



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Matheus Mangini Bertuzzo

Caracterização do efeito da condição dos olhos, da iluminação e do posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às redes do estado de repouso em seres humanos

Florianópolis
2022

Matheus Mangini Bertuzzo

Caracterização do efeito da condição dos olhos, da iluminação e do posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às redes do estado de repouso em seres humanos

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.

Orientador: Prof. Adair Roberto Soares dos Santos, Dr.
(*in memoriam*)

Coorientador1: Prof. Odival Cezar Gasparotto, Dr.

Coorientador2: Prof. Rodrigo Pereira Rocha, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Bertuzzo, Matheus Mangini

Caracterização do efeito da condição dos olhos, da iluminação e do posicionamento endógeno sobre o padrão espaço temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às redes do estado de repouso em seres humanos / Matheus Mangini Bertuzzo ; orientador, Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, coorientador, Odival Cezar Gasparotto, coorientador, Rodrigo Pereira Rocha, 2022.

195 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Redes do Estado de Repouso. 3. Condição dos olhos. 4. Eletroencefalografia. 5. Tomografia Eletromagnética Encefálica de Baixa Resolução exata. I. Moreira, Eduardo Luiz Gasnhar. II. Gasparotto, Odival Cezar. III. Rocha, Rodrigo Pereira IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. V. Título.

Matheus Mangini Bertuzzo

Caracterização do efeito da condição dos olhos, da iluminação e do posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às redes do estado de repouso em seres humanos

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Mauricio Peña Cunha, Dr.
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Maurício Girardi Schappo, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Mailce Borges Mota, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Neurociências.

Prof. Aderbal Silva Aguiar Júnior, Dr.
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2022.

Dedico este trabalho especialmente aos meus pais, Algilar Antonio Bertuzzo e Ivete Mangini Bertuzzo, e à minha família por todo o amor, educação e apoio que recebi.

À minha esposa Amanda Marcos Ferreira e ao meu filho Pedro Henrique Bertuzzo, por fazerem meus dias melhores e mais felizes.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento especial ao Prof. Dr. Adair Roberto Soares do Santos (*in memoriam*) que me concedeu a oportunidade e confiança para desenvolver meu doutorado no Programa de Pós-Graduação em Neurociências (PPG-Neuro). Sou eternamente grato por ter sido meu orientador, pelos ensinamentos que me passou, conversas de corredor, incentivo e exemplo de pessoa.

Ao Prof. Dr. Odival Cezar Gasparotto pela coorientação, pelos debates, pelos ensinamentos e pela disponibilidade durante todo meu período de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Pereira Rocha pela coorientação e pelos ensinamentos que me passou. Sua experiência e conhecimento foram fundamentais para me orientar e tornar este trabalho possível.

Ao Prof. Ms. Ricardo Spyrídes Boabaid Pimentel Gonçalves pela amizade e por ter se colocado à disposição para o desenvolvimento de dispositivos utilizados neste estudo.

Ao Prof. Dr. Eduardo Luiz Gasnhar Moreira por ter assumido a minha orientação, pela disponibilidade e pela colaboração nas atividades do PPG.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Neurociências e aos Professores externos ao programa que contribuíram para a minha formação, pelos ensinamentos e pelas aulas ministradas.

Aos Professores membros da banca de qualificação do doutorado: Prof(a). Dr(a). Michele Rechia Fighera, Prof. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos e Prof. Dr. João Ricardo Sato pelas sugestões e contribuições neste trabalho.

Aos colegas e amigos que passaram pelo Laboratório de Neurometria e Biofeedback (LANEBI), em especial à Dda. Adriana Boschi Moreira e Dr. Adriano Machado que me auxiliaram nas coletas e nas atividades.

Aos colegas da Pós-Graduação pela amizade, troca de conhecimento no dia-a-dia, nas aulas e pela parceria na organização e realização dos eventos do PPG-Neuro.

Aos voluntários que disponibilizaram seu tempo para realizar as coletas para este trabalho.

Ao Prof. Marcus Vinícius Chrysóstomo Baldo pelas discussões estatísticas.

Ao Professor e amigo Valdeci Foza pelo apoio, incentivo e por ter me apresentado esta área incrível chamada de Neurociências.

Aos meus pais, Algilar Antonio Bertuzzo e Ivete Mangini Bertuzzo, pela confiança, incentivo e apoio.

À minha tia Ivanete Mangini; aos meus irmãos Lucas e Camila Mangini Bertuzzo; aos meus avós Ulisses Mangini (*in memoriam*), Irena Mangini (*in memoriam*), Aléxio Bertuzzo (*in memoriam*) e Izolda Bregolin Bertuzzo; e a todos meus familiares, pelo apoio, incentivo e confiança a mim dedicado.

Um agradecimento mais que especial à minha esposa Amanda Marcos Ferreira e ao meu filho Pedro Henrique Bertuzzo, minhas razões para buscar sempre o melhor. Amo vocês.

Aos mestres/professores, colegas e amigos que contribuíram para a minha formação escolar, acadêmica e profissional.

À CAPES pelo apoio financeiro.

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a beleza libertadora do intelecto para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

Albert Einstein

RESUMO

A atividade cerebral espontânea no repouso engaja funcionalmente regiões anatomicamente distintas organizadas em redes denominadas Redes do Estado de Repouso (RSN). Estudos indicam que a atividade cerebral no repouso é susceptível a modificações na condição dos olhos (olhos abertos, OA e olhos fechados, OF), independentemente à entrada sensorial visual e ao posicionamento endógeno. Nossa hipótese é que estes fatores apresentam efeitos independentes sobre a atividade das RSN, cuja contribuição individual poderá ser identificada submetendo participantes à um protocolo experimental controlado. Nosso objetivo é investigar a influência da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às RSN. Baseado em registros da atividade eletroencefalográfica (EEG), o método de localização de fonte eLORETA (Tomografia Eletromagnética Encefálica de Baixa Resolução exata) foi utilizado para estimar a Densidade de Corrente Cortical (DCC) para 324 Regiões de Interesse (ROIs) pertencentes às RSN. A dinâmica espaço-temporal das ROIs foi acessada com análise de *point-process*. Inicialmente, abordamos o impacto do número de eletrodos na acurácia da localização da fonte (“Estudo I”). Para isso, os valores de DCC foram estimados de registros da EEG com 64 canais (64cn) e de sua versão reduzida com 20 canais (20cn, *downscaling*). Esta análise mostrou que o *downscaling* preservou a distribuição espacial das ROIs de 64cn. O padrão da distribuição topográfica das ROIs foi mantido quando estimado com registros da EEG de um banco de dados independente obtidos originalmente com 20cn. O método eLORETA /*point-process* foi efetivo para capturar os efeitos funcionais resultantes da manipulação das condições dos olhos. Padrões compatíveis foram observados nos três sistemas (64ch, *downscaling* e registro independente). Os padrões originais foram prejudicados quando estimados a partir da randomização dos canais de registro da EEG ou quando estimados da distribuição não homogênea de eletrodos no escalpo. Estes resultados indicam que o conteúdo dos mapas não é aleatório, mas sim fisiológico. Em seguida, discriminamos o papel de cada fator utilizando dados da EEG registrados durante condições controladas de repouso (“Estudo II”). Na ausência de iluminação, a manipulação da condição dos olhos resultou em padrões distintos. ROIs localizados posteriormente relacionadas ao processamento internalizado predominaram com OF, e ROIs de regiões anteriores relacionados ao processamento atencional predominaram com OA. Estes resultados suportam a hipótese da alocação atencional para processos internos e externos. O efeito da iluminação ocorreu em ROIs da rede visual, que apresentou atividade significativamente maior no escuro, sugerindo uma redução da excitabilidade cortical comparado ao ambiente iluminado. A potência média absoluta do ritmo alfa mostrou-se susceptível ao posicionamento endógeno somente na condição de OF, apresentando valores maiores no protocolo com característica ativa do que na passiva. Este resultado sugere que alfa apresenta um papel de inibição tônica aumentada no posicionamento ativo e a liberação desta inibição no passivo. Entretanto, a atividade das ROIs não foi significativamente influenciada. Estes resultados confirmam a efetividade do método eLORETA/*point-process* para a análise dos padrões de atividades das RSN sobre os fatores que a modulam.

Palavras-chave: EEG, olhos abertos, olhos fechados, iluminação, redes do estado de repouso, eLORETA.

ABSTRACT

Spontaneous brain activity at rest functionally engages anatomically distinct regions organized in networks called Resting State Networks (RSN). Studies indicate that brain activity at rest is susceptible to changes in the eye conditions (eyes open, OA, and eyes closed, OF), regardless of visual sensory input and endogenous positioning. We hypothesize that these factors have independent effects on the activity of the RSN, whose individual contribution can be identified by subjecting participants to a controlled experimental protocol. We aim to investigate the influence of eye condition, lighting, and endogenous positioning on the spatiotemporal pattern of activity in cortical regions belonging to the RSN. Based on electroencephalographic (EEG) activity recordings, the eLORETA source location method (Exact Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography) estimates the Cortical Current Density (DCC) for 324 Regions of Interest (ROIs) belonging to the RSN. The spatiotemporal dynamics of the ROIs were accessed with point-process analysis. The impact of the number of electrodes on the accuracy of the source location ("Estudo I") was estimated through the DCC values from EEG recordings with 64 channels (64cn) and its reduced version with 20 channels (20cn, downscaling). This analysis showed that downscaling preserved the spatial distribution of ROIs from 64cn. The topographical distribution pattern of the ROIs was maintained when estimated with EEG recordings from an independent database originally obtained with 20cn. The eLORETA /point-process method effectively captures the functional effects of manipulating eye conditions. Compatible patterns were observed in the three systems (64ch, downscaling, and independent recording). The original patterns were impaired when estimated from the EEG recording channels' randomization or the non-homogeneous distribution of electrodes on the scalp. These results indicate that the content of the maps is not random but physiological. Next, the contribution of each factor was discriminated through EEG data recorded during controlled resting conditions ("Estudo II"). In the absence of lighting, manipulation of the eye condition resulted in distinct patterns. Posteriorly located ROIs related to internalized processing predominated with OF, and ROIs from anterior regions related to attentional processing predominated with OA. These results support the hypothesis of attentional allocation for internal and external processes. The lighting effect occurred in ROIs of the visual network, which showed significantly greater activity in the dark, suggesting a reduction in cortical excitability compared to the illuminated environment. The absolute mean power of the alpha rhythm was susceptible to endogenous positioning only in the OF condition, with higher values in the protocol with an active characteristic than in the passive one. This result suggests that alpha plays a role in increased tonic inhibition in active positioning and releasing this inhibition in passive positioning. However, the activity of the ROIs was not significantly influenced. These results confirm the eLORETA/point-process method's effectiveness for analyzing RSN activity patterns on the factors that modulate it.

Keywords: EEG, Eyes-opened, Eyes-closed, Illumination, Resting State Network, eLORETA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Redes do estado de repouso. (A) Correlações significativas das flutuações de baixa frequência da fMRI observadas nas regiões do córtex sensório-motor durante a execução de tarefa (imagem da esquerda) e durante o estado de repouso (imagem da direita); (B) Regiões que constituem a Rede de Modo Padrão (DMN, imagem superior). A alta correlação temporal das mudanças do sinal BOLD são apresentadas entre o Córtex Cingulado Posterior (CCP, sinal amarelo) e o Córtex Pré-Frontal Medial (PFM, sinal laranja) (imagem inferior).; (C) O sinal BOLD de regiões da DMN (cores na escala amarelo-vermelho) flutuam de forma oposta (anticorrelacionadas) ao sinal de regiões pertencentes à redes atencionais (cores azuladas); (D) Regiões que constituem a Rede Atencional Fronto-Parietal Dorsal (azul) e a Rede Atencional Fronto-Parietal Ventral (laranja); (E) Redes distintas que apresentam um alto engajamento funciona durante o estado de repouso, denominadas Redes do Estado de Repouso (RSN); (F) Modelo de parcelamento das áreas corticais proposto por Gordon e colaboradores (2016) baseada nas transições abruptas da conectividade funcional durante a condição de repouso (imagem superior). O modelo é composto por 324 Regiões de Interesse (ROIs) atribuídas à 13 RSN distintas. 25

Figura 2 - Procedimentos de coleta dos dados do Banco de Dados 2 (BD2). Os participantes (n = 20) tiveram a atividade EEG registrada durante dois protocolos de registro enquanto permaneciam sentados em uma poltrona. O experimento foi realizado em uma sala especialmente preparada para o registro. Cada protocolo continha dois blocos, totalizando 4 blocos aplicados randomicamente para cada participante. O tempo total de registro foi 20 minutos. Em um dos protocolos, denominado “Protocolo 1” (P1), foi exigido que os participantes manipulassem ativamente a condição dos olhos (aberto para fechado, ou vice-versa) após um comando sonoro deflagrado a cada 30 segundos durante 5 minutos em um ambiente iluminado (P1, bloco A) e 5 minutos na escuridão (P1, bloco B). No outro protocolo, denominado “Protocolo 2” (P2), os participantes permaneceram passivos às mudanças da iluminação ambiente. A iluminação da sala era alternada entre claro e escuro, em intervalos de 30 segundos, enquanto os participantes permaneceram 5 minutos com os Olhos Abertos (OA; P2, bloco A) e durante 5 minutos com os Olhos Fechados (OF; P2, bloco B). Entre cada bloco houve um intervalo de 2 minutos. Os participantes ficavam posicionados de frente a um painel bege opaco e a iluminação da sala, quando ativada, foi mantida com 144 lux. 42

Figura 3 - Esquema da sequência de processamentos dos registros da EEG. No primeiro estágio, os dados brutos da EEG tiveram os artefatos cardíacos e de movimentação ocular removidos através da Análise de Componente Independente (ICA), foram filtrados na banda de 0,5 a 50 Hz e tiveram artefatos remanescentes removidos visualmente. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas para serem exportados para o software eLORETA. No segundo estágio, os dados da EEG foram filtrados nas sub-bandas delta (1,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (13 – 30 Hz) e gama (30 – 45 Hz). Os mesmos trechos com artefatos removidos no estágio 1 foram removidos nesta etapa, seguido pela segmentação em épocas dos trechos contínuos remanescentes. No terceiro estágio, os dados foram exportados para o software eLORETA, onde os sinais de Densidade de Corrente Cortical (DCC) normalizados foram estimados para 324 Regiões de Interesse (ROIs) pertencentes às Redes do Estado de Repouso (RSNs). Os sinais foram exportados para o programa MATLAB, onde foi aplicado um método de *point-process* para analisar o padrão de atividade das ROIs. 44

Figura 4 – Sequência de processamento dos dados no Estudo I. Os registros da EEG com 64 canais do Banco de Dados 1 (BD1) foram re-referenciados, filtrados e tiveram os artefatos selecionados e removidos da análise. Os dados remanescentes sem artefatos foram fragmentados em épocas de EEG contínuo de 4 segundos. A partir das mesmas épocas, um sub-grupo de dados foi gerado selecionando apenas 20 eletrodos a partir da montagem de 64 canais, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (*downscaling*). Em seguida, os dados foram exportados para o programa eLORETA onde séries temporais da DCC normalizada foram estimadas para 324 ROIs pertencentes às RSNs, baseadas no parcelamento cortical de Gordon *et al.* (2016). Em seguida, o método *point-process* foi aplicado com o objetivo de selecionar as regiões cuja atividade cruzava um limiar estabelecido pelo percentil 95 das séries temporais de todas as ROIs. Isso permitiu rastrear a dinâmica espaço-temporal das ROIs em cada condição avaliada. 45

