados com a escolhas endógenas executadas sob menor supervisão consciente.

4 Estudo 3: Efeito da vontade sobre o preparo motor em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo

4.1 Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) caracteriza-se por déficits no controle voluntário de pensamentos que manifestam-se como obsessões e/ou compulsões e causam importante prejuízo na qualidade de vida das pessoas acometidas. Obsessões são pensamentos intrusivos e recorrentes que causam grande ansiedade e desconforto; compulsões são ações mentais ou motoras repetitivas que o indivíduo sente-se impelido a realizar em resposta às obsessões ou a determinadas regras auto-impostas. O TOC representa um dos principais distúrbios psiquiátricos dada sua prevalência e gravidade dos sintomas (Heyman et al. 2006; Abramowitz et al. 2009). Atualmente, admite-se que a patogênese do transtorno apresenta bases orgânicas, envolvendo estruturas e funções cognitivas intimamente relacionadas com o controle motor voluntário (Insel e Winslow 1992).

Com base no desempenho dos pacientes em tarefas do tipo *go-nogo*, sinal de parada, teste de Stroop (Bannon et al. 2002; Chamberlain et al. 2006; Penadés et al. 2007), trabalhos somam evidências de que pacientes com TOC apresentam déficits de funções executivas associadas à inibição de respostas prepotentes. Em relação aos mecanismos neurofisiológicos subjacentes à essa disfunção, estudiosos propõem tanto uma insuficiência de mecanismos inibitórios quanto uma hiperativação de estruturas excitatórias associadas ao controle de movimentos (Dayan et al. 2014). Em virtude da predominância de sintomas não motores no TOC, admite-se que esse suposto desbalanço entre vias inibitórias e excitatórias provavelmente ocorre em estágios relativamente

precoces do planejamento motor, também envolvidos no controle de ações puramente mentais.

Uma das manifestações clínicas mais marcantes do TOC é a falta de deliberado controle sobre a dinâmica de conteúdos específicos da esfera mental. Os pacientes frequentemente apresentam pensamentos intrusivos e sentem-se impelidos a agir ou pensar de determinada maneira, como se a sua própria mente fosse governada por vontades alheias. A partir desses fatos, consideramos a hipótese de que a patogênese do TOC associa-se a uma insuficiência de mecanismos que possibilitam a atuação do controle voluntário sobre ações mentais que podem ou não manifestar-se como fenômenos motores. Essa insuficiência poderia levar à expressão incontida e recorrente de determinados pensamentos que tornar-se-iam cada vez mais intensos em virtude da propriedade hebbiana das redes neurais.

O presente trabalho visa avaliar manifestações eletrofisiológicas da vontade (escolha deliberada) de agir em pacientes com TOC. Em busca de maior controle de variáveis, o modelo comportamental estudado consistiu na simples contração voluntária e espontânea de um dedo. Em estudo prévio (Estudo 1, Seção 2), constatamos que a escolha consciente de agir associa-se a um aumento da amplitude do *Bereitschaftspotential*, um potencial negativo que precede o início de movimentos voluntários espontâneos em até dois segundos. Com base nesse achado, pretende-se comparar o *Bereitschaftspotential* de pessoas com e sem TOC em duas condições experimentais: primeiro, quando o ato motor sucede uma tarefa mental distratora, introduzida com o intuito de reduzir o envolvimento de processos conscientes sobre o planejamento motor; segundo, quando o participante é explicitamente instruído a realizar a ação sob comando da própria vontade. Dessa maneira, o estudo pretende verificar a hipótese de que pacientes com TOC apresentam relativa dificuldade de manifestar e manter um controle consciente sobre os processos de prontidão associados à gênese de movimentos voluntários simples.

4.2 Metodologia

4.2.1 Participantes

Doze pessoas com diagnóstico de TOC (DSM-IV: 300.3) recrutados do Ambulatório de Transtorno Obsessivo-compulsivo do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP participaram do experimento. Os pacientes apresentaram idade média de $41,17 \pm 13,58$ (média $\pm$ desvio padrão) anos, 9 eram mulheres e 1 era canhoto (segundo relato próprio). Onze pacientes estavam recebendo tratamento medicamentoso, todos com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (escitalopram 4, fluoxetina 6, sertralina 2). Os critérios de exclusão para participação do estudo incluíam uso ou dependência de drogas de abuso, presença de sintomas psicóticos, presença de doença neurológica, presença de outros transtornos psiquiátricos mais importantes ou tão importantes quanto o TOC, risco de suicídio, presenças de doenças sistêmicas agudas atuais. Cinco pacientes apresentaram história pregressa de outros distúrbios psiquiátricos (incluindo depressão maior, transtorno do pânico e transtorno de ansiedade generalizada), um atendia aos critério diagnóstico de depressão maior.

A gravidade dos sintomas dos pacientes foi avaliada com o uso do questionário objetivo proposto pelo *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS, questionário disponível na seção de anexos) (Goodman et al. 1989). A pontuação média dos pacientes foi $18,50 \pm 5,18$ (média para sintomas $8,67 \pm 2,90$ obsessivos ; média para sintomas compulsivos $9,83 \pm 2,97$).

Os participantes do grupo de controles foram recrutados respeitando-se a proporção de sexos e a faixas etárias individuais do grupo de pacientes. Nesse grupo, os participantes apresentaram idade média de $41,17 \pm 14,42$ anos, 9 eram mulheres, todos dextros. Nenhum indivíduo apresentou sintomas atuais ou pregressos que sugerissem diagnóstico de TOC. Nenhum indivíduo violou os critérios de exclusão mencionados acima.