Figura 5 – Sequência de processamento dos dados do Estudo II. Os registros da EEG do BD2 foram pré-processados (filtrados e artefatos selecionados e removidos) e fragmentados em épocas de EEG contínuo de 4.096 segundos. As épocas foram separadas e organizadas em 8 condições: durante o Protocolo 1 com Olhos Fechados no Claro (P1OFC) e no Escuro (P1OFE), com Olhos Abertos no Claro (P1OAC) e no Escuro (P1OAE), e as registradas durante o Protocolo 2 (P2OFC, P2OFE, P2OAC, P2OAE). Estes dados foram utilizados para realizar a análise espectral e calcular a Potência Média Absoluta da EEG na Banda Alfa ($PM\alpha$, 8 – 13 Hz) em cada condição. Os mesmos dados, filtrados especificamente na banda alfa, foram

exportados para o programa eLORETA. Séries temporais dos valores de DCC normalizada foram estimados para 324 ROIs pertencentes às RSN. Em seguida, o método point-process foi aplicado para obter a dinâmica espaço-temporal das ROIs com maior atividade. 46

Figura 6 – Definição do limiar, método *point-process* e Tempo Relativo de atividade acima do limiar (TR). Para cada participante e condição avaliada foi obtida uma matriz contendo os valores de densidade de corrente log-normalizados de cada Rois (linhas) e em cada janela de tempo (colunas). O limiar foi definido calculando o percentil 95 para cada janela de tempo, considerando os valores de densidade de corrente log-normalizados de todos as ROIs (segunda linha cinza da tabela). As ROIs com valores maiores que o limiar, em cada janela de tempo, são selecionadas (amarelo) e a distribuição topográfica das ROIs pode ser dinamicamente visualizada nos mapas. O parâmetro avaliado foi o Tempo Relativo de atividade acima do limiar (TR), que consiste na proporção de janelas de tempo que cada ROI permaneceu acima do limiar em relação ao total de janelas de tempo da condição avaliada (gráfico de barras). 49

Figura 7 – Padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de Tempo Relativo de atividade acima do Limiar (TR) estimados de uma montagem de 64 canais (primeira linha) do BD1, da sua versão reduzida com 20 canais (downscaling, segunda linha) e de uma abordagem independente registrada com 20 canais (terceira linha) do BD2 durante a condição de OF na banda de frequência de alfa (8 – 13 Hz). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informa a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. O índice de similaridade de Jaccard (J) descrito entre a primeira e a segunda linha mostram a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. O “J” descrito na terceira linha apresenta a similaridade entre o mapa estimado da abordagem independente de 20 canais do BD2 e os mapas do BD1 de 64 e 20 canais. A correlação de Pearson (r) dos valores de TR entre os mapas são apresentados abaixo. 54

Figura 8 – Mapas dos padrões espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR na condição de OF, obtidos a partir das análises de modelo nulo na banda de frequência alfa. Os mapas foram estimados a partir de uma montagem de 64 canais em que os sinais da EEG foram embaralhados (primeira linha), da sua versão com número reduzido de eletrodos (segunda linha) e de um sistema de vinte eletrodos selecionados aleatoriamente (terceira linha). As imagens são referentes à simulação 01. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN à qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo

dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices “J” e “r” descritos entre a primeira e a segunda linha quantificam a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. Os valores impressos no primeiro, segundo e terceiro mapas quantificam a similaridade entre os mapas estimados randomicamente e os mapas originais. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5. 57

Figura 9 - Padrão espacial das ROIs influenciadas pelas condições dos olhos (OF x OA) na banda de frequência de alfa (8 – 13 Hz). Efeito das condições de OF e OA sobre os valores de TR em ROIs pertencentes às RSN quando estimados com 64 canais do BD1 (primeira linha), da versão do downscaling com 20 canais do BD1 (segunda linha) e com um registro independente com 20 canais (BD2; terceira linha). Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método *False Discovery Rate* (FDR = 0,1) foi utilizado para a correção de múltiplas comparações. ROIs com valores de TR maior na condição de OF (OF>OA) ou OA (OA>OF) estão apresentadas na coluna da esquerda e da direita, respectivamente. Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro e a cor representa a RSN a que o ROI pertence. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal. O índice de Jaccard (J) representa o nível de similaridade entre cada mapa apresentado com os mapas obtidos com o BD1 (64 e 20 canais). 59

Figura 10 – Efeito da condição dos olhos (OF e OA) sobre a $PM\alpha$ nas condições de claro e escuro. Interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 25,57$; $\eta^2 = 0,574$; $p < 0,01$). Os valores estão apresentados como média e erro padrão da média. . 63

Figura 11 - Efeito da condição dos olhos (OF e OA) sobre a $PM\alpha$ nos protocolos P1 e P2. Interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 6,07$; $\eta^2 = 0,242$; $p = 0,023$). Os valores estão apresentados como média e erro padrão da média. 64

Figura 12 - Influência da condição dos olhos (OF e OA) sobre os valores TR das ROIs pertencentes às RSN nas condições de Claridade (C) e Escuridão (E), na banda de frequência alfa. Os mapas localizados dentro do bloco cinza mostram a distribuição espaço-temporal das ROIs em cada condição, selecionando 30% das ROIs com os maiores valores TR. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores TR, e as cores informam a rede à qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas mostra os valores medianos de TR para cada ROI. Os mapas localizados fora do bloco cinza apresentam a comparação entre as condições. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método *False Discovery Rate* (FDR = 0,05) foi utilizado para a correção de múltiplas

comparações. Para estes mapas, todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal..... 66

Figura 13 - Influência da condição dos olhos (OF e OA) sobre os valores de TR das ROIs nos protocolos P1 e P2, na banda de frequência alfa. Os mapas dentro do bloco cinza mostram a distribuição espaço-temporal das ROIs em cada condição, selecionando 30% das ROIs com os maiores valores de TR. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a rede na qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas mostra a mediana dos valores de TR para cada ROI. Os mapas externos ao bloco cinza mostram a comparação entre as condições. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método *False Discovery Rate* (FDR = 0,05) foi utilizado para correção das comparações múltiplas. Nestes mapas, todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal..... 69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BD1	Banco de dados 1
BD2	Banco de dados 2
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CPF	Córtex pré-frontal
CPFMV	Córtex pré-frontal medial ventral
D.P.	Desvio padrão
DAN	Rede atencional dorsal
DASS-21	Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse
DCC	Densidade de corrente cortical
DMN	Rede de modo padrão
E.P.M.	Erro padrão da média
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Atividade eletroencefalográfica
eLORETA	Tomografia eletromagnética encefálica de baixa resolução exata
EOG	Eletrooculograma
ERD	Dessincronização relacionada à evento
ERP	Potencial relacionado à evento
ERS	Sincronização relacionada à evento
F	Valor F, estatística.
FDR	método <i>False Discovery Rate</i>
FFT	Transformada rápida de Fourier
fMRI	Imagem por ressonância magnética funcional
i	Posição da classificação do valor “p” no método FDR.
ICA	Análise de Componente Independente
J	Índice de similaridade de Jaccard
LANEBI	Laboratório de Neurometria e Biofeedback
LC	Lócus Cerúleo
m	Índice do número total de testes considerados no método FDR.
MNI	Instituto de Neurologia de Montreal
MRI	Imagem por ressonância magnética
OA	Olhos abertos

OAC	Olhos abertos no claro
OAE	Olhos abertos no escuro
OF	Olhos fechados
OFC	Olhos fechados no claro
OFE	Olhos fechados no escuro
p	Valor de probabilidade estatística.
P1	Protocolo 1
P1OA	Olhos abertos no protocolo 1
P1OAC	Condição de olhos abertos no claro no protocolo 1
P1OAE	Condição de olhos abertos no escuro no protocolo 1
P1OF	Olhos fechados no protocolo 1
P1OFC	Condição de olhos fechados no claro no protocolo 1
P1OFE	Condição de olhos fechados no escuro no protocolo 1
P2	Protocolo 2
P2OA	Olhos abertos no protocolo 2
P2OAC	Condição de olhos abertos no claro no protocolo 2
P2OAE	Condição de olhos abertos no escuro no protocolo 2
P2OF	Olhos fechados no protocolo 2
P2OFC	Condição de olhos fechados no claro no protocolo 2
P2OFE	Condição de olhos fechados no escuro no protocolo 2
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PM α	Potência média absoluta na banda de frequência alfa da EEG
PPSE	Potencial pós-sináptico excitatório
PPSI	Potencial pós-sináptico inibitório
q	Valor-q no método FDR.
r	Correlação de Pearson
RAND.	Sinais randômicos (embaralhados)
ROIs	Regiões de interesse
RSNs	Redes do Estado de Repouso
sLORETA	Tomografia eletromagnética encefálica de baixa resolução padronizada
SRand.	Sistema randômico
TR	Tempo relativo de atividade acima do limiar
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

VAN

Rede atencional ventral

LISTA DE SÍMBOLOS

α	letra grega alfa que simboliza o ritmo eletroencefalográfico alfa.
\bar{x}	média
η_p^2	eta quadrado parcial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	AS REDES DO ESTADO DE REPOUSO	23
1.2	RECONSTRUÇÃO DA FONTE DA ATIVIDADE BASEADA NA ATIVIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA	29
1.3	TOMOGRAFIA ELETROMAGNÉTICA ENCEFÁLICA DE BAIXA RESOLUÇÃO EXATA (eLORETA)	30
1.4	eLORETA e RSN	31
1.5	CONDIÇÃO DOS OLHOS, ILUMINAÇÃO E POSICIONAMENTO ENDÓGENO DURANTE O ESTADO DE REPOUSO.....	32
2	JUSTIFICATIVA	35
3	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL.....	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3.2.1	Estudo I:.....	36
3.2.2	Estudo II:	36
4	HIPÓTESES.....	37
5	MATERIAL E MÉTODO	40
5.1	BANCO DE DADOS 1 (BD1): PARTICIPANTES, AQUISIÇÃO DOS DADOS E REGISTRO DA EEG	40
5.2	BANCO DE DADOS 2 (BD2): PARTICIPANTES, AQUISIÇÃO DOS DADOS E REGISTRO DA EEG	40
5.2.1	Aquisição dos dados e procedimentos de registro:.....	41
5.3	PROCESSAMENTO DOS DADOS	43
5.3.1	Processamentos específicos do Estudo I.....	44
5.3.1.1	<i>Análises de modelo nulo:</i>	45
5.3.2	Processamentos específicos do Estudo II	46
5.4	ELORETA E REGIÕES DE INTERESSE (ROIS)	47

5.5	MÉTODO DE <i>POINT-PROCESS</i> E LIMIAR INDIVIDUAL	48
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5.6.1	Valores dos limiares individuais para o <i>point-process</i> e $PM\alpha$:	50
5.6.2	Padrões espaço-temporais das ROIs com maiores valores TR:.....	50
5.6.3	Comparação entre as condições (efeito funcional):.....	51
6	RESULTADOS	53
6.1	ESTUDO I	53
6.1.1	Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos.....	53
6.1.1.1	<i>Limiar</i>	53
6.1.1.2	<i>Configuração espaço-temporal das ROI com os maiores valores de TR</i>	54
6.1.2	Análise funcional: comparação entre as condições de OA e OF.....	59
6.2	ESTUDO II.....	62
6.2.1	Potência Média Absoluta da EEG na banda alfa:	62
6.2.2	Análise pelo método <i>point-process</i>	64
6.2.2.1	<i>Limiar</i>	64
6.2.2.2	<i>Análise espaço-temporal das ROIs e comparação entre as condições</i>	65
6.2.2.2.1	Interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”	65
6.2.2.2.2	Interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”	69
7	DISCUSSÃO	72
7.1	LIMIAR E MÉTODO <i>POINT-PROCESS</i>	73
7.2	EFEITO DO NÚMERO DE ELETRODOS.....	74
7.3	EFEITO DA MANIPULAÇÃO DA CONDIÇÃO DOS OLHOS E ALOCAÇÃO ATENCIONAL	75
7.4	EFEITO DA MANIPULAÇÃO DA ILUMINAÇÃO.....	78
7.5	EFEITO DA MANIPULAÇÃO DO POSICIONAMENTO ENDÓGENO.....	79
7.6	LIMITAÇÕES	80
8	CONCLUSÃO.....	82
9	PERSPECTIVAS.....	83

REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICE A – Informações de preparação para o registro da EEG.....	92
APÊNDICE B – Material suplementar do Estudo I.....	93
APÊNDICE C – Material suplementar do Estudo II.....	129
APÊNDICE D – Manuscritos dos artigos científicos.....	142

1 INTRODUÇÃO

1.1 AS REDES DO ESTADO DE REPOUSO

No final da década de 90, BISWAL e colaboradores (BISWAL *et al.*, 1995) identificaram correlações significativas nas flutuações de baixa frequência (<0.1 Hz) intra e entre os córtices sensório-motor direito e esquerdo, obtidas por ressonância magnética funcional (fMRI) (Figura 1 - A). Esta representação de alta conectividade funcional¹ também foi observada em outras regiões sensoriais como o córtex auditivo (BISWAL *et al.*, 1996) e o córtex visual (LOWE; MOCK; SORENSON, 1996). Isso foi uma quebra de paradigma na época, uma vez que estes padrões fisiológicos de alto engajamento funcional descritos persistiam durante o repouso e não somente durante a execução de tarefas (BISWAL, 2012; BISWAL; VAN KYLEN; HYDE, 1997)

Na mesma época, estudos utilizando Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) revelaram que regiões cerebrais apresentavam uma redução consistente do fluxo sanguíneo durante a execução de tarefas visuais em relação à condição basal (SHULMAN *et al.*, 1997). Hipotetizou-se que este comportamento coordenado e organizado durante períodos de estimulação reduzida refletisse o “modo padrão” do funcionamento cerebral (RAICHLE *et al.*, 2001). Estudo com fMRI deu suporte a esta hipótese, evidenciando que este grupo de regiões, caracterizados por reduzir a atividade durante a tarefa em relação ao estado basal, apresentavam conectividade funcional significativa entre si, constituindo o que é conhecido como “rede de modo padrão” (DMN, do inglês *Default Mode Network*, Figura 1 - B) (GREICIUS *et al.*, 2003). Pouco tempo depois, FOX e colaboradores (2005) identificaram que outras regiões como o Sulco Intraparietal e o Campo Ocular Frontal por exemplo, ambos pertencentes à Rede Atencional Dorsal (DAN, do inglês *Dorsal Attention Network*), também mantinham um alto engajamento funcional durante o estado de repouso. Entretanto, o sinal BOLD destas regiões correlacionavam-se negativamente (anticorrelação) com o sinal das regiões da DMN (Figura 1 - C). (FOX *et al.*, 2005).

As redes atencionais vêm sendo estudadas através de métodos de neuroimagem desde o início da década de 90. Através de manipulações do controle atencional visual, identificaram regiões cerebrais que formavam sistemas neurais (redes) envolvidos no processamento

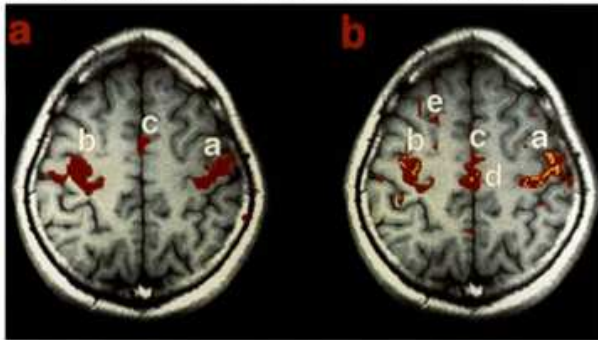
¹ A conectividade funcional pode ser definida como a dependência estatística entre eventos neurofisiológicos distintos. Tradicionalmente é definida por métodos matemáticos, como o nível de correlação entre medidas de atividade neural (FRISTON, 2011).

atencional (CORBETTA *et al.*, 2000; CORBETTA *et al.*, 1993; CORBETTA *et al.*, 1995). A partir destes estudos, duas redes foram descritas relacionadas com funções atencionais distintas: a DAN e a rede atencional ventral (VAN, do inglês *Ventral Attention Network*, Figura 1 - D) (CORBETTA; KINCADE; SHULMAN, 2002; CORBETTA; SHULMAN, 2002). Embora estas redes tenham sido investigadas amplamente durante a execução de tarefas, as regiões que as compõem mantêm um alto nível de engajamento funcional mesmo durante o estado de repouso. Portanto, de uma maneira geral, os estudos de neuroimagem mostram que a atividade encefálica é extremamente organizada durante o estado de repouso, envolvendo regiões anatomicamente distribuídas, porém funcionalmente conectadas (RAICHLE, 2011; 2015b; VAN DEN HEUVEL; HULSHOFF POL, 2010). As diversas redes que apresentam alto engajamento funcional durante o repouso (e que serão descritas nos parágrafos abaixo) são denominadas Redes do Estado de Repouso (RSN, do inglês *Resting State Networks*, Figura 1 - E) (BECKMANN *et al.*, 2005; BISWAL *et al.*, 1995; RAICHLE *et al.*, 2001; RAICHLE; SNYDER, 2007).

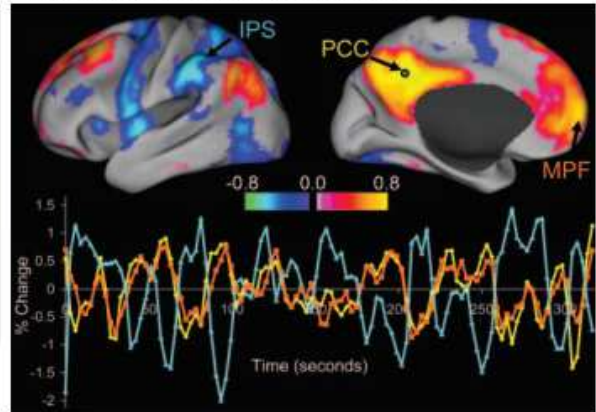
O engajamento das regiões que compõem as RSN foi caracterizado utilizando métodos como Análise de Componentes Independentes (ICA) (BECKMANN *et al.*, 2005), agrupamento (clustering) (VAN DEN HEUVEL; MANDL; HULSHOFF POL, 2008) e correlação (GORDON *et al.*, 2016). Gordon *et al.* (2016) propuseram um modelo de parcelamento das áreas corticais baseado nas transições abruptas da conectividade funcional (correlação) durante a condição de repouso (Figura 1 – F superior). Os parcelamentos foram obtidos a partir de fMRI e abrangem toda a superfície cortical, considerando a homogeneidade ideal das regiões. Os parcelamentos incluem 324 Regiões de Interesse (ROIs), sendo 159 no hemisfério esquerdo e 165 no hemisfério direito. O parcelamento original inclui 333 ROIs e todas as regiões menores que 50 mm² foram excluídas. Este corte foi definido de forma arbitrária baseada no pressuposto que parcelas com tamanho menor apresentam sinais inconsistentes (SIEGEL *et al.*, 2016; SIEGEL *et al.*, 2018). O parcelamento foi produzido com base em avaliações feitas em jovens adultos com idade entre 18 e 33 anos (GORDON *et al.*, 2016). As áreas corticais foram agrupadas em redes funcionalmente distintas que compõem as RSN: rede visual, retrosplenial temporal, frontoparietal, atencional dorsal, cíngulo-parietal, saliência, atencional ventral, cíngulo-opercular, auditiva, sensório-motora da mão (dorso-medial), sensório-motora da boca (ventro-lateral), modo-padrão e “nenhuma” (Figura 1 – F inferior). Informações sobre cada uma das RSN estão descritas nos parágrafos abaixo.

Figura 1 – Redes do estado de repouso. (A) Correlações significativas das flutuações de baixa frequência da fMRI observadas nas regiões do córtex sensório-motor durante a execução de tarefa (imagem da esquerda) e durante o estado de repouso (imagem da direita); (B) Regiões que constituem a Rede de Modo Padrão (DMN, imagem superior). A alta correlação temporal das mudanças do sinal BOLD são apresentadas entre o Córtex Cingulado Posterior (CCP, sinal amarelo) e o Córtex Pré-Frontal Medial (PFM, sinal laranja) (imagem inferior.); (C) O sinal BOLD de regiões da DMN (cores na escala amarelo-vermelho) flutuam de forma oposta (anticorrelacionadas) ao sinal de regiões pertencentes à redes atencionais (cores azuladas); (D) Regiões que constituem a Rede Atencional Fronto-Parietal Dorsal (azul) e a Rede Atencional Fronto-Parietal Ventral (laranja); (E) Redes distintas que apresentam um alto engajamento funciona durante o estado de repouso, denominadas Redes do Estado de Repouso (RSN); (F) Modelo de parcelamento das áreas corticais proposto por Gordon e colaboradores (2016) baseada nas transições abruptas da conectividade funcional durante a condição de repouso (imagem superior). O modelo é composto por 324 Regiões de Interesse (ROIs) atribuídas à 13 RSN distintas.

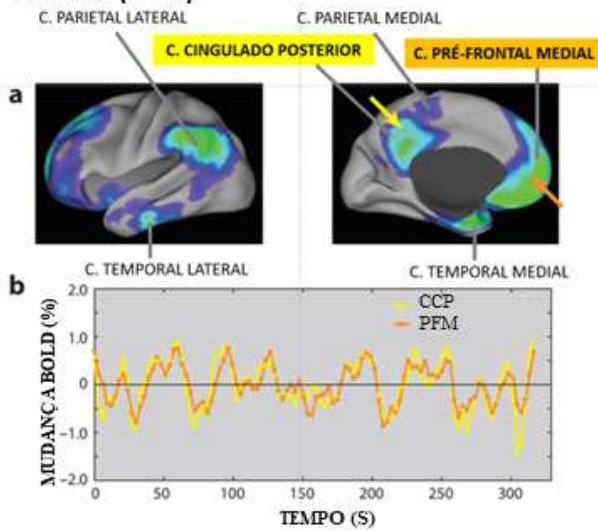
A) ALTA CONECTIVIDADE FUNCIONAL DE REGIÕES SENSÓRIO-MOTORAS NO ESTADO DE REPOUSO



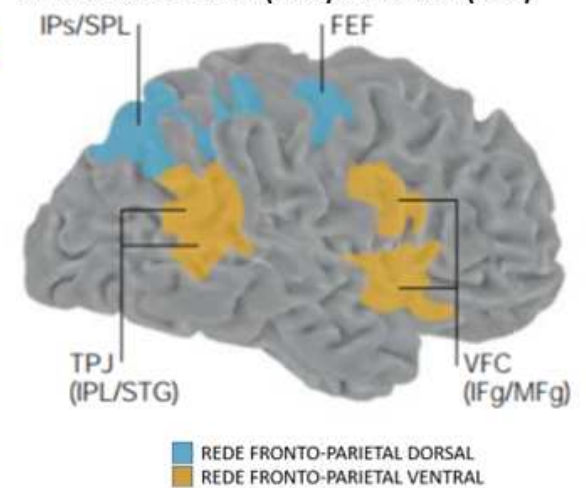
C) ANTICORRELAÇÃO FUNCIONAL ENTRE REGIÕES DA DMN E REGIÕES DE REDES ATENCIONAIS



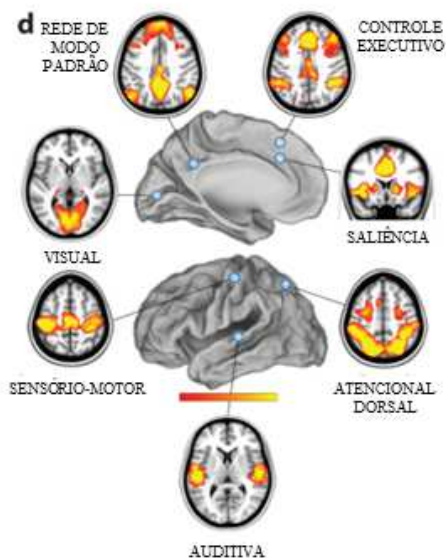
B) REGIÕES QUE CONSTITUEM A REDE DE MODO PADRÃO (DMN)



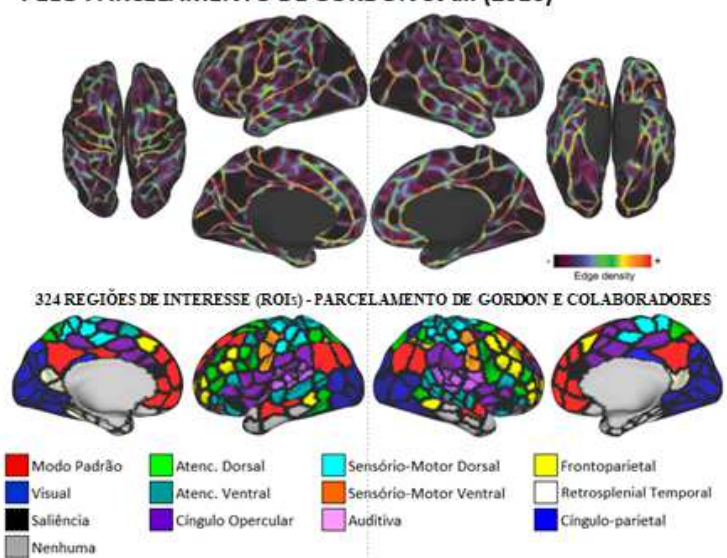
D) REGIÕES QUE CONSTITUEM A REDE ATENCIONAL DORSAL (DAN) E VENTRAL (VAN)



E) REDES DO ESTADO DE REPOUSO (RSN)



F) REGIÕES DE INTERESSE PERTENCENTES ÀS RSN OBTIDAS PELO PARCELAMENTO DE GORDON *et al.* (2016)



Nota: IPls/SPL = Sulco Intraparietal / Lobo Parietal Superior; FEF = Campo Frontal do Olhos; TPJ (IPL/STG) = Junção Temporo-Parietal (Lobo Parietal Inferior / Giro Temporal Superior); VFC (IFg/MFg) = Córtex Frontal Ventral (Giro Frontal Inferior / Giro Frontal Medial). Fonte: Adaptado de (A) BISWAL *et al.*, 1995; (B e E)

RAICHLER, 2015a; (C) FOX *et al.*, 2005; (D) CORBETTA; SHULMAN, 2002; (F - superior) GORDON *et al.*, 2016; (F - inferior) SIEGEL *et al.*, 2016.

A DMN é caracterizada por apresentar sua atividade funcional aumentada durante o repouso e suprimida durante a execução de tarefas (RAICHLER *et al.*, 2001). As regiões que a integram sofrem supressão durante tarefas que exigem demanda atencional externa, mas tem a atividade aumentada quando lembramos de algo, imaginamos o futuro ou realizamos inferências sociais (BUCKNER; DINICOLA, 2019). As regiões que compõe a DMN são os córtices pré-frontal medial, cíngulo posterior, temporal medial, temporal lateral, parietal lateral e parietal medial (RAICHLER, 2015a; RAICHLER *et al.*, 2001; RAICHLER; SNYDER, 2007).

As DAN e VAN são consideradas redes de orientação atencional. A VAN é responsável pelo redirecionamento “*bottom up*”, enquanto que a DAN é responsável pelo direcionamento visuoespacial “*top-down*” (CORBETTA; SHULMAN, 2002; PETERSEN; POSNER, 2012)². A DAN (rede frontoparietal dorsal) abrange as seguintes estruturas: campo frontal dos olhos, junção frontal inferior, o lobo parietal superior, o sulco intraparietal e a área temporal medial sensível a movimento. Estas regiões formam o mecanismo para orientação da atenção para o ambiente externo através do envio de informações “*top-down*” para um subconjunto de entrada sensorial (CORBETTA; SHULMAN, 2002; KIM, 2014; VOSSSEL; GENG; FINK, 2014). A VAN (rede frontoparietal ventral) é composta pela junção temporoparietal, a ínsula anterior, o córtex frontal ventral, o opérculo frontal e o córtex cíngulo anterior. Esta rede está envolvida na detecção de mudanças salientes no ambiente (CORBETTA; SHULMAN, 2002; KIM, 2014; VOSSSEL; GENG; FINK, 2014).

A rede cíngulo-opercular opera em conjunto com a rede frontoparietal no controle executivo “*top-down*” durante a tarefa. Enquanto a rede frontoparietal é responsável por iniciar e promover ajustes finos do foco atencional, a rede cíngulo-opercular é responsável pela sustentação da atenção durante a tarefa (DOSENBAACH *et al.*, 2008; PETERSEN; POSNER, 2012). A rede frontoparietal é composta pelo córtex pré-frontal dorsolateral, lobo parietal inferior, córtex frontal dorsal, sulco intraparietal, pré-cúneo, e córtex cíngulo médio (DOSENBAACH *et al.*, 2008). A rede cíngulo-opercular é composta pelos córtices pré-frontal anterior dorsal, ínsula anterior/frontal opercular, cíngulo anterior dorsal/frontal superior

² O termo processamento “*top-down*” pode ser definido como o “fluxo de informações de centros de alta ordem para centros de baixa ordem, levando informações derivadas de experiências prévias ao invés de estimulação sensorial” e processamento “*bottom-up*” é definido como “processamento de informação que segue em uma única direção, da entrada sensorial [...] em direção à saída motora, sem envolver a retroalimentação (feedback) de informações dos centros superiores para os inferiores” (CORBETTA; SHULMAN, 2002).

frontal, lobo parietal anterior inferior direito e tálamo (DOSENBACH *et al.*, 2008; SADAGHIANI; D'ESPOSITO, 2015).

A rede de saliência é composta pelo córtex cingulado anterior dorsal, córtex insular anterior bilateralmente e área motora pré-suplementar. Apresenta um papel importante na detecção de estímulos comportamentais relevantes e na coordenação da ativação da DMN e as redes executivas com a finalidade de guiar as respostas apropriadas para o estímulo saliente. Além disso, mostra-se fundamental para mudanças rápidas do comportamento (MENON; UDDIN, 2010; SMITHA *et al.*, 2017; UDDIN, 2014).

A rede sensório motora apresenta uma expressiva correlação entre os córtices somatossensoriais esquerdo e direito durante o repouso (BISWAL *et al.*, 1995; BISWAL, 2012) e contém áreas sensoriais e motoras primárias e de alta ordem. O padrão de conectividade entre estas regiões é mantida mesmo quando a atenção é desviada para outras modalidades sensoriais (BISWAL, 2012). Ela pode ser subdividida em dorsal e ventral. A rede dorsal é caracterizada por receber informação sensorial e projetar saídas motoras para as mãos, enquanto a ventral para a boca e língua (GORDON *et al.*, 2016).