Todos os participantes leram, entenderam e aceitaram o termo de

consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

4.2.2 Ambiente experimental

Os participantes realizaram o experimento sentados em uma sala escura e silenciosa, em frente a um monitor LCD (22 polegadas, 60Hz) à aproximadamente 60 cm de distância. As respostas motoras foram coletadas com um dispositivo de respostas Serial Response Box (Psychology Software Tools, PST Inc.). Os estímulos visuais foram gerados com o uso de Psychtoolbox 3 (Brainard 1997) para GNU Octave. Os dados eletroencefalográficos foram registrados com o sistema actiCHamp (BrainVision^R) de 64 eletrodos.

4.2.3 Estímulos e tarefas

4.2.3.1 Experimento 1 - Condição automática

No centro de uma tela cinza, um ponto de fixação preto (disco com raio 0,2°) era apresentado. Após o acionamento de um botão, o ponto mudava de cor sequencialmente para amarelo e vermelho (500 ms cada cor), sendo então encoberto por uma imagem (70,4 cm² de área) de breve aparição (desaparecimento gradual por 1667 ms). Quando o ponto de fixação preto tornava-se visível, o botão poderia ser pressionado novamente (Figura 8). As imagens apresentadas era pinturas do artista René Magritte. Após a apresentação da mesma imagem por cinco ensaios consecutivos, uma tela com o texto “próxima imagem” era exibida por um intervalo aleatório de 1 a 2 segundos. O experimento era constituído de dois blocos de 75 ensaios cada, um realizado com a mão direita e o outro, com a esquerda. A ordem dos blocos era contrabalançada entre os participantes.

Como instruções gerais, os participantes deveriam manter o olhar sob o ponto de fixação sempre que ele estivesse na tela, repousar completamente a mão com o dedo indicador (direito ou esquerdo, dependendo do bloco) apoiado sobre um botão da caixa de respostas durante todo o bloco e evitar qualquer movimento, exceto os exigidos pela tarefa. Em cada ensaio o participante deveria:

- a) pressionar o botão;
- b) olhar atentamente a imagem durante sua breve apresentação;
- c) fazer um pensamento qualquer relacionado com a imagem;
- d) após o pensamento ter ficado “bem claro” em suas mentes, seguir para o próximo ensaio pressionando o botão de resposta novamente.

Os participantes foram informados que o ato de realizar o pensamento era a tarefa prioritária do experimento e, portanto, deveria ser executada “com capricho”. Nenhum pensamento poderia se repetir ao longo dos ensaios. Nenhuma instrução explícita sobre quando o botão deveria ser pressionado foi fornecida. Antes do experimento, os participantes realizaram um treino com 20 ensaios.

4.2.3.2 *Experimento 2 - Condição volitiva*

Foram utilizadas os mesmos estímulos do Experimento 1, porém a imagem foi substituída pelo breve aparecimento de um ponto de fixação azul (que gradualmente tornava-se preto, por 1667 ms). O experimento também constituiu-se de dois blocos (60 ensaios cada), cada um realizado com uma mão. A ordem dos blocos foi contrabalanceada entre participantes.

No lugar do pensamento, os participantes foram instruídos a aguardar pelo menos 2 segundos (sem realizar contagens) e então, pressionar o botão quando se sentissem impelidos a fazê-lo, procurando não planejar o momento de suas ações. Os experimentos 1 e 2 foram realizados necessariamente nesta ordem, pois a atenção ao ato motor inerente ao segundo experimento não poderia manifestar-se no primeiro.

4.2.4 Registro e pré-processamento dos sinais eletrofisiológicos

A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 20 k Ω . Os registros foram realizados à 1000 Hz (modo CD). Os eletrodos de EEG obedeceram o posicionamento do sistema 10-10. Os eletrodos de eletromiografia (EMG) foram colocados sobre o músculo flexor superficial dos dedos no antebraço.

O pré-processamento e a análise de dados foram realizados com o uso do Matlab^R. A referência do sinal de EEG correspondeu à média dos eletrodos auriculares. O sinal de EEG foi filtrado com frequências passa-altas e passa-baixas de 0,05 e 40 Hz (filtro Butterworth de 2ª ordem, dupla passagem). A matriz de pesos utilizada para a análise de componentes independentes (método Infomax disponível no EEGLAB) (Delorme e Makeig 2004) foi obtida em uma cópia dos dados de EEG com filtro passa-altas de 1 Hz. Os componentes independentes de origem claramente ocular foram identificados por inspeção visual e removidos (Jordan et al. 1998).

O sinal de EMG foi filtrado com cortes passa-altas em 10 Hz (2ª ordem, dupla passagem) e supressor de banda de 58 e 62 Hz (4ª ordem, dupla passagem). Em cada ensaio, o início do movimento foi admitido como o momento em que o potencial cumulativo do módulo do EMG, durante os 250 ms antes do pressionamento do botão, ultrapassava 80%. O sinal de EEG foi recortados em trechos de -2300 ms a 600 ms em relação ao início do movimento. O potencial basal (*baseline*) adotado foi a média do sinal nos primeiros 300 ms do trecho.