A rede visual inclui regiões corticais parietoccipitais e do córtex cingulado posterior, relacionadas com o processamento de informação visual (BECKMANN *et al.*, 2005; LU *et al.*, 2017; POWER *et al.*, 2011).

A rede auditiva é composta pelo córtex auditivo primário, giro de Heschl (área de Brodmann 41/42), giro temporal superior (córtex auditivo associativo/secundário, área de Brodmann 22) e córtex insular posterior (DAMOISEAUX *et al.*, 2006; MAUDOUX *et al.*, 2012; SMITHA *et al.*, 2017).

A rede retrosplenial temporal é composta pela interação entre o córtex retrosplenial e regiões localizadas no córtex temporal, como o hipocampo e região parahipocampal (MITCHELL *et al.*, 2018). Ela possui relação com a atividade de áreas da DMN, atuando como um portão de informações que chegam ao lobo temporal medial, com papel na memória episódica (KABOODVAND *et al.*, 2018; SERALYNNE; JOHN; ELEANOR, 2009).

A rede cíngulo-parietal está envolvida com o controle estratégico, uma propriedade importante para funções do sistema executivo de como resolver tarefas (POSNER; ROTHBART; RUEDA, 2013).

A rede “nenhuma” refere-se a um grupo de ROIs identificadas com alto engajamento funcional, mas que não estão relacionadas a nenhuma das redes funcionais descritas na literatura até o momento.

1.2 RECONSTRUÇÃO DA FONTE DA ATIVIDADE BASEADA NA ATIVIDADE ELETROENCEFALOGRÁFICA

A eletroencefalografia é uma técnica onde se registra a atividade elétrica cortical com alta precisão temporal. No entanto, não apresenta boa resolução espacial e, conseqüentemente, é difícil inferir com precisão as regiões cerebrais geradoras da atividade neuronal registrada. A fim de compensar este problema, modelos foram desenvolvidos integrando as informações da atividade eletroencefalográfica (EEG) com a anatomia da cabeça, permitindo melhorar a identificação da localização da fonte da atividade mesmo com baixa densidade de eletrodos (MICHEL; BRUNET, 2019).

O sinal espontâneo da EEG se origina da somação das correntes geradas pelos campos potenciais elétricos extracelulares, decorrentes principalmente dos Potenciais Pós-Sinápticos Excitatórios (PPSE) e Inibitórios (PPSI) nas células piramidais do córtex. Os PPSE e PPSI ocorrem na ordem de dezenas ou centenas de milissegundos, de modo que a sincronização da atividade celular gera campos potenciais com intensidade suficiente para se propagar pelas meninges e o crânio e, assim, ser registrado por eletrodos posicionados sobre o couro cabeludo (escalpo) (LOPES DA SILVA, 2013; SCHOMER; LOPES DA SILVA, 2010).

A alta resistência promovida pelos tecidos intercalados atenua expressivamente o campo elétrico, gerando sinais da ordem de microvolts. Esta atenuação precisa ser modelada previamente através da chamada solução direta (“*forward solution*”). A solução direta pode ser definida como o modelo matemático utilizado para estimar a distribuição do campo de potencial elétrico para uma fonte em um modelo de cabeça conhecido. Portanto, ela pode ser estimada a partir do momento em que são obtidas as informações das fontes, do modelo da cabeça e da posição dos eletrodos. O modelo da fonte é obtido dividindo o volume do cérebro em uma grade volumétrica ou de superfície. O crânio não apresenta uma espessura homogênea e, devido a isso, sugere-se que exames de imagem por ressonância magnética (MRI), contendo informações anatômicas do indivíduo, sejam utilizados para determinar a espessura do crânio, bem como as propriedades de condutividade local (modelo da cabeça). Além disso, a forma não esférica da cabeça faz com que as distâncias dos eletrodos em relação ao centro da cabeça sejam diferentes. Isso requer que a posição dos eletrodos seja previamente conhecida, seguindo as normas dos sistemas internacionais. As informações anatômicas individuais, bem como a localização tridimensional exata dos eletrodos são incorporadas para estimar a matriz de campo de condução (“*lead field*”). O campo de condução determina a relação entre a atividade elétrica em um dado eletrodo com a atividade das diferentes fontes no cérebro para cada ponto da grade

volumétrica. Assim, quanto mais precisas forem as informações utilizadas para estimar o campo de condução, mais precisa será a localização da fonte (JATOI; KAMEL, 2018; MICHEL; BRUNET, 2019).

A etapa seguinte, para estimar a localização da fonte, resolve o problema da solução inversa (“inverse solution”), que aplica o modelo matemático utilizado para estimar a localização intracraniana baseado na EEG mensurada sobre o escalpo (JATOI; KAMEL, 2018). Não há uma única solução inversa para estimar a localização da fonte e, além disso, um número relativamente grande de combinações de fontes diferentes pode produzir campos potenciais semelhantes sobre o escalpo (MICHEL; BRUNET, 2019). Devido a isso, cada método possui algumas premissas que devem ser consideradas. No caso do LORETA, por exemplo, o método não parte da premissa que existe um número limitado de pontos de fontes dipolares, mas computa diretamente a distribuição da corrente através de todo volume cortical. Portanto, o método assume que neurônios vizinhos são ativados simultaneamente e de forma sincrônica (PASCUAL-MARQUI; MICHEL; LEHMANN, 1994).

Métodos de localização de fonte a partir dos registros da EEG têm se mostrado efetivos para estimar a atividade cortical tridimensional. Porém, estudos mostram uma relação entre a acurácia da localização da fonte e o número de eletrodos utilizados nos registros da EEG (SONG *et al.*, 2015), especialmente em estudos envolvendo a localização de um foco epiléptico (LANTZ *et al.*, 2003; SOHRABPOUR *et al.*, 2015). Devido a isso, métodos diferentes foram desenvolvidos para minimizar os erros na localização da fonte, tais como as versões padronizados (PASCUAL-MARQUI, 2002) e exata (PASCUAL-MARQUI, 2007; PASCUAL-MARQUI *et al.*, 2011) da família LORETA. Estes métodos têm sido aplicados mesmo com um número reduzido de eletrodos, conforme será descrito abaixo no tópico 1.4., visto que na prática clínica os registros da EEG normalmente são realizados com um número menor de eletrodos (menor resolução espacial) do que abordagens acadêmicas (alta resolução espacial).

1.3 TOMOGRAFIA ELETROMAGNÉTICA ENCEFÁLICA DE BAIXA RESOLUÇÃO EXATA (eLORETA)

A tomografia eletromagnética encefálica de baixa resolução exata (eLORETA, do inglês *exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*, disponível publicamente e gratuitamente: “<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>”) é um método utilizado para computar a distribuição cortical tridimensional da densidade de corrente (intensidade da corrente/área, medida em A/m²), baseado na distribuição dos potenciais elétricos registrados a partir do

arranjo de eletrodos posicionados sobre o escalpo (PASCUAL-MARQUI, 2007). O método eLORETA é uma versão melhorada das versões anteriores da mesma família dos métodos LORETA (PASCUAL-MARQUI; MICHEL; LEHMANN, 1994) e da versão padronizada sLORETA (PASCUAL-MARQUI, 2002).

O eLORETA é uma solução inversa de norma mínima ponderada linear, que possui a propriedade de localização correta mesmo com baixa resolução espacial (PASCUAL-MARQUI, 2007; PASCUAL-MARQUI *et al.*, 2011). O espaço da solução consiste em 6239 voxels restritos à substância cinzenta cortical, com resolução espacial de 5 mm, utilizando um modelo realista da cabeça (FUCHS *et al.*, 2002) do Instituto de Neurologia de Montreal-152 (MNI-152) (MAZZIOTTA *et al.*, 2001). O padrão de posicionamento dos eletrodos sobre o escalpo do modelo MNI-152 segue os sistemas internacionais 10-20, 10-10 e 10-5 descritos na literatura (JURCAK; TSUZUKI; DAN, 2007; OOSTENVELD; PRAAMSTRA, 2001). O método eLORETA tem sido amplamente utilizado para investigar as atividades elétricas corticais e sua validade tem sido demonstrada em indivíduos saudáveis e em pacientes com doenças neuropsiquiátricas (AOKI *et al.*, 2013; AOKI *et al.*, 2015; AOKI *et al.*, 2019; JATOI *et al.*, 2014; PIANO *et al.*, 2017). A propriedade de localização do eLORETA mostrou-se correta com dados da EEG humana durante várias estimulações sensoriais, mesmo na presença de ruído estruturado (PASCUAL-MARQUI *et al.*, 2011).

1.4 ELORETA E RSN

O eLORETA tem sido utilizado para identificar a compatibilidade de técnicas de eletroencefalografia e fMRI na caracterização das RSN. Através aplicação da ICA no eLORETA, os pesquisadores identificaram similaridades de seus componentes com 14 redes previamente descritas em estudos de fMRI durante a condição de olhos abertos (OA). Além disso, a fragmentação da EEG em bandas de frequência (delta, teta, alfa, beta e gama) permitiu detectar especificidades funcionais de cada rede (LIU *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2018). O método eLORETA também foi aplicado em registros da EEG com baixa resolução espacial (19 canais) e, através da ICA, identificaram 5 redes independentes no estado de repouso com olhos fechados (OF) nas bandas de frequência alfa, beta e gama, entre elas uma rede visual na faixa de frequência de alfa (AOKI *et al.*, 2015). O mesmo procedimento foi utilizado para identificar diferenças funcionais de indivíduos saudáveis durante o repouso em relação a pacientes com demência (AOKI *et al.*, 2019) e hidrocefalia (AOKI *et al.*, 2019). Juntos, estes estudos mostram que o método eLORETA pode capturar as assinaturas eletrofisiológicas do cérebro relacionadas

às RSN. Além disso, permite refinar o entendimento das RSN através da análise em bandas de frequência.

1.5 CONDIÇÃO DOS OLHOS, ILUMINAÇÃO E POSICIONAMENTO ENDÓGENO DURANTE O ESTADO DE REPOUSO

A manipulação das condições de OA e OF provocam mudanças na atividade cerebral, apresentando estados funcionais distintos mesmo durante o repouso. A partir de uma perspectiva eletrofisiológica, o efeito Berger é um dos principais correlatos funcionais. É caracterizado pela supressão da amplitude da EEG no ritmo alfa (8 – 13 Hz) com a abertura dos olhos em relação à condição de OF (ADRIAN; MATTHEWS, 1934; ADRIAN; YAMAGIWA, 1935). O efeito Berger foi observado no escuro, mostrando que o efeito ocorre a despeito da entrada sensorial visual. Consequentemente, a supressão foi atribuída mais à alocação da atenção visual do que à entrada sensorial visual (ADRIAN; MATTHEWS, 1934; BEN-SIMON *et al.*, 2013; BOYTSOVA; DANKO, 2010). Porém, um aumento na amplitude do ritmo alfa também está associado com uma redução na entrada sensorial visual, sugerindo que a iluminação ambiente atua como um fator modulador independente (BENEDETTO; LOZANO-SOLDEVILLA; VANRULLEN, 2018; CHAPMAN; SHELBURNE; BRAGDON, 1970). Fatores endógenos também modulam o ritmo alfa independentemente da manipulação dos OF e OA (BEN-SIMON *et al.*, 2008).

Embora não seja claro quais componentes contribuam para o fator endógeno, o nível de vigília (“*arousal*”) pode estar envolvido, uma vez que ele reflete o nível de alerta em um estado específico e pode influenciar o ritmo alfa da EEG (BARRY *et al.*, 2007; BARRY; DE BLASIO, 2017; BARRY *et al.*, 2020). O Locus Coeruleus (LC) é uma região localizada no tronco encefálico importante para o controle da vigília. DAHL e colaboradores (2022) sugerem que os níveis de noradrenalina secretados pelo LC modulam a atividade rítmica talâmica e a sincronização cortical de regiões fronto-parietal envolvidas em processos de atenção seletiva. Assim, durante períodos de estimulação reduzida, as oscilações da banda alfa são observadas em regiões fronto-parietais e indicam um estado de inibição relativa. Atender a um estímulo relevante promove um aumento na atividade do LC, que modifica a atividade rítmica talâmica e dessincroniza a atividade cortical. Portanto, mudanças no nível de vigília podem estar associadas com mudanças nas redes atencionais, de forma paralela e independente aos processos da alocação atencional.

O efeito da manipulação da condição dos olhos, independentemente da entrada sensorial visual, tem sido descrito em abordagens utilizando fMRI (JAO *et al.*, 2013; MARX *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2014). Estados distintos de atividade mental são atribuídos às condições de OA e OF. Um estado “interoceptivo” caracterizado por processamento sensorial internalizado e imaginação foi associado à condição de OF. Por outro lado, um estado “exteroceptivo” caracterizado pelo processamento de informações externas, atenção e movimentação ocular foi associada com a condição de OA (MARX *et al.*, 2003). Características similares foram identificadas em indivíduos cegos congênitos (HÜFNER *et al.*, 2009), dando suporte à ideia de que o efeito da condição dos olhos ocorre independentemente da entrada sensorial visual. Em um ambiente iluminado, o córtex visual apresentou uma ativação maior na condição de OA comparado com a condição OF (MARX *et al.*, 2004), indicando um efeito complementar da iluminação sobre o processamento no córtex visual.

Particularidades também foram descritas em relação às RSN. Através da fMRI, AGCAOGLU e colaboradores (2019) mostraram um aumento na conectividade funcional da rede visual entre seus componentes (intra-rede) e com os componentes de outras RSN (entre-rede) na condição de OA. Em contraste, a condição de OF mostrou um aumento na conectividade das redes auditiva e sensório-motora com outras redes. COSTUMERO e colaboradores (2020) observaram um aumento na conectividade do córtex visual primário com regiões da DMN e rede sensório-motora na condição de OF e com a rede de saliência na condição de OA. Estes dados sugerem que apesar da consistência dos padrões das RSN, esta atividade é sensível à condição dos olhos.

Por fim, baseado principalmente no ritmo alfa da EEG, os estudos previamente citados indicam que o estado de repouso é influenciado por, pelo menos, três fatores concomitantes: 1. Um efeito de alocação atencional guiado pela manipulação das condições de OF e OA; 2. Um efeito da iluminação; e, 3. Um efeito do processamento endógeno que reflete o estado de ativação ou vigília do indivíduo. No entanto, ainda há uma considerável variação nas condições de repouso adotadas nos estudos, dificultando a discriminação destes efeitos sobre a atividade das RSN. Nesta tese, a proposta foi utilizar o método de localização de fonte eLORETA para estimar a atividade de ROIs pertencentes às RSN durante o estado de repouso e discriminar a contribuição das RSN com a manipulação controlada das condições de repouso. Para isso, dois estudos foram desenvolvidos.

O “Estudo I” explora a crítica recorrente aos métodos de localização de fonte sobre a questão da relação entre número de eletrodos e a precisão da localização da fonte. Diante disso, a hipótese deste estudo é que utilizando o método eLORETA, desenvolvido para minimizar os

erros de localização, é possível identificar padrões espaço-temporais das ROIs que expressem a funcionalidade das RSN quando obtidos com um número reduzido de eletrodos. Assim, nosso objetivo será quantificar os efeitos causados pelo número de eletrodos sobre os padrões espaço-temporais das ROIs pertencentes às RSN. Este estudo é fundamental para assegurar e quantificar a compatibilidade dos mapas obtidos com diferentes números de eletrodos.

O “Estudo II” tem por objetivo investigar pelo eLORETA, através de registros da EEG, o impacto da manipulação dos parâmetros apontados anteriormente como moduladores da atividade cortical sobre as ROIs das RSN. Considerando que cada rede apresenta correlatos funcionais distintos, submetemos os participantes à um protocolo experimental controlado durante o estado de repouso. Os efeitos da condição dos olhos (alocação atencional), iluminação (entrada sensorial visual) e posicionamento endógeno (ativo ou passivo) foram manipulados para identificar a contribuição de cada rede para este estado comportamental em particular. Assim, a nossa hipótese é que redes relacionadas ao processamento atencional e sensorial pertencentes às RSN apresentam padrões de atividade distintos diante da manipulação controlada da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno. Porém, os efeitos podem prevalecer em algumas redes, dependendo do poder de arrastamento de cada um dos fatores no contexto da abordagem. As hipóteses dos estudos I e II serão descritas detalhadamente na seção 4 desta tese. Assim, há pelo menos três lacunas para qual esta tese foi desenvolvida para contribuir: 1. Compreender o impacto do número de eletrodos sobre os padrões estimados durante o estado de repouso; 2. Enfatizar a necessidade de um controle adequado das condições de repouso adotadas durante os estudos, e 3. Possibilitar a avaliação da compatibilidade de informações obtidas com a fMRI e as obtidas com os registros da EEG.

2 JUSTIFICATIVA

O estado de repouso é frequentemente utilizado como condição basal para uma variedade de estudos e, às vezes, é considerado um ruído biológico. No entanto, este estado apresenta uma organização funcional extremamente complexa que reflete a atividade comportamental e eletrofisiológica espontânea de cada indivíduo durante períodos de estimulação reduzida. Nas últimas duas décadas, um consórcio mundial chamado de Projeto Conectoma (<http://www.humanconnectomeproject.org/>) incentivou a comunidade científica a “desvendar” o cérebro na condição de repouso, utilizando abordagens com exames de imageamento morfofuncionais, genéticas e comportamentais.

Estudos de fMRI, uma técnica caracterizada pela ótima resolução espacial, desvendaram conjuntos de redes funcionais denominadas RSN. A fMRI é uma medida indireta da atividade cerebral, possui resolução temporal limitada e é financeiramente onerosa. Recentemente, novas técnicas de processamento para EEG permitiram estimar a fonte da atividade cortical baseada na matriz de eletrodos registrados, e reconstruí-la em uma estrutura encefálica gráfica tridimensional. Diante disso, acreditamos que podemos contribuir para o entendimento das RSN utilizando uma medida direta da atividade cortical com excelente resolução temporal, de custo relativamente acessível e fácil aplicação. Esta metodologia permitirá associar informações obtidas em estudos com fMRI por meio da EEG. Além da alta resolução temporal, a análise dos registros da EEG permite a fragmentação desta atividade em bandas de frequência, fornecendo informações adicionais que não podem ser obtidas através da fMRI.

Durante o repouso, a atividade cerebral espontânea é recorrente, seja pela quantidade de informação sensorial recebida, pelo nível de alerta presente ou pelo engajamento atencional, apesar de existir um padrão único para cada indivíduo. Diante disso, entendemos que é preciso compreender melhor os diversos componentes das RSN em condições controladas de repouso. Entender estes componentes podem auxiliar na identificação e compreensão da origem de distúrbios neurológicos, psiquiátricos ou psicológicos, ou até mesmo lesões cerebrais. Isso pode ser relevante em hospitais e clínicas, onde os registros da EEG são recorrentemente realizados e com montagens reduzidas de eletrodos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a influência da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às Redes do Estado de Repouso.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Estudo I:

Estudo I: Quantificar os efeitos provocados pelo número de eletrodos sobre os padrões espaço-temporal da atividade de regiões corticais pertencentes às Redes do Estado de Repouso (RSN).

I.I) Investigar o efeito de montagens eletroencefalográficas de 64 e 20 canais sobre a distribuição espaço-temporal da densidade de corrente cortical em ROIs compatíveis com regiões pertencentes às RSN;

I.II) Comparar os mapas obtidos com 64 canais, sua versão reduzida de 20 canais e um registro independente, obtido originalmente com 20 canais.

I.III) Investigar o impacto da informação eletroencefalográfica de entrada sobre o padrão espaço-temporal das ROIs.

I.IV) Investigar a compatibilidade do efeito funcional promovido pela manipulação da condição dos olhos, quando estimado a partir da montagem de 64 e 20 canais.

I.V) Comparar o efeito funcional promovido pela manipulação da condição dos olhos sobre a atividade das ROIs das RSN com o efeito obtido através de um modelo nulo.

3.2.2 Estudo II:

Estudo II: Investigar o efeito da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal de regiões corticais pertencentes às RSN.

II.I) Investigar a influência da condição dos olhos sobre a atividade das regiões que compõem as redes do estado de repouso;

II.II) Investigar a influência da entrada sensorial visual (ambiente iluminado ou escurecido) sobre a atividade das regiões que compõem as redes do estado de repouso.

II.III) Investigar a influência do posicionamento endógeno (ativo ou passivo) sobre a atividade das regiões que compõem as redes do estado de repouso.

4 HIPÓTESES

Estudo I.I – O método LORETA é frequentemente criticado pelo fato de que a quantidade de eletrodos se mostra diretamente relacionada com a precisão na localização da fonte cortical (MICHEL *et al.*, 2004; SOHRABPOUR *et al.*, 2015). No entanto, as versões mais recentes, como o sLORETA e eLORETA, são descritas na literatura como métodos de localização da fonte cortical desenvolvidos para minimizar o erro de localização. Considerando estes fatores, nossa hipótese é que utilizando o método eLORETA seja possível identificar padrões da distribuição espaço-temporal da densidade de corrente cortical que expressem a funcionalidade das redes operantes no repouso. Assim, espera-se obter padrões compatíveis quando a EEG for obtida com o número de eletrodos utilizados em abordagens clínicas, que normalmente é menor do que aqueles utilizados em abordagens acadêmicas.

Estudo I.II – O método de *downscaling* pode carregar consigo algumas características técnicas/instrumentais do registro original da EEG com maior densidade de eletrodos ao reduzir o número de eletrodos, tais como valores de impedância, *aliasing* inter-eletrodos, e volume de condução. Portanto, similaridades entre os mapas (distribuição topográfica das ROIs) poderiam ocorrer por estes motivos. Ainda, estes fatores são diferentes quando obtidos em abordagens independentes, realizados com uma amostra diferente de indivíduos. Isso pode afetar o padrão de distribuição topográfica das ROIs (mapas) extraídas pelos métodos eLORETA e *point-process*. Assim, nossa hipótese é que os padrões de distribuição das ROIs entre o *downscaling* e o registro da EEG independente não diferirão significativamente, caso o efeito fisiológico prevaleça sobre o efeito técnico/instrumental.

Estudo I.III – A posição dos eletrodos e, conseqüentemente, a informação da EEG que é incorporada no programa eLORETA são fundamentais para estimar corretamente a localização da atividade cortical baseadas nos valores de DCC. Portanto, considerando que a atividade das ROIs estimadas a partir de dados fisiologicamente organizados apresentam um padrão espaço-temporal peculiar, espera-se encontrar um padrão de atividade distinto nas ROIs quando estimadas a partir de dados embaralhados (randomizados).

Estudo I.IV e I.V – A manipulação da abertura e fechamento dos olhos influencia a atividade da EEG de forma mais expressiva em algumas regiões do córtex, principalmente nas regiões parieto-ocipitais. Diante disso, espera-se que mapas que mostrem este efeito (funcional) sejam

compatíveis quando obtidos com 64 e 20 canais (Estudo I.IV) e em ambos os bancos de dados. E que, quando estimados a partir dos dados embaralhados, onde a organização funcional fisiológica é desfeita, haja um prejuízo na compatibilidade deste padrão (Estudo I.V).

Estudo II - A literatura aponta que a atividade cerebral durante o repouso é influenciada por uma série de fatores, que muitas vezes não são consideradas nos estudos, como a condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno. A atividade espontânea durante o repouso é organizada, de forma que regiões anatomicamente distintas apresentam engajamento funcional, agrupadas em Redes do Estado de Repouso. Considerando os correlatos funcionais distintos de cada rede, acreditamos que submeter participantes em repouso a protocolos com as condições dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno controladas permitam identificar a contribuição de cada rede para este estado comportamental particular. Assim, redes relacionadas com processos atencionais e com processamento de informação sensorial, pertencentes às RSN, apresentariam padrões distintos de atividade entre as condições investigadas.

II.I - Estudos têm sugerido que a modulação na EEG na banda de frequência alfa promovida pela condição dos olhos ocorre independentemente da entrada sensorial visual. Conseqüentemente, esta modulação tem sido atribuída à alocação atencional direcionada internamente, na condição de OF, e externamente na condição de OA. Assim, nossa hipótese é que o efeito promovido pelas condições dos olhos deve influenciar as ROIs relacionadas às redes de processamento atencional, de uma forma mais expressiva do que possíveis mudanças na ativação de ROIs das outras redes.

II.II - O ritmo alfa é influenciado pela iluminação, de forma independente da condição dos olhos. Submeter o participante à manipulação da iluminação enquanto permanece com os olhos abertos é a condição em que ele está mais susceptível à percepção da informação sensorial visual. Portanto, esta condição deve influenciar as ROIs de redes de processamento sensorial visual de forma expressiva. Considerando que a sincronização do ritmo alfa EEG aumenta na escuridão, nossa hipótese é que o método eLORETA/point-process evidenciará uma maior contribuição de ROIs da rede visual nesta condição.

II.III – Segundo KLIMESCH *et al.* (2007), o aumento da amplitude do ritmo alfa está envolvido em processos de inibição ativa observados em regiões corticais durante o não engajamento em tarefas. Este posicionamento endógeno previne a influência de informações irrelevantes sobre o processamento corrente. Assim, nossa hipótese é que nos períodos de espera de um comando sonoro para a abertura e fechamento dos olhos no Protocolo 1, a sincronização da EEG na banda alfa deve aumentar. Esta manifestação deve refletir na maior contribuição de ROIs das redes atencionais.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 BANCO DE DADOS 1 (BD1): PARTICIPANTES, AQUISIÇÃO DOS DADOS E REGISTRO DA EEG

O registro eletroencefalográfico de 16 participantes em nível de graduação (8 do sexo feminino; idade média e desvio padrão: $21,8 \pm 8$; faixa etária: 18 – 26 anos) foram selecionados a partir de um banco de dados online (“*Texas Data Repository Dataverse*”) (TRUJILLO, L., 2019; TRUJILLO, L. T., 2019). Os participantes foram instruídos a manter seus olhos abertos ou fechados, em intervalos de 1 minuto, durante 8 minutos no estado de repouso. Eles permaneceram sentados em uma poltrona confortável em um ambiente de baixa luminosidade, onde foram instruídos a permanecer relaxados e em alerta. Um dos participantes foi excluído da análise devido ao excesso de artefato muscular.

A aquisição foi realizada com o sistema BioSemi Active II, com frequência de amostragem reduzida de 2048 Hz (online) para 256 Hz (offline). Setenta e dois eletrodos foram registrados ('Fp1', 'AF7', 'AF3', 'F1', 'F3', 'F5', 'F7', 'FT7', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'C1', 'C3', 'C5', 'T7', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'P1', 'P3', 'P5', 'P7', 'P9', 'PO7', 'PO3', 'O1', 'Iz', 'Oz', 'POz', 'Pz', 'CPz', 'Fpz', 'Fp2', 'AF8', 'AF4', 'AFz', 'Fz', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FT8', 'FC6', 'FC4', 'FC2', 'FCz', 'Cz', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP8', 'CP6', 'CP4', 'CP2', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'P10', 'PO8', 'PO4', 'O2', 'M1', 'M2', 'NAS', 'LVEOG', 'RVEOG', 'LHEOG', 'RHEOG' e 'NFpz') e o eletrodo terra foi posicionado entre os eletrodos PO3 e POz. Informações adicionais sobre este banco de dados podem ser encontradas em (TRUJILLO, L. T., 2019).

5.2 BANCO DE DADOS 2 (BD2): PARTICIPANTES, AQUISIÇÃO DOS DADOS E REGISTRO DA EEG

A atividade eletroencefalográfica (EEG) de trinta indivíduos voluntários saudáveis do sexo masculino foi registrada durante o estado de repouso. Os registros da EEG foram realizados no Laboratório de Neurometria e Biofeedback (LANEBI) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no turno da manhã, das 9hs ao meio-dia. Dez participantes não atenderam ao critério de inclusão e foram excluídos da análise devido a: prejuízos no registro do eletrocardiograma (1 indivíduo), pouca supressão da amplitude do ritmo alfa com a abertura dos olhos (5 indivíduos), espectro de potência muito atípico ou excesso de oscilações delta e teta (4 indivíduos). Os 20 participantes que atenderam aos critérios tinham idade entre 18 e 27 anos (mediana 22, intervalo interquartil: 20 – 25.3), sendo 13 (65%) com nível de escolaridade

superior incompleto e 7 (35%) completo, em grade parte eram estudantes de graduação e pós-graduação da UFSC. Dois dias antes do registro da EEG, todos receberam uma carta com instruções de preparação (Apêndice A). Eles foram instruídos a não utilizar medicação ou substâncias psicoativas ou calmantes e evitar privação de sono. O tempo de sono declarado foi em média 07h e 11min (DP: 34min, faixa: 6h – 8h) e ninguém praticou atividade física intensa nas 24 horas que antecederam o registro. Todos declararam não apresentar nenhum tipo de distúrbio neurológico, psiquiátrico e psicológico diagnosticado, além de não utilizar nenhum tipo de medicamento ou substâncias estimulantes/calmantes. O nível dos sintomas de estresse, ansiedade e depressão de 16 dos 20 participantes foi monitorado através da versão adaptada para o português da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21) (ANTONY *et al.*, 1998; LOVIBOND; LOVIBOND, 1995; VIGNOLA; TUCCI, 2014). O nível mediano dos sintomas foi $7 \pm$ (Intervalo interquartil: 5 e 18) para o estresse, $2 \pm$ (0 e 6) para a ansiedade e $6 \pm$ (2 e 11) para a depressão, ambos classificados como “normais”. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (Protocolo nº 19734913.5.0000.0121).