Em cada trecho, eletrodos aberrantes eram aqueles em que amplitude máxima do sinal ultrapassava um limiar individual. Esse limiar (média 54,60 $\pm$ 13,50 μ V) foi definido como 110% da amplitude máxima esperada que, por sua vez, foi estimada por ajuste linear dos primeiros 60% dos valores de amplitude máxima ordenados em ordem crescente. Ensaios com mais de 8 eletrodos aberrantes foram excluídos. Os eletrodos aberrantes remanescentes foram

substituídos pela interpolação esférica spline (Perrin et al. 1989). Uma média de 19,69% ensaios por participante foram rejeitados e 3,76% dos canais por ensaio por participante foram interpolados.

As curvas de PRE individuais de cada condição foram extraídas pela média do sinal de EEG ao longo dos ensaios. Para representação gráfica (após análises estatísticas), um filtro passa-baixas a 20 Hz (2ª ordem, dupla passagem) foi aplicado às curvas de PRE.

4.2.5 Análise de dados

Os eletrodos dos hemisférios contralateral e ipsilateral em relação ao movimento foram transferidos para os hemisférios esquerdo e direito, respectivamente. Com base na topografia do *Bereitschaftspotential* (Figura 8B), três regiões de interesse foram selecionadas: FCz, Fz e CPz; FC, F e CP contralaterais; FC, F e CP ipsilaterais. Os PREs de cada região foram representados pela média de cada tripla de eletrodos. A amplitude do *Bereitschaftspotential* foi representada pelo potencial médio no intervalo de -200 a 0 ms em relação ao início do movimento.

As amplitudes do potencial de preparo motor foram comparadas com uma análise de variância mista de medidas repetidas com grupo como fator inter-sujeito (TOC e controle), e região (contralateral, medial e ipsilateral) e condição (*automática* e *volitiva*) como fatores intra-sujeitos. Em análises post-hoc, valores de p foram corrigidos com método de Bonferroni-Holm.

A amplitude da atividade de EMG foi tomada como a média do sinal (em módulo) no intervalo entre -50 e 100 ms. A latência do movimento foi definida como o intervalo desde o completo aparecimento do ponto de fixação preto até o início do movimento. A comparação dessas variáveis também baseou-se na análise de variância mista com fatores inter-sujeito grupo e intra-sujeito condição.

Figura 8-Esquema experimental e a amplitude do Bereitschaftspotential

(A) Esquema da sequência de eventos do experimento. (B) Topografia do pico do Bereitschaftspotential. (C) Barras de erro das amplitudes do Bereitschaftspotential nas condições e nos grupos.

4.3 Resultados

Conforme demonstrado na Figura 8B, o pico do *Bereitschaftspotential* apresentou-se difusamente nas regiões centrais com lateralização para o lado contralateral em relação ao ato motor [$F(2,00; 44,00) = 11,70$, $p < 0,001$ para efeito principal da região].

A condição experimental influenciou as amplitudes do *Bereitschaftspotential* de maneira diferenciada em relação aos grupos [$F(1,00;$

22,00) = 4,92, $p = 0,037$ para efeito principal da condição; $F(1,00; 22,00) = 7,02$, $p = 0,015$ para interação entre grupo e condição]. Conforme apresentado na Figura 8C, essa influência caracterizou-se pelo efeito simples da condição especificamente no grupo controle. Mais especificamente, no grupo controle, a amplitude do potencial de prontidão na condição *volitiva* foi maior que na *automática* [$t(11) = 4,70$, $p = 0,001$]; no grupo TOC, não foi observada diferença entre as condições [$t(11) = -0,25$, $p = 0,805$]. As curvas do *Bereitschaftspotential* de cada condição nos dois grupos, bem como as distribuições espaciais das diferenças de amplitude entre as condições, estão representados na Figura 9.

As interações entre condição e região [$F(2,00; 44,00) = 1,48$, $p = 0,239$] e entre condição, região e grupo [$F(2,00; 44,00) = 2,30$, $p = 0,113$] mostraram-se insignificantes. Também foi insignificante o efeito principal do grupo [$F(1,00; 22,00) = 0,28$, $p = 0,601$] e a interação entre canal e grupo [$F(2,00; 44,00) = 1,27$, $p = 0,290$].

Durante o experimento, não se observou diferenças significativas entre grupos ou condições nas latências médias dos movimentos (4491 ± 2557 ms) [$F(1,00; 22,00) = 0,09$, $p = 0,765$ para efeito grupo; $F(1,00; 22,00) = 0,68$, $p = 0,418$ para efeito condição; $F(1,00; 22,00) = 0,16$, $p = 0,690$ para interação]. As amplitudes médias da atividade de EMG também não apresentaram diferenças entre condições ou grupos [$F(1,00; 22,00) = 0,30$, $p = 0,590$ para efeito condição; $F(1,00; 22,00) = 1,36$; $p = 0,256$ para efeito grupo; $F(1,00; 22,00) = 2,54$, $p = 0,126$ para interação].

Figura 9-Potencial de preparo motor em diferentes grupos e condições

Os mapas topográficos mostram a distribuição da diferença da amplitude do Bereitschaftspotential entre as condições para cada grupo (estatística t com $p < 0.05$). Os gráficos mostram os potenciais de preparo motor em cada condição e nos grupos em função do tempo.

4.4 Discussão

O presente estudo investigou a hipótese de que pacientes com TOC apresentam sinais de reduzida expressão de controle de ação consciente sobre processos premotores associados à execução de movimentos voluntários espontâneos. Para isso, comparamos as amplitudes do *Bereitschaftspotential* que precede movimentos simples executados em dois níveis de controle consciente, reduzido (condição automática) e elevado (condição volitiva). Em conformidade com nosso estudo prévio (Estudo 1, Seção 2), na condição *volitiva*, os participantes sem TOC apresentaram maiores amplitudes de *Bereitschaftspotential* do que na condição *automática*. Esse fato sugere que processos intrinsecamente associados com o controle consciente do início de uma ação motora levam à maior atividade cortical de preparo motor.