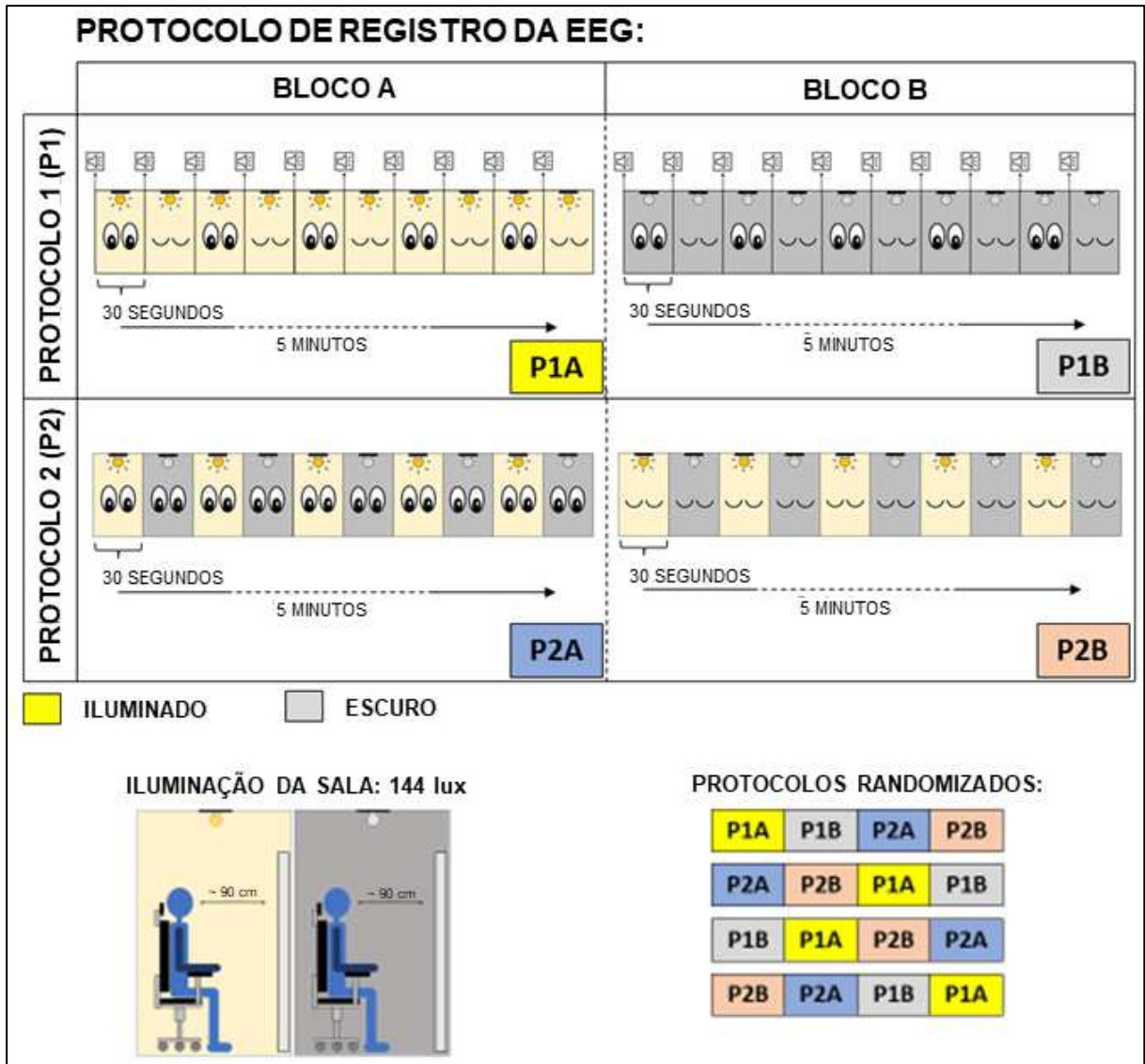
5.2.1 Aquisição dos dados e procedimentos de registro:

Os dados da EEG foram coletados utilizando um eletroencefalógrafo Neuron-Spectrum-5® (Neurosoft, São Paulo, SP, Brasil), com frequência de amostragem de 1000 Hz e com o software Neuron-Spectrum (v.2.3.70.0). Primeiramente, o escalpo foi preparado para receber os eletrodos com uma pasta abrasiva Nuprep™ (D.O. Weaver & Co., Aurora, CO, USA) em gaze. Os eletrodos foram fixados no escalpo utilizando uma pasta fixadora e condutiva Ten-20 (D.O. Weaver & Co., Aurora, CO, USA). A impedância dos eletrodos foi acessada (aceitável < 8 kΩ), e o filtro *notch* (60 Hz) foi ligado. Utilizou-se eletrodos individuais banhados em ouro para registrar a EEG em 20 canais monopares (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3/T7, C3, Cz, C4, T4/T8, T5/P7, P3, Pz, P4, T6/P8, O1, Oz, O2), referenciados ipsilateralmente no lobo das orelhas (A1 e A2) e eletrodo terra posicionado em CPz. Simultaneamente, a atividade eletrocardiográfica (ECG) foi registrada através de uma montagem bipolar, com um eletrodo posicionado abaixo da clavícula direita próximo à extremidade esternal e outro abaixo da clavícula esquerda, próxima à parte central do corpo da clavícula. A movimentação ocular e de pálpebra foi monitorada através do eletrooculograma (EOG) registrado com uma montagem bipolar, onde um eletrodo foi posicionado sobre o canto superior do olho esquerdo e o outro sobre o canto inferior do olho direito.

Os participantes foram submetidos a vinte minutos de registro da EEG durante dois protocolos, cada um subdividido em dois blocos, aplicados randomicamente para cada participante (Figura 2). Em um dos protocolos, denominado P1, os participantes foram instruídos a abrir e fechar os olhos de acordo com um comando auditivo (“bip”), em intervalos de 30 segundos, totalizando 5 minutos em um ambiente iluminado (P1, bloco A) e 5 minutos em escuridão completa (P1, bloco B). No outro protocolo, denominado P2, a iluminação da sala alternou automaticamente entre claro e escuro, em intervalos de 30 segundos, durante 5 minutos com os olhos abertos (P2, bloco A) e 5 minutos com os olhos fechados (P2, bloco B). Houve um intervalo de 2 minutos entre cada bloco de registro. A iluminação da sala a partir do teto foi mantida em 144 lux.

O registro da EEG foi realizado em uma sala preparada exclusivamente para o experimento, com vedação para impedir a entrada de iluminação externa. Apenas o participante permaneceu na sala durante o registro, enquanto o pesquisador monitorou e registrou a atividade em uma sala adjacente. Os participantes permaneceram sentados durante todo o experimento, de frente para um painel bege opaco posicionado a aproximadamente 90 cm em frente a eles. Previamente ao início do registro da EEG, os participantes visualizaram sua EEG em tempo real em um monitor. Eles foram instruídos a minimizar artefatos como a movimentações dos olhos, as contrações musculares e os movimentos corporais.

Figura 2 - Procedimentos de coleta dos dados do Banco de Dados 2 (BD2). Os participantes (n = 20) tiveram a atividade EEG registrada durante dois protocolos de registro enquanto permaneciam sentados em uma poltrona. O experimento foi realizado em uma sala especialmente preparada para o registro. Cada protocolo continha dois blocos, totalizando 4 blocos aplicados randomicamente para cada participante. O tempo total de registro foi 20 minutos. Em um dos protocolos, denominado “Protocolo 1” (P1), foi exigido que os participantes manipulassem ativamente a condição dos olhos (aberto para fechado, ou vice-versa) após um comando sonoro deflagrado a cada 30 segundos durante 5 minutos em um ambiente iluminado (P1, bloco A) e 5 minutos na escuridão (P1, bloco B). No outro protocolo, denominado “Protocolo 2” (P2), os participantes permaneceram passivos às mudanças da iluminação ambiente. A iluminação da sala era alternada entre claro e escuro, em intervalos de 30 segundos, enquanto os participantes permaneceram 5 minutos com os Olhos Abertos (OA; P2, bloco A) e durante 5 minutos com os Olhos Fechados (OF; P2, bloco B). Entre cada bloco houve um intervalo de 2 minutos. Os participantes ficavam posicionados de frente a um painel bege opaco e a iluminação da sala, quando ativada, foi mantida com 144 lux.



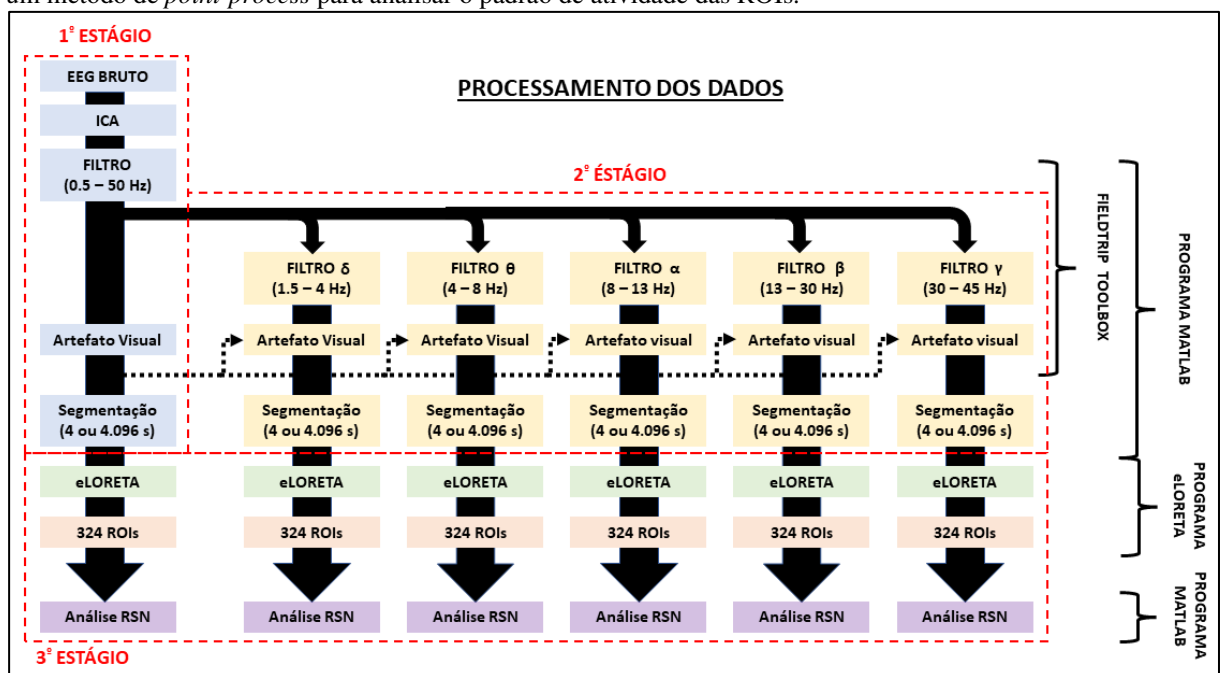
Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3 PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados brutos foram pré-processados *off-line* utilizando a biblioteca de funções *Fieldtrip Toolbox* (OOSTENVELD *et al.*, 2011) e as rotinas de processamento foram escritas no programa MATLAB (MATHWORKS Inc., <http://www.mathworks.com/>, versão R2014b). Embora as etapas de processamento utilizadas para processar os dados do BD1 e BD2 tenham sido similares (Figura 3), alguns ajustes foram realizados de acordo com as suas características. O registro foi re-referenciado para a média dos mastoides e um filtro rejeita-banda na faixa de 48-52Hz foi aplicado no BD1. O BD2 foi re-referenciado para a média dos auriculares no software *Neuron-Spectrum* e posteriormente exportado para o MATLAB. A ICA foi aplicada aos dados, utilizando o método “*runica*”, e os componentes da ICA relacionados com as características dos movimentos oculares e artefatos cardíacos foram identificados visualmente

e subtraído dos dados. Em seguida, um filtro passa-banda foi aplicado nos dados da EEG em diferentes bandas de frequência (total: 0,5 – 50 Hz; delta: 1,5 – 4 Hz; teta: 4 – 8 Hz; alfa: 8 – 13 Hz; beta: 13 – 30 Hz; e gama: 30 – 45 Hz). Os artefatos remanescentes foram removidos visualmente baseados nos dados da EEG da banda “total” e, então, os mesmos períodos contendo artefatos foram removidos das outras bandas. Períodos de 1 segundo antes e 2 segundos após a transição entre as condições de registro também foram excluídas da análise. Os dados contínuos remanescentes e sem artefatos foram fragmentados em épocas de 4 segundos (no BD1) ou 4.096 segundos (no BD2), sem sobreposição. O tamanho das épocas foi definido de acordo com a frequência de amostragem de cada banco de dados.

Figura 3 - Esquema da sequência de processamentos dos registros da EEG. No primeiro estágio, os dados brutos da EEG tiveram os artefatos cardíacos e de movimentação ocular removidos através da Análise de Componente Independente (ICA), foram filtrados na banda de 0,5 a 50 Hz e tiveram artefatos remanescentes removidos visualmente. Em seguida, os dados foram segmentados em épocas para serem exportados para o software eLORETA. No segundo estágio, os dados da EEG foram filtrados nas sub-bandas delta (1,5 – 4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 13 Hz), beta (13 – 30 Hz) e gama (30 – 45 Hz). Os mesmos trechos com artefatos removidos no estágio 1 foram removidos nesta etapa, seguido pela segmentação em épocas dos trechos contínuos remanescentes. No terceiro estágio, os dados foram exportados para o software eLORETA, onde os sinais de Densidade de Corrente Cortical (DCC) normalizados foram estimados para 324 Regiões de Interesse (ROIs) pertencentes às Redes do Estado de Repouso (RSNs). Os sinais foram exportados para o programa MATLAB, onde foi aplicado um método de *point-process* para analisar o padrão de atividade das ROIs.



Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3.1 Processamentos específicos do Estudo I

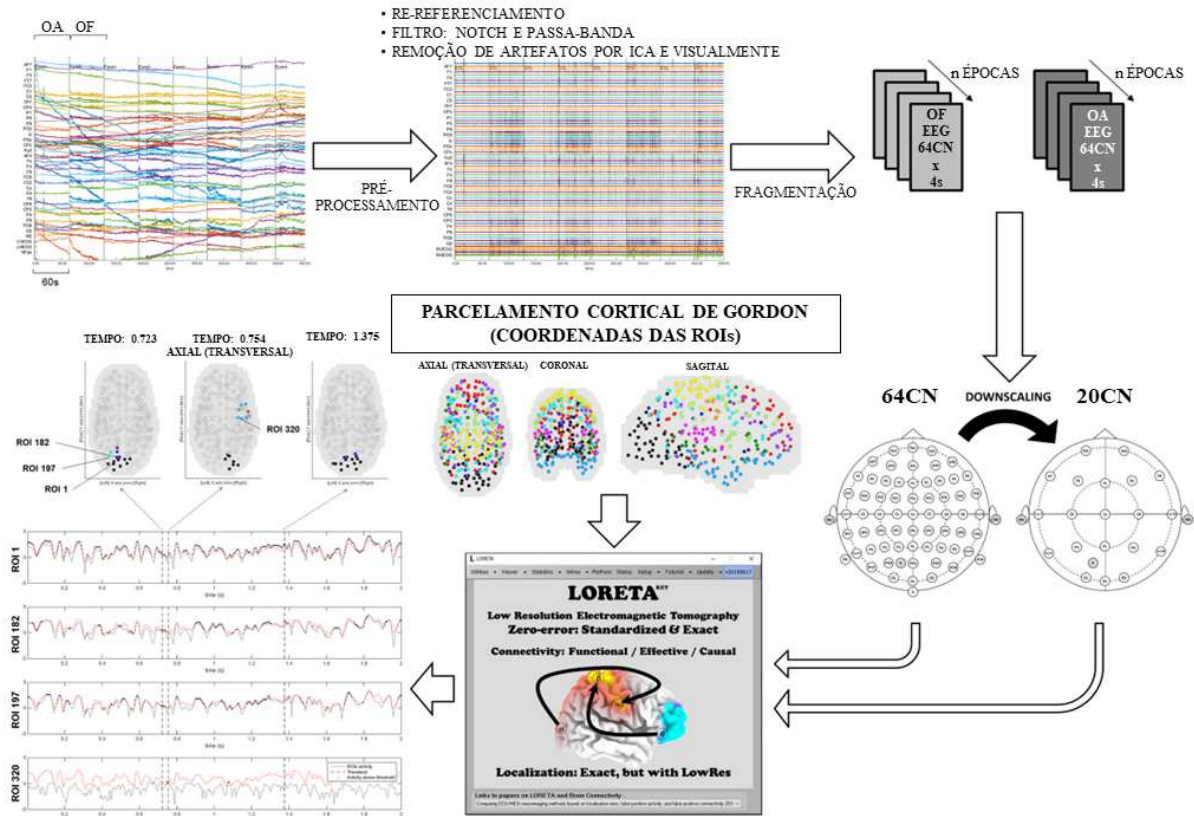
Um subgrupo de dados contendo 20 eletrodos de registros da EEG, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (exceto Fpz), foi extraído das épocas fragmentadas da montagem

original de 64 canais do BD1 (*downscaling*) (Figura 4). A análise realizada com os dados da EEG do BD2 foi restrita à banda alfa, registradas com os olhos abertos e olhos fechados, em um ambiente iluminado, do protocolo 1.

5.3.1.1 Análises de modelo nulo:

Duas análises de modelo nulo foram realizadas baseadas nos registros do BD1. Devido ao tempo necessário para o processamento dos dados e espaço de armazenamento, o processamento foi restringido à banda alfa, e cinco randomizações foram aplicadas para todos os 15 participantes analisados. No “modelo nulo 1”, denominado como “organização randômica” dos canais da EEG (“RAND.”), a distribuição espacial dos eletrodos em cada montagem (64 ou 20 canais) foi preservada, mas o sinal da EEG atribuído a cada localização foi randomizado. A randomização dos eletrodos foi realizada em dois estágios: os eletrodos pertencentes ao Sistema Internacional 10-20 foram randomizados, seguida pela randomização dos eletrodos remanescentes. Neste modelo, o método de *downscaling* mantém a mesma randomização no subgrupo de 20 eletrodos, conforme a montagem de 64 canais. A característica deste modelo é que a relação funcional entre os eletrodos é perdida (Apêndice B, Figura Suplementar 1 – A1 e A2). O “modelo nulo 2”, denominado “seleção randômica” (“SRand.”), 20 eletrodos dos registros da EEG foram randomicamente selecionados da montagem original de 64 canais (Figura Supl. 1 - B). Neste modelo, a relação funcional entre os eletrodos e sua localização original é preservada, porém com uma distribuição heterogênea pelo escalpo. Os dados originais foram randomizados utilizando a função “randperm” no programa MATLAB.

Figura 4 – Sequência de processamento dos dados no Estudo I. Os registros da EEG com 64 canais do Banco de Dados 1 (BD1) foram re-referenciados, filtrados e tiveram os artefatos selecionados e removidos da análise. Os dados remanescentes sem artefatos foram fragmentados em épocas de EEG contínuo de 4 segundos. A partir das mesmas épocas, um sub-grupo de dados foi gerado selecionando apenas 20 eletrodos a partir da montagem de 64 canais, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (*downscaling*). Em seguida, os dados foram exportados para o programa eLORETA onde séries temporais da DCC normalizada foram estimadas para 324 ROIs pertencentes às RSNs, baseadas no parcelamento cortical de Gordon *et al.* (2016). Em seguida, o método *point-process* foi aplicado com o objetivo de selecionar as regiões cuja atividade cruzava um limiar estabelecido pelo percentil 95 das séries temporais de todas as ROIs. Isso permitiu rastrear a dinâmica espaço-temporal das ROIs em cada condição avaliada.



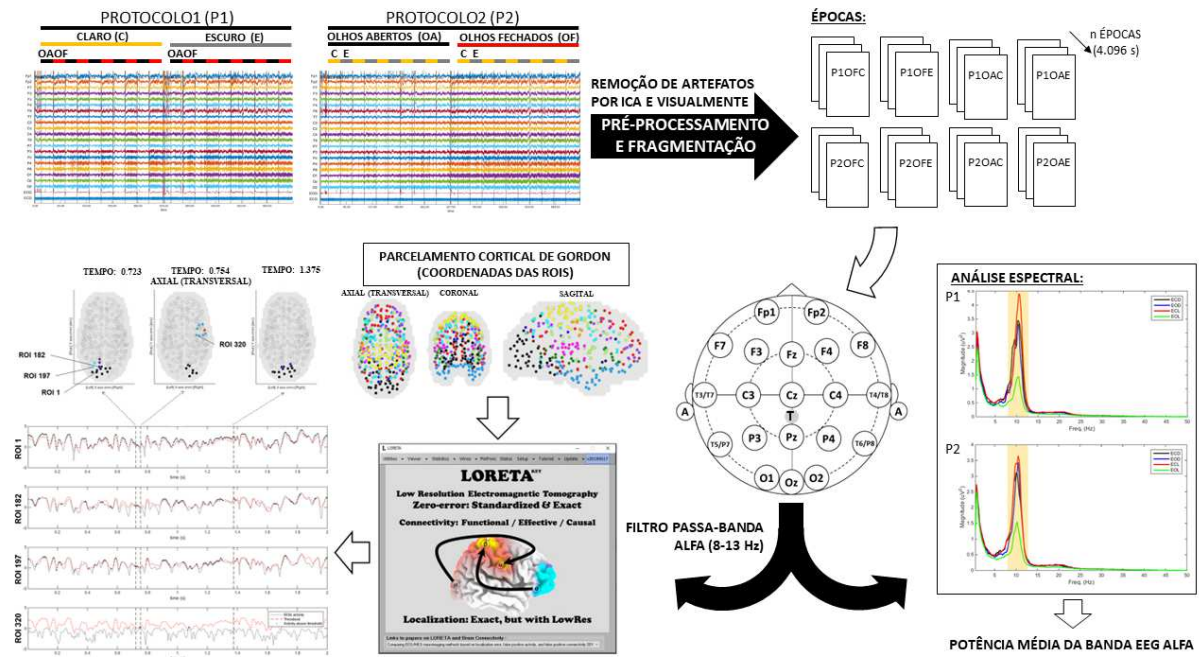
Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3.2 Processamentos específicos do Estudo II

As análises realizadas no estudo II foram baseadas especificamente nos registros do BD2 (Figura 5). Após o processamento descrito anteriormente, as épocas de registro contínuo da EEG foram exportadas para o software eLORETA e, também, foram utilizadas para efetuar a análise espectral. O espectro de potência da EEG foi calculado através do método de transformação de frequência *multitaper*, utilizando o janelamento “Hanning”, sem preenchimento com zeros (*zero padding*) (FFT calculada baseada na extensão máxima de cada época) e com resolução de frequência 0,2441 Hz. A média da potência espectral de todas as épocas foi calculada e, em seguida, a média de todos os participantes em cada condição: Protocolo 1 com Olhos Fechados no Claro (P1OFC) e no Escuro (P1OFE); com Olhos Abertos no Claro (P1OAC) e no Escuro (P1OAE); e no Protocolo 2 (P2OFC, P2OFE, P2OAC, P2OAE). A Potência Média Absoluta da EEG na banda alfa ($PM\alpha$) foi calculada na banda de 8 a 13 Hz, seguida pela média de todos os eletrodos.

Figura 5 – Sequência de processamento dos dados do Estudo II. Os registros da EEG do BD2 foram pré-processados (filtrados e artefatos selecionados e removidos) e fragmentados em épocas de EEG contínuo de 4.096

segundos. As épocas foram separadas e organizadas em 8 condições: durante o Protocolo 1 com Olhos Fechados no Claro (P1OFC) e no Escuro (P1OFE), com Olhos Abertos no Claro (P1OAC) e no Escuro (P1OAE), e as registradas durante o Protocolo 2 (P2OFC, P2OFE, P2OAC, P2OAE). Estes dados foram utilizados para realizar a análise espectral e calcular a Potência Média Absoluta da EEG na Banda Alfa ($PM\alpha$, 8 – 13 Hz) em cada condição. Os mesmos dados, filtrados especificamente na banda alfa, foram exportados para o programa eLORETA. Séries temporais dos valores de DCC normalizada foram estimados para 324 ROIs pertencentes às RSN. Em seguida, o método point-process foi aplicado para obter a dinâmica espaço-temporal das ROIs com maior atividade.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os efeitos da condição dos olhos (alocação atencional), iluminação e posicionamento endógeno (protocolos) são apontados como bons moduladores do ritmo alfa da EEG. Antes de investigar os efeitos destes fatores sobre os ROIs das RSN, a $PM\alpha$ foi analisada como um guia para direcionar a investigação nas interações e efeitos principais mais relevantes. A $PM\alpha$ foi baseada na média de todos os eletrodos pelo fato de que a análise de localização de fonte utiliza todos os eletrodos para estimar a atividade dos voxels que compõem as ROIs.

5.4 ELORETA E REGIÕES DE INTERESSE (ROIS)

As épocas de registros da EEG foram exportadas para o programa eLORETA (v. 20200106) (PASCUAL-MARQUI, 2007). O programa foi utilizado para estimar a Densidade de Corrente Cortical (DCC) a partir da soma ponderada linear da distribuição de potenciais elétricos registrados com múltiplos eletrodos posicionados sobre o escalpo. A DCC foi estimada para 6239 voxels, com resolução espacial de 5 mm, baseado no modelo MNI-152. Em seguida,

324 ROIs foram formadas agrupando (média) todos os voxels dentro de um raio de 10 mm a partir da coordenada centroide, sem sobreposição de voxels. A coordenada centroide de cada ROI pertencente às RSN foram obtidas através dos parcelamentos da superfície cortical geradas por Gordon e colaboradores (2016) e podem ser acessadas online através do site: (“<https://sites.wustl.edu/petersenschlaggarlab/resources/>”). Os valores de DCC das ROIs passaram por transformação logarítmica e foram normalizados. Cada ROI foi nomeado de acordo com a RSN a qual pertence: visual, retrosplenial temporal, somato-motor dorsal e ventral, auditiva, cíngulo-opercular, atencional dorsal e ventral, saliência, cíngulo-parietal, fronto-parietal, rede de modo padrão e “nenhuma”.

O parcelamento da superfície cortical gerada por Gordon e colaboradores (2016) é baseada no mapeamento das fronteiras das imagens de ressonância magnética funcional durante o estado de repouso. Ele alcança a cobertura cortical total e a homogeneidade ótima da região. O parcelamento original inclui 333 ROIs. Entretanto, 324 ROIs foram usadas nesta análise (159 no hemisfério esquerdo e 165 no hemisfério direito) porque todas as regiões com vértices menores que 20 (aprox. 50 mm²) foram excluídos.

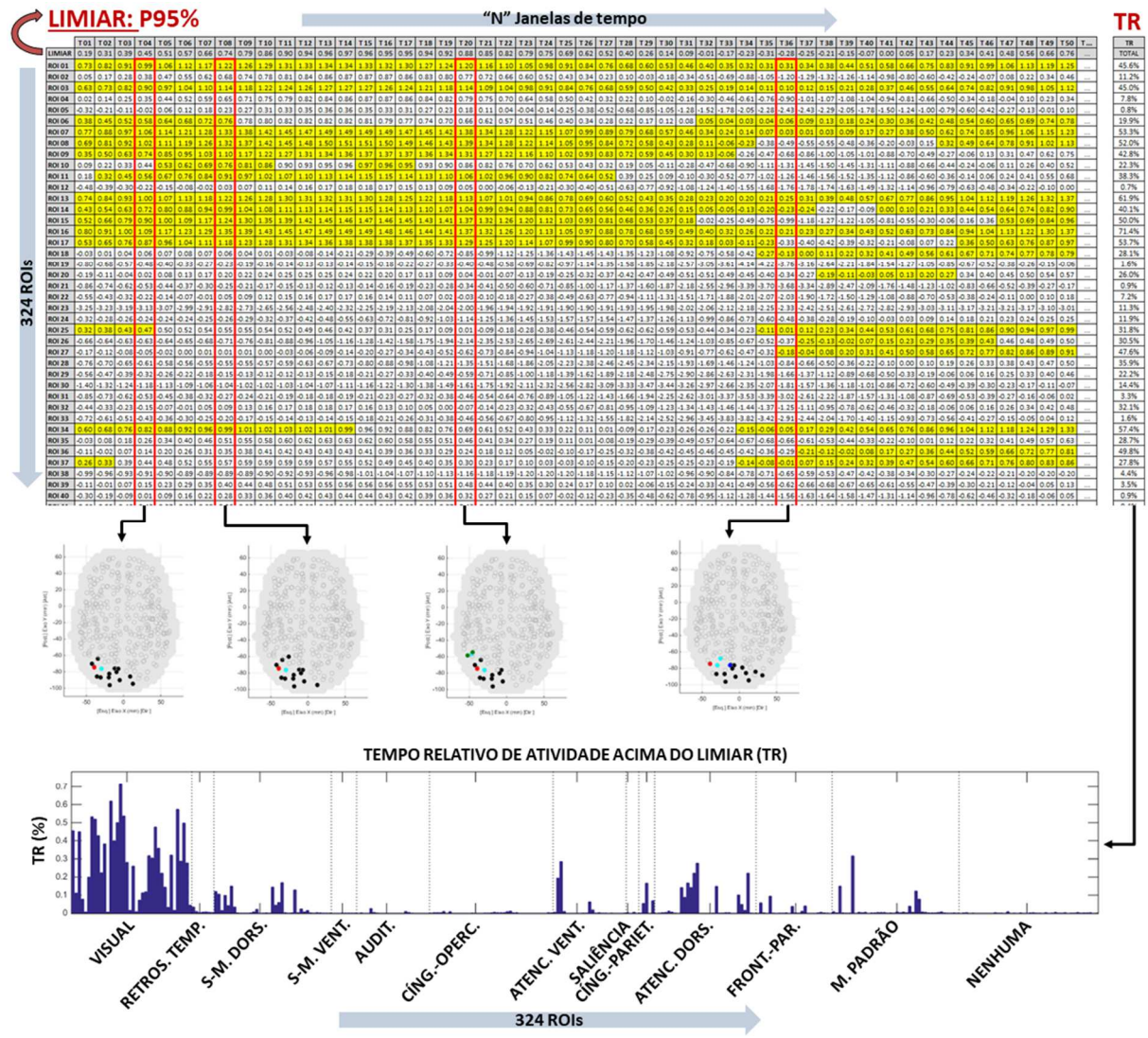
5.5 MÉTODO DE *POINT*-PROCESS E LIMIAR INDIVIDUAL

Os sinais das ROIs formadas no programa eLORETA foram exportadas para o programa MATLAB. Um método de *point-process* foi aplicado para reduzir a dimensionalidade dos dados e selecionar os maiores valores de DCC por instante de tempo. A análise de *point-process* (TAGLIAZUCCHI *et al.*, 2011; TAGLIAZUCCHI *et al.*, 2016) foi adaptada para os sinais de DCC normalizada das ROIs. Para isso, limiares individuais foram definidos baseados no percentil 95 dos valores de DCC normalizada de todos os 324 ROIs por instante de tempo. Este limiar foi adotado para selecionar a distribuição topográfica dos maiores valores de DCC normalizada, independentemente das variações temporais na excitabilidade cortical (Apêndice B, [Vídeo Suplementar 1](#)³). Considerando que 5% das ROIs são selecionadas por instante de tempo, o método permite comparar as condições de interesse obtendo a mesma quantidade de informação e preservar a sua característica funcional. Desta forma, uma matriz binária 2D com 324 (ROIs) x “n instantes de tempo” (o tamanho das séries temporais pode variar entre indivíduos) é obtida e serve como base para calcular o parâmetro avaliado. Neste estudo, o *Tempo Relativo de atividade acima do limiar* (TR), em relação ao tempo total de registro, foi o

³ O vídeo pode ser acessado pelo link: <https://youtu.be/-l3S3Bt82Yc>

parâmetro é calculado independentemente e individualmente para cada condição dos olhos (aberto ou fechado), nível de iluminação (claro ou escuro), protocolo (P1 ou P2), número de eletrodos (64 ou 20 canais) e banda de frequência (total, delta, teta, alfa, beta e gama).