Ademais, o principal resultado do estudo indica que esse efeito da escolha consciente de agir sobre os processos preparatórios motores não se manifestam da mesma forma nos pacientes com TOC. Nesse grupo, o *Bereitschaftspotential* não se alterou ao longo das condições *volitiva* e *automática*. De acordo com a hipótese principal do estudo, esse resultado pode ser interpretado como uma hipoativação de processos associados ao controle consciente de ações. Ainda que tais processos não representem o controle consciente propriamente dito, sua reduzida expressão pode representar um correlato indireto de sua insuficiência.

Mesclando essas evidências com nossas experiências subjetivas, podemos concluir que quando solicitamos explicitamente que um indivíduo se mova conforme sua vontade, ele fica propenso a hesitar. Diante das possibilidades de mover-se ou permanecer imóvel, o indivíduo realiza uma escolha deliberada durante a qual podem ser recrutadas diversas funções cognitivas como às envolvidas na percepção temporal, tomada de decisão ou evocação de memória operacional. Em indivíduos saudáveis, esse estado de hesitação parece evocar atividades corticais que, principalmente por exibirem estrita relação temporal com o movimento, são entendidas como premotoras.

Nos indivíduos com TOC, a mesma experiência consciente parece não evocar (ou evocar pouco) tais atividades, os processos preparatórios motores exibem um padrão muito semelhante ao observado quando o movimento é executado automaticamente, ou seja, com mínimo envolvimento consciente.

De acordo com os resultados, as influências da condição sobre os potenciais de preparo motor não podem ser atribuídas a diferenças nas latências médias dos movimentos. Além disso, as amplitudes de ativação de EMG sugerem que a força muscular associada ao pressionamento do botão não sofreu grandes alterações ao longo das condições. No entanto, não se pode rejeitar a possibilidade de os indivíduos do grupo TOC estarem apresentado pensamentos intrusivos ou obsessões que, por sua vez, atuaram como distratores análogos à tarefa mental do primeiro experimento. Ou seja, sob essa perspectiva, na condição *volitiva*, os pacientes não estariam atentos ao controle motor, mas ocupados em afastar ou anular esses sintomas. Esse fato poderia explicar a ausência de diferença do *Bereitschaftspotential* entre as condições.

Outro fator não controlada foi o tratamento farmacológico, não é possível no momento afirmar que o uso de inibidores de recaptação de serotonina por todos os pacientes com TOC não influenciou a análise dos potenciais de preparo motor.

5 Conclusão

O presente trabalho investigou a influência da experiência consciente de controle de ações sobre os processos premotores envolvidos na gênese do *Bereitschaftspotential*. Em conjunto, os estudos desenvolvidos demonstraram que o envolvimento da consciência no controle motor representa uma potencial variável de confusão e que seu controle pode ser fundamental em determinados estudos eletrofisiológicos sobre processos preparatórios motores. Ademais, os estudos mostram que tal controle de variável pode ser realizado com o uso de tarefas mentais distratoras dispostas estrategicamente ao longo das ações motoras de interesse.

Em relação à fisiologia do *Bereitschaftspotential*, os estudos corroboram a hipótese de que parte de sua negatividade, manifestada principalmente em regiões frontocentrais mediais, associa-se à escolha consciente de agir (ou não) e de como agir. Os resultados mostram também a distinção entre escolha endógena e livre arbítrio de ações motoras em termos de ativações premotoras, sendo estas consistentemente maiores no segundo caso. Finalmente, o terceiro estudo sugere que a fisiopatologia do transtorno obsessivo-compulsivo pode estar relacionada a uma reduzida influência de mecanismos de controle de ações conscientes sobre processos premotores.

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo de processos adaptativos sensório-motores.

2. PESQUISADOR : Jorge Shiro Inamori Takashima

CARGO/FUNÇÃO: pós-graduando
REGIONAL Nº 141342

INSCRIÇÃO CONSELHO

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de radiologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

Você está sendo convidado a participar voluntariamente do estudo “Estudo de processos adaptativos sensório-motores”, que visa estudar o funcionamento do cérebro humano durante realização de um movimento em uma situação de decisão rápida.

Você deve ler este esse documento e se tiver alguma dúvida, deve perguntar ao pesquisador. Caso aceite participar, você deve assinar e datar este documento, recebendo então uma cópia também assinada e datada.

Para participar do experimento, o voluntário, de qualquer sexo ou raça, com idade entres 18 e 45 anos, não devem apresentar doenças ou estar em uso de medicamentos que possam alterar o pleno funcionamento do sistema nervoso central. O participante deve apresentar acuidade visual para identificar com facilidade os estímulos apresentados na tela do experimento, sendo permitido para isso o uso de órteses oculares, como óculos ou lentes de contato. Não podem apresentar deficiências físicas que impeçam a realização das tarefas ou impossibilite o uso da touca de eletroencefalografia.

Os procedimentos que serão realizados são:

- Entrevista simples sobre dados pessoais, presença de doenças e uso de medicamentos;
- Treinamento psicofísico, em que o indivíduo deve aprender a tarefa a ser executada na frente do computador. A duração aproximada da etapa é de 30 minutos.
- Limpeza do couro cabeludo com shampoo neutro e água e após, com álcool 70%;
- Colocação da touca de eletroencefalografia, procedimento que não machuca e nem causa dor, com duração de cerca de 40 minutos; O eletroencefalograma é um aparelho que permite medir as atividades elétricas que ocorrem no cérebro. O aparelho não causa nenhum dano à

saúde, não machuca e não oferece nenhum risco de choque elétrico. Todos os produtos utilizados não são irritantes, nem considerados alergênicos.

- Realização do teste. O teste consiste em um jogo de computador com duração aproximada de uma hora, que deverá ser realizado com a touca de eletroencefalograma.

Não há dano à saúde previsto no experimento, assim como nenhum procedimento é considerado doloroso. Os dados e informações pessoais coletados serão mantidos em sigilo, e serão divulgados em anonimato, de modo que nenhuma informação pessoal será associada aos dados ou aos resultados divulgados. O participante pode ficar um pouco cansado devido ao tempo prolongado de preparação e realização do teste.

Nenhum benefício financeiro ou material será fornecido ao participante. Há benefício acadêmico, uma vez que serão oferecidas informações sobre o conteúdo teórico que motivou a realização do experimento, após a realização do mesmo, e sobre a metodologia utilizada, conforme o interesse do voluntário.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Jorge Shiro Inamori Takashima,, que pode ser encontrado no Centro de Medicina Nuclear endereço Trav. R. Dr. Ovidio Pires de Campos s/n, Hospital das Clínicas, São Paulo, Telefone (11)2661-8139. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail:

cep.fmusp@usp.br

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, inclusive após a coleta, retirando seus dados. Caso haja desistência, não haverá qualquer prejuízo a eventuais futuros atendimentos nesta Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Certificamos que os dados coletados serão utilizados somente para esta pesquisa.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Estudo de processos adaptativos sensório-motores”.

Eu discuti com o Dr. Jorge Shiro Inamori Takashima sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e estou ciente que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes, durante ou depois o mesmo, sem qualquer penalidades ou prejuízos ao meu atendimento, caso necessite, nesta instituição.

Assinatura do
paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____ / ____ / ____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES
HUMANOS - RESOLUÇÃO Nº 196 – CNS)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE

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

RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Estudo eletroencefalográfico em pacientes com TOC (sem medicação e refratários) e controles”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL

FILHO.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR TITULAR

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45280

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Psiquiatria

Investigadores executantes:

Renato Teodoro Ramos

Professor Associado, FMUSP CRM: 51.871

Jorge Shiro I. Takashima

Pós-graduando, FMUSP CRM: 141.342

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : A duração total deste projeto é prevista em 4 anos.

Você está sendo convidado(a) a participar deste projeto por ser um voluntário saudável ou por ter transtorno obsessivo-compulsivo.

Proposta da pesquisa

O PROTOC é um grupo que pesquisa o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e outros sintomas associados a essa doença. Este grupo oferece tratamento para aqueles pacientes que tem transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), que não tem outras doenças que possam piorar com o tratamento para o TOC e que aceitem participar dos projetos de pesquisa em andamento.

Ao aceitar participar deste estudo você será convidado a fazer parte de um experimento com duração de 2 horas no qual uma touca com eletrodos será colocada sobre sua cabeça com pequenas quantidades de gel. Seu suor e batimentos cardíacos serão medidos por eletrodos superficiais (que não entram

na pele).

Durante o experimento, você deverá observar imagens numa tela de computador a sua frente. Durante a apresentação de cada imagem, você deverá realizar movimentos com sua mão no momento que você mesmo decidir.

Procedimentos

Caso você aceite participar deste estudo, terá que responder a uma série de entrevistas semi-estruturadas e escalas de avaliação psiquiátricas que podem durar de 2 a 4 horas para seu total preenchimento.

Riscos e Inconveniências

As tarefas a serem realizadas para a conclusão deste projeto possuem alguns riscos e inconveniências para o paciente.

O experimento não oferece nenhum risco conhecido. Existe apenas o desconforto relacionado ao próprio experimento (permanecer sentado por cerca de uma hora).

Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência para o seu tratamento. Para tanto, cada caso deverá ser discutido com o corpo clínico do PROTOC. Se necessário (persistência de dúvida quanto a manutenção ou não do paciente no protocolo) será solicitado parecer da comissão de ética do Hospital das Clínicas.

Benefícios

Não há benefício direto para os pacientes que participarem deste estudo além de receber tratamento para o TOC descrito acima. O potencial benefício para a sociedade é que este estudo pode aumentar o conhecimento sobre o tratamento do TOC. Esperamos, com resultados deste estudo, compreender como o tratamento funciona para ajudar àqueles que não respondem

satisfatoriamente aos tratamentos conhecidos.

Alternativas para participação

Sua participação é voluntária e caso você decida não participar da pesquisa você receberá atendimento neste mesmo hospital ou na rede de saúde da comunidade. Caso você tenha interesse em receber uma avaliação psiquiátrica, ainda que não tenha sido escolhido para participar do estudo, você poderá solicitar esta avaliação no próprio serviço de Psiquiatria.

A seguir, as considerações usuais envolvidas com estudos de pesquisa envolvendo seres humanos, que devem constar de todos os consentimentos:

Uso de material

Durante a pesquisa, os resultados das medidas de eletroencefalografia serão armazenados para avaliação científica, pesquisa e ensino ou mesmo para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde. Caso você concorde, poderá ser convocado para assinar novo termo de consentimento autorizando o uso dessas amostras para os objetivos já propostos.

Sigilo e privacidade

As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto.

Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo. Vídeos, fotos e outros materiais audiovisuais serão utilizados para fins didáticos ou científicos, e só serão utilizados após minha permissão por escrito, sendo que você poderá ver este material antes de assinar o consentimento.

Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza e acarretará os custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

Estudos com drogas ainda não liberadas pelos órgãos oficiais constarão

de outro consentimento, porém você aceita participar de estudos clínicos com drogas já liberadas.

Demais informações

Em qualquer momento do estudo você poderá obter mais informações com a Dr. Jorge Shiro I. Takashima, que está apto a solucionar minhas dúvidas. Você poderá solicitar informações de qualquer conhecimento significativo descoberto durante este projeto.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Declaração

Eu compreendo que poderei solicitar meu desligamento do presente projeto a qualquer momento. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Estudo eletroencefalográfico em pacientes com TOC (sem medicação e refratários) e controles”.

Eu discuti com o Dr. Jorge Shiro I. Takashima sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as

garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura _____ do _____
paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha _____ Data ____ / ____ / ____
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-
analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo _____
estudo Data ____ / ____ / ____

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28/11/2012, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 385/12 intitulado: “ESTUDO DE PROCESSOS ADAPTATIVOS SENSORIO-MOTORES.” apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Koichi Sameshima

Pesquisador (a) Executante: Jorge Shiro Inamori Takashima

CEP-FMUSP, 11 de Janeiro de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B: Questionário Y-BOCS

Escala Obsessivo – Compulsivo de Yale – Brown – Y – BOCS (Goodman et al., 1989)

As questões 1 a 5 são sobre **PENSAMENTO OBSESSIVOS**

Obsessões são ideias, imagens ou impulsos indesejados que penetram no pensamento contra a vontade ou esforços para resistir a eles. Geralmente envolvem temas relacionados a danos, riscos ou perigos. Algumas obsessões comuns são: medo excessivo de contaminação, dívidas recorrentes sobre perigo, preocupação extrema com ordem, simetria ou perfeição, medo de perder coisas importantes.

Por favor, responda as questões assinalando o quadrado respectivo.

1. **TEMPO OCUPADO** POR PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P.: Quanto de seu tempo é ocupado por pensamentos obsessivos?

0 = Nenhum

1 = Menos de 1 hora/dia ou ocorrência ocasional

2 = 1 a 3 horas/dias ou frequente

3 = Mais de três horas até 8 horas/dia ou ocorrência muito frequente

4 = Mais de 8 horas/dia ou ocorrência quase constante

2. **INTERFERÊNCIA** provocada pelos PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P.: Até que ponto seus pensamentos obsessivos interferem com seu trabalho, escola, vida social ou outras atividades importantes? Há qualquer coisa que você não faça por causa deles?

0 = Nenhuma

1 = Alguma: leve interferência com atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho geral não é prejudicado.

2 = Moderada: clara interferência no desempenho social ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar.

3 = Grave: provoca prejuízo considerável no desempenho social ocupacional .

4 = Muito grave: incapacitante

3. **SOFRIMENTO** relacionado aos PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P .: Até que ponto os seus pensamentos obsessivos o perturbam ou provocam mal – estar em você? (Na maior parte dos casos, a perturbação/mal – estar é equivalente à ansiedade; contudo, alguns pacientes podem descrever as suas obsessões com perturbadoras mas negam sentir ansiedade. (Avalie somente a ansiedade que parece ser desencadeada pelas obsessões, não a ansiedade generalizada ou ansiedade associada a outras condições).

0 = Nenhuma

1 = Não atrapalha muito

2 = Incomoda, mas ainda é controlável

3 = Muito incômoda

4 = Angústia constante e incapacitante

4. **RESISTÊNCIA** CONTRA OBSESSÕES

P .: Até que ponto você se esforça para resistir aos seus pensamentos obsessivos? Com que frequência você tenta não ligar ou distrair a atenção desses pensamentos quando eles entram na sua mente?

0 = Faz sempre esforços para resistir, ou sintomas mínimos que não necessitam de resistência ativa

1 = Tenta resistir a maior parte das vezes

2 = faz algum esforço para resistir

3 = Entrega-se a todas as obsessões sem tentar controlá-las, ainda que faça isso com alguma relutância

4 = Cede completamente a todas as obsessões de modo voluntário

5. GRAU DE **CONTROLE** SOBRE OS PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P .: Até que ponto você consegue controlar os seus pensamentos obsessivos?
É habitualmente bem-sucedido quando tentar afastar a atenção dos pensamentos obsessivos ou interrompê-los? Consegue afastá-los?

0 = Controle total

1 = Bom controle: geralmente capaz de interromper ou afastar as obsessões com algum esforço e concentração

2 = Controle moderado: algumas vezes capaz de interromper ou afastar as obsessões

3 = Controle leve: raramente bem - sucedido quando tenta interromper ou afastar as obsessões, consegue somente desviar a atenção com dificuldade.

4 = Nenhum controle: as obsessões experimentadas como completamente involuntárias, raramente capaz, mesmo que seja momentaneamente , de desviar seus pensamentos obsessivos.

As questões seguintes são sobre **COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS**

As compulsões são impulsos que as pessoas têm que fazer para diminuir sentimentos de ansiedade ou outro desconforto. Frequentemente, elas têm comportamentos intencionais repetitivos, propostos, chamados rituais. O comportamento em si pode parecer apropriado, mas se torna um ritual quando feito em excesso. Lavar, conferir, organizar, acumular coisas e outros comportamentos podem ser rituais. Alguns rituais são mentais. Por exemplo, pensar ou dizer coisas várias vezes em voz baixa.

6. TEMPO GASTO COM COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS

P.: Quanto tempo você gasta com comportamentos compulsivos? Quanto tempo você leva a mais do que a maioria das pessoas para realizar atividades rotineiras por causa de seus rituais? Com que frequência você faz rituais?

0 = Nenhum

1 = leve: menos de uma hora/dia ou ocorrência ocasional de comportamentos compulsivos

2 = Moderado: Passa 1 a 3 horas/dia realizando as compulsões (ou execução frequente de comportamentos compulsivos)

3 = Grave: Mais de 3 horas/dia até 8 horas/dia ou execução muito frequente de comportamentos compulsivos

4 = Muito grave: passa mais de 8 horas/dia realizando compulsões (ou execução quase constante de comportamentos compulsivos – muito numerosos para contar)

7. INTERFERÊNCIA provocada pelos comportamentos compulsivos

Até que ponto suas compulsões interferem em sua vida social ou profissional?
Existe alguma atividade que você deixa de fazer por causa de suas

compulsões? (se atualmente não estiver trabalhando avalie até que ponto o desempenho seria afetado se o paciente estivesse internado)

0 = Nenhuma

1 = Leve interferência com atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho global não está deteriorado.

2 = Moderada: clara interferência no desempenho social ou ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar.

3 = Grave: provoca prejuízo considerável no desempenho social ou ocupacional.

4 = Muito grave: incapacitante

8. SOFRIMENTO relacionado aos COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS

P .: Como você sentiria se fosse impedido de realizar sua(s) compulsão (ões)?
Quão ansioso você ficaria?

0 = nenhum

1 = Leve: ligeiramente ansioso se as compulsões forem interrompidas, ou ligeiramente ansioso durante a sua execução

2 = moderado: A ansiedade sobe a um nível controlável se as compulsões forem interrompidas, ou a ansiedade sobe a um nível controlável durante a sua execução.

3 = Intenso: aumento proeminente e muito perturbador da ansiedade se as compulsões forem interrompidas, ou aumento de ansiedade proeminente e muito perturbador durante sua execução

4 = Muito intenso: ansiedade incapacitante a partir de qualquer intervenção com o objetivo de modificar as compulsões, ou ansiedade incapacitante durante a execução das compulsões.

9. RESISTÊNCIA às COMPULSÕES

P .: Até que ponto você se esforça para resistir as suas compulsões?

0 = Faz sempre esforço para resistir ou sintomas tão mínimos que não necessitam de resistência ativa

1 = tenta resistir na maior parte das vezes

2 = Faz algum esforço para resistir

3 = cede a todas as compulsões sem tentar controlá-las, ainda que faça isso com alguma relutância

4 = Cede completamente a todas as compulsões de modo voluntário

10. GRAU DE CONTROLE SOBRE O COMPORTAMENTO COMPULSIVO

P .: Com que força você se sente obrigado a executar os comportamentos ?

Até que ponto consegue controlar as suas compulsões?

0 = Controle total

1 = Bom controle: sente-se pressionado a executar as compulsões, mas tem algum controle voluntário

2 = Controle moderado: sente-se fortemente pressionado a executar as compulsões e somente consegue controlá-las com dificuldade

3 = Controle leve: pressão muito forte para executar as compulsões, o comportamento compulsivo tem que ser executado até o fim e somente com dificuldade consegue retardar a execução dessas compulsões

4 = Nenhum controle : a pressão para executar as compulsões é experimentada como completamente dominadora e involuntária; raramente capaz de, mesmo que seja momentaneamente, de retardar a execução das compulsões.

Referências

- Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009;374(9688):491–9.
- Baker KS, Piriapunyaporn T, Cunnington R. Neural activity in readiness for incidental and explicitly timed actions. *Neuropsychologia*. 2012;50(5):715–22.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Response inhibition deficits in obsessive – compulsive disorder. 2002;110:165–74.
- Benecke R, Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Increase of the Bereitschaftspotential in simultaneous and sequential movements. *Neurosci Lett*. 1985;62(3):347–52.
- Bortoletto M, Lemonis MJ, Cunnington R. The role of arousal in the preparation for voluntary movement. *Biol Psychol*. 2011;87(3):372–8.
- Bosch V, Mecklinger A, Friederici AD. Slow cortical potentials during retention of object, spatial, and verbal information. *Cogn Brain Res*. 2001;10(3):219–37.
- Brainard DH. The psychophysics toolbox. *Spat Vis*. 1997;10:433–6.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1282–4.
- Cunnington R, Bradshaw JL, Iansek R. The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement. *Hum Mov Sci*. 1996;15(5):627–47.
- Dayan A, Berger A, Anholt GE. Enhanced action tendencies in high versus low obsessive-compulsive symptoms: An event-related potential study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;224(2):133–8.
- Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*. 1991;84(2):393–402.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134:9–21.
- Dirnberger G, Fickel U, Lindinger G, Lang W, Jahanshahi M. The mode of

- movement selection. Movement-related cortical potentials prior to freely selected and repetitive movements. *Exp Brain Res*. 1998;120(2):263–72.
- Doyle R. Jamesian free will, the two-stage model of William James. *William James Stud*. 2010;5(1):25–50.
- Eimer M, Coles MGH. The lateralized readiness potential as an on-line measure of central response activation processes. *Behav Res Methods, Instruments, Comput*. 2003;30(1):146–56.
- Farah MJ, Weisberg LL, Monheit M, Peronnet F. Brain activity underlying mental imagery: Event-related potentials during mental image generation. *J Cogn Neurosci*. 1989;1(4):302–16.
- Frith CD, Friston K, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc R Soc London B Biol Sci*. 1991;244(1311):241–6.
- Van Gemmert AWA, Van Galen GP. Stress, neuromotor noise, and human performance: a theoretical perspective. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1997;23(5):1299–313.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen S a, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Vol. 46, *Archives of general psychiatry*. 1989. p. 1006–11.
- Haggard P, Eimer M. On the relation between brain potentials and the awareness of voluntary movements. *Exp Brain Res*. 1999;126(1):128–33.
- Heyman I, Mataix-Cols, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *Br Med J*. 2006;333(AUGUST):424–9.
- Hoshi E, Tanji J. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol*. 2004;92(6):3482–99.
- Ikeda A, L Ders HO, Burgess RC, Shibasaki H. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. *Brain*. 1992;115(4):1017–43.
- Insel TR, Winslow JT. Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;
- Isoda M, Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci*. 2007;10(2):240–8.
- Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from

- automatic to controlled eye movement. *J Neurosci*. 2008;28(28):7209–18.
- Isoda M, Hikosaka O. Cortico-basal ganglia mechanisms for overcoming innate, habitual and motivational behaviors. *Eur J Neurosci*. 2011;33(11):2058–69.
- James W. The principles of psychology. 1913;
- Jordan M, Kearns M, Jungl T, Humphriesl C, Sejnowskil TJ, Diego S, et al. Removes Artifacts from Electroencephalographic Recordings. 1998;894–900.
- Kitamura J, Shibasaki H, Kondo T. A cortical slow potential is larger before an isolated movement of a single finger than simultaneous movement of two fingers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993a;86(4):252–8.
- Kitamura J, Shibasaki H, Takagi A, Nabeshima H, Yamaguchi a. Enhanced negative slope of cortical potentials before sequential as compared with simultaneous extensions of two fingers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993b;86(3):176–82.
- Kornhuber HH, Deecke L. Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflüger's Arch für die gesamte Physiol des Menschen und der Tiere*. 1965;284(1):1–17.
- Lemke MR, Fischer CJ, Wendorff T, Fritzer G, Rupp Z, Tetzlaff S. Modulation of involuntary and voluntary behavior following emotional stimuli in healthy subjects. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005;29(1):69–76.
- Leuthold H, Sommer W, Ulrich R. Partial advance information and response preparation: Inferences from the lateralized readiness potential. *J Exp Psychol Gen*. 1996;125(3):307–23.
- Libet B, Gleason C a, Wright EW, Pearl DK. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain*. 1983;106 (Pt 3):623–42.
- Matsushashi M, Hallett M. The timing of the conscious intention to move. *Eur J Neurosci*. 2008;28(11):2344–51.
- McAdam DW, Seales DM. Bereitschaftspotential enhancement with increased level of motivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;27(1):73–5.
- Metz GA. Stress as a modulator of motor system function and pathology. *Rev Neurosci*. 2007;18(3–4):209–22.
- Metz GA, Jadavji NM, Smith LK. Modulation of motor function by stress: A novel concept of the effects of stress and corticosterone on behavior. *Eur J Neurosci*.

2005;22(5):1190–200.

Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(11):856–69.

Nachev P, Rees G, Parton A, Kennard C, Husain M. Volition and Conflict in Human Medial Frontal Cortex. *Curr Biol*. 2005;15(2):122–8.

Nachev P, Wydell H, O'Neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*. 2007;36(SUPPL. 2):T155--T163.

Navarro M, Miyamoto N, van der Kamp J, Morya E, Ranvaud R, Savelsbergh GJP. The effects of high pressure on the point of no return in simulated penalty kicks. *J Sport Exerc Psychol*. 2012;34(1):83–101.

Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):404–10.

Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72(2):184–7.

Praamstra P, Cools AR, Stegeman DF, Horstink M. Movement-related potential measures of different modes of movement selection in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1996;140(1):67–74.

Praamstra P, Stegeman DF, Horstink MWIM, Brunia CHM, Cools AR. Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection. *Exp Brain Res*. 1995;103(3):429–39.

Rektor I, Bareš M, Kaňovský P, Kukleta M. Intracerebral recording of readiness potential induced by a complex motor task. *Mov Disord*. 2001;16(4):698–704.

Rektor I, Fève A, Buser P, Bathien N, Lamarche M. Intracerebral recording of movement related readiness potentials: an exploration in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90(4):273–83.

Rektor I, Louvel J, Lamarche M. Intracerebral recording of potentials accompanying simple limb movements: A SEEG study in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(4):277–86.

Shibasaki H, Barrett G, Halliday E, Halliday AM. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980;49(3–4):213–26.

Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol.* 2006;117(11):2341–56.

Simonetta M, Clanet M, Rascol O. Bereitschaftspotential in a simple movement or in a motor sequence starting with the same simple movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect.* 1991;81(2):129–34.

Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* (80-). 1998;282:1846–51.

Touge T, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD. Movement-related cortical potentials preceding repetitive and random-choice hand movements in parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995;37(6):791–9.

Yazawa S, Ikeda A, Kunieda T, Ohara S, Mima T, Nagamine T, et al. Human presupplementary motor area is active before voluntary movement: subdural recording of Bereitschaftspotential from medial frontal cortex. *Exp brain Res.* 2000;131(2):165–77.