Figura 6 – Definição do limiar, método *point-process* e Tempo Relativo de atividade acima do limiar (TR). Para cada participante e condição avaliada foi obtida uma matriz contendo os valores de densidade de corrente cortical (DCC) log-normalizados de cada Rois (linhas) e em cada janela de tempo (colunas). O limiar foi definido calculando o percentil 95 para cada janela de tempo, considerando os valores de DCC log-normalizados de todos as ROIs (segunda linha cinza da tabela). As ROIs com valores maiores que o limiar, em cada janela de tempo, são selecionadas (amarelo) e a distribuição topográfica das ROIs pode ser dinamicamente visualizada nos mapas. O parâmetro foi o Tempo Relativo de atividade acima do limiar (TR), que consiste na proporção de janelas de tempo que cada ROI permaneceu acima do limiar em relação ao total de janelas de tempo da condição avaliada (gráfico de barras).



Fonte: Elaborada pelo autor.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.6.1 Valores dos limiares individuais para o *point-process* e $PM\alpha$:

O teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene foram utilizados para avaliar a normalidade e a homoscedasticidade dos dados, respectivamente. Análises de variância para medidas repetidas (ANOVA) foram aplicadas para quantificar diferenças dos valores dos limiares individuais entre as condições avaliadas nos estudos I e II, bem como nos valores de $PM\alpha$ no estudo II. As análises foram realizadas no software Statistica (Statistica 12.5 - STATSOFT Inc., Tulsa, OK, USA).

Devido às variações temporais do limiar, dois parâmetros foram adotados para avaliar os valores dos limiares: 1. O valor médio do limiar; e 2. A dispersão, dada pelo desvio padrão do limiar. No estudo I, para as variáveis dependentes “valor médio” e “dispersão” dos limiares, uma ANOVA para medidas repetidas (ANOVA) foi aplicada separadamente para avaliar diferenças entre as condições analisadas em cada banda de frequência. A análise consistiu de dois fatores intra-participante, cada um contendo dois níveis: “condição dos olhos” (níveis: “olhos abertos” e “olhos fechados”) e “número de eletrodos/montagem” (níveis: 64 e 20 canais). No estudo II, para as mesmas variáveis dependentes, a análise foi realizada considerando três fatores intra-participante: “condição dos olhos” (níveis: “olhos abertos” e “olhos fechados”), iluminação (níveis: “claro” e “escuro”) e posicionamento endógeno (níveis: “Protocolo 1” e “Protocolo 2”). Esta mesma configuração de análise foi adotada para a variável dependente $PM\alpha$.

Um nível de significância de 5% foi adotado e o teste de *post-hoc* de Newman-Keuls foi utilizado para comparações pareadas quando apropriado. Os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M), e o símbolo “*” nas figuras representam as comparações onde o valor-p foi menor que 5% ($p < 0,05$). O tamanho do efeito foi referido pelo eta quadrado parcial (η^2). Todos os testes F do estudo I apresentaram grau de liberdade (1, 14) e (1, 19) no estudo II.

5.6.2 Padrões espaço-temporais das ROIs com maiores valores TR:

No programa MATLAB, a similaridade entre os padrões espaço-temporais das ROIs foi quantificada através da correlação de Pearson (r) e do índice de similaridade de Jaccard (J). Inicialmente foi calculada a mediana dos valores de TR de cada ROI, considerando todos os

participantes. A correlação de Pearson foi aplicada para acessar a relação do valor de TR das ROIs entre as condições analisadas. Para o índice de similaridade de Jaccard, 30% das ROIs (97 de 324 ROIs) com os maiores valores de TR foram selecionados em cada condição. Isso produziu um vetor binário para cada condição onde o valor “1” foi atribuído às ROIs com os maiores valores de TR e “0” para as demais. O índice de similaridade de Jaccard foi utilizado para quantificar a equivalência da distribuição topográfica das ROIs (mapas) entre as condições avaliadas (BETTINARDI, 2021; PONCE-ALVAREZ *et al.*, 2015). A fórmula do índice de Jaccard é $J = |A \cap B| / |A \cup B|$, lê-se intersecção de A e B dividido pela união de A e B, onde A e B referem-se aos vetores binários respectivos a cada condição comparada (NIWATTANAKUL *et al.*, 2013). Os valores do índice de Jaccard variam entre “0” e “1”, indicando que a distribuição topográfica das ROIs é completamente distinta ou coincidente, respectivamente.

5.6.3 Comparação entre as condições (efeito funcional):

Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI pertencente às RSN entre as condições de interesse. O critério de FDR (False Discovery Rate) proposto por Benjamini & Hochberg (1995) foi utilizado para calcular valores críticos e controle de falsos positivos nas análises com comparações múltiplas, considerando um FDR com $q = 0,1$ no estudo I e $0,05$ no estudo II para os 324 testes de hipótese computados. O seguinte procedimento foi realizado: 1. Os valores “p” individuais foram ordenados e classificados do menor para o maior; 2. Cada valor “p” foi comparado com seu valor crítico, obtido com a fórmula $(i/m)q$, onde “i” é a posição da classificação, “m” representa o número total de testes ($m = 324$) e “q” é o valor FDR; 3. Todos os testes até o maior teste classificado com valor-p menor ou igual ao valor crítico foi considerado significativo (MCDONALD, 2014).

Dois procedimentos adicionais foram realizados no estudo I: 1. um vetor foi construído para cada condição dos olhos (OA e OF) baseado nos testes de hipótese de Wilcoxon. Na condição de OA, as ROIs receberam valor “1” quando a hipótese nula foi rejeitada e a mediana do valor de TR era maior que na condição de OF. Um critério similar foi adotado para a condição de OF, quando a mediana do valor de TR na condição de OF era maior que na condição de OA. As ROIs que não atenderam ao critério receberam o valor “0”. Por fim, estes vetores foram utilizados para calcular o índice de similaridade de Jaccard entre os mapas; 2. A correlação de Pearson foi utilizada para acessar a relação das diferenças nos valores de TR entre

as condições de OF e OA estimadas com 20 canais (Dif. OF – OA, 20 cn) e com 64 canais (Dif. OF – OA, 64 cn). Para esta análise todas as 324 ROIs foram consideradas, independentemente da significância no teste de hipótese.

6 RESULTADOS

6.1 ESTUDO I

No estudo I, o objetivo principal foi investigar o efeito do número de eletrodos sobre o padrão espaço-temporal da atividade de ROIs pertencentes às RSN. Para isso, os mapas obtidos a partir da análise com 64 eletrodos foram comparados com sua versão reduzida com 20 eletrodos (*downscaling*). Além disso, também foram comparados com uma montagem independente registrada originalmente com 20 eletrodos. Modelos nulos foram utilizados para avaliar a consistência dos resultados observados. Por fim, investigamos os efeitos funcionais promovidos pela manipulação das condições de Olhos Abertos (OA) e Olhos Fechados (OF) sobre o padrão espaço-temporal das ROIs.

O termo “dados originais” (Orig.) foi adotado para identificar os dados em que a relação funcional e a distribuição homogênea entre os eletrodos no escalpo foram mantidas de acordo com o registro EEG original. Devido à grande quantidade de dados e à influência das condições dos olhos (OA e OF) sobre a sincronização do ritmo alfa da EEG, nesta sessão estão descritos apenas os resultados referentes à banda alfa. Na sessão 6.1.1.2, serão apresentadas as imagens referentes à condição de OF. As imagens referentes à condição de OA e das outras bandas de frequência estão disponíveis no Apêndice B, nos tópicos B5 e B6, respectivamente.

6.1.1 Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos.

6.1.1.1 Limiar

Um limiar baseado no percentil 95 das séries temporais de DCC normalizadas foi adotado para analisar o padrão de atividade espaço-temporal das ROIs de cada participante. Os limiares individuais e suas dispersões foram influenciadas pelo número de eletrodos (64 ou 20 canais) e pela condição dos olhos (OF ou OA). Os efeitos diferiram entre as bandas de frequência, com variações menores (desvio padrão) quando os valores de DCC normalizados foram estimados a partir da montagem de 64 canais comparada com a de 20 canais. Além disso, os valores médios dos limiares e suas dispersões foram, em geral, maiores na condição de OA do que na condição de OF. Exceto os valores médios dos limiares nas bandas teta e alfa que, quando estimados com 20 canais, apresentaram valores de DCC normalizados maiores na condição de OF do que na condição de OA. A Tabela Supl. 1 – A e B (Apêndice B) resume parte dos resultados dos testes estatísticos e as Figuras Supl. 2 e 3 fornecem informações mais detalhadas.

6.1.1.2 Configuração espaço-temporal das ROI com os maiores valores de TR

A configuração espaço-temporal das ROIs foi analisada selecionando 30% das ROIs com os maiores valores de TR (97 de 324 ROIs). A Figura 7 mostra os mapas com a distribuição espacial das ROIs e as medianas dos valores de TR em cada ROI (gráfico de barras abaixo dos mapas) quando estimadas a partir da montagem de 64 canais do BD1 (superior), da versão reduzida com 20 canais (central) e do registro independente de 20 canais do BD2 (inferior). Os círculos coloridos representam RSNs distintas, descritas na legenda da figura, e os seus tamanhos (diâmetros) representam os valores medianos dos TRs.

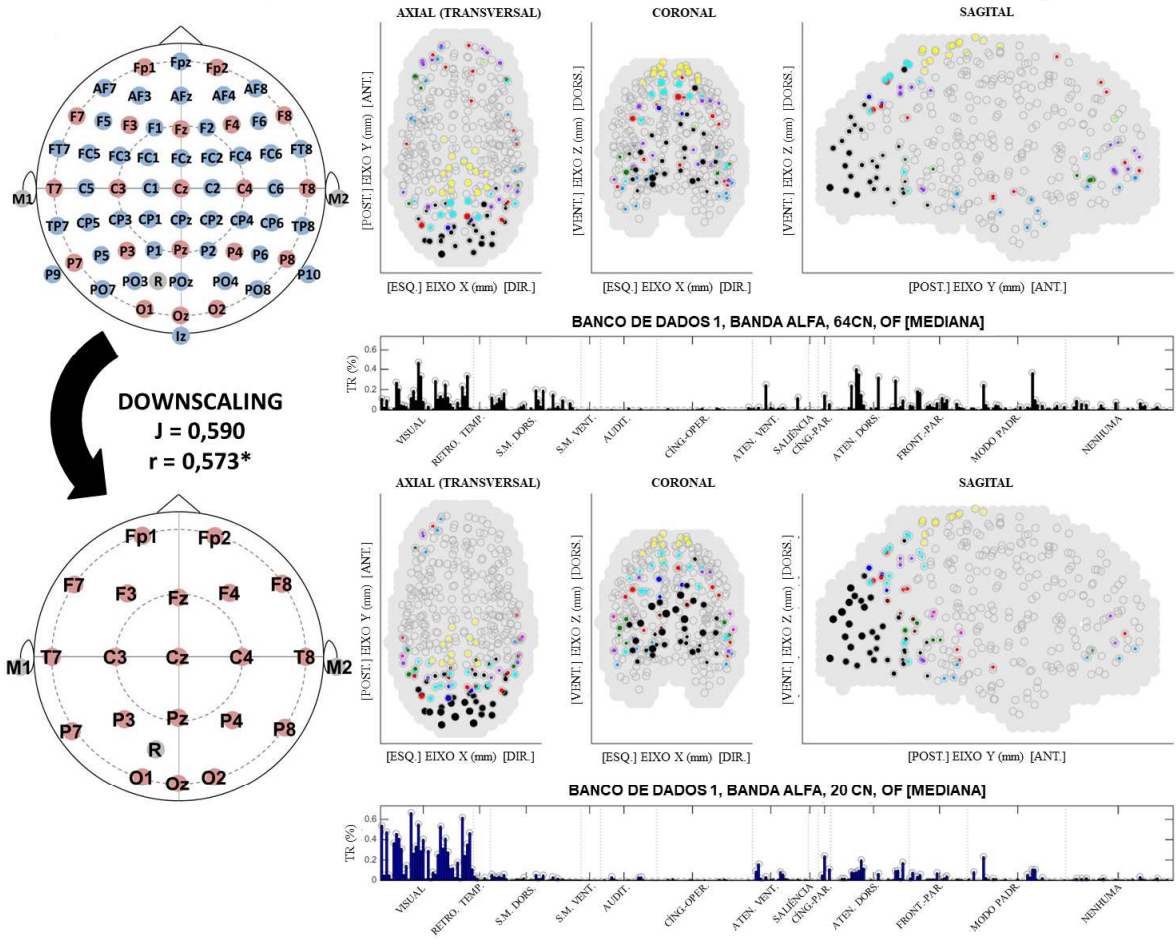
Uma análise qualitativa baseada na inspeção visual sugere que os três sistemas compartilham padrões comuns. Para o sistema de 64 canais, regiões envolvendo a rede visual, somato-motor dorsal, atencional dorsal, modo padrão e fronto-parietal dominaram a atividade neural dos participantes. Entretanto, as ROIs das redes somato-motor ventral, auditiva, cíngulo-opercular e saliência não exibiram ativações significativas nos participantes. Interessantemente, esta configuração espacial foi muito similar ao *downscaling*, em que apenas um subgrupo de 20 eletrodos, seguindo o Sistema Internacional 10-20, foi utilizado para estimar a DDC. Porém, diferenças existem, como uma redução regional na atividade frontal (anterior) e valores de TR aumentados nas ROIs da rede visual no mapa do *downscaling* com 20 canais. Apesar destas diferenças, a configuração espacial dos dois mapas é qualitativamente similar.

A similaridade espacial entre os mapas apresentados na Figura 7 foi quantificada pelo índice de similaridade de Jaccard, que reflete o nível de ROIs coincidentes entre os dois mapas (PONCE-ALVAREZ *et al.*, 2015). A correlação de Pearson entre os valores de TR dos respectivos mapas também foi calculada como uma métrica adicional. Os valores dos índices foram $J = 0,590$ e $r = 0,573$, confirmando a marcante similaridade entre os dois mapas, conforme sugerido pela análise qualitativa.

Figura 7 – Padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de Tempo Relativo de atividade acima do Limiar (TR) estimados de uma montagem de 64 canais (primeira linha) do BD1, da sua versão reduzida com 20 canais (*downscaling*, segunda linha) e de uma abordagem independente registrada com 20 canais (terceira linha) do BD2 durante a condição de OF na banda de frequência de alfa (8 – 13 Hz). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informa a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. O índice de similaridade de Jaccard (J) descrito entre a primeira e a segunda linha mostram a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. O “J” descrito na terceira linha apresenta a similaridade entre o mapa estimado da abordagem independente de 20 canais do BD2 e os mapas do BD1 de 64 e 20 canais. A correlação de Pearson (r) dos valores de TR entre os mapas são apresentados abaixo.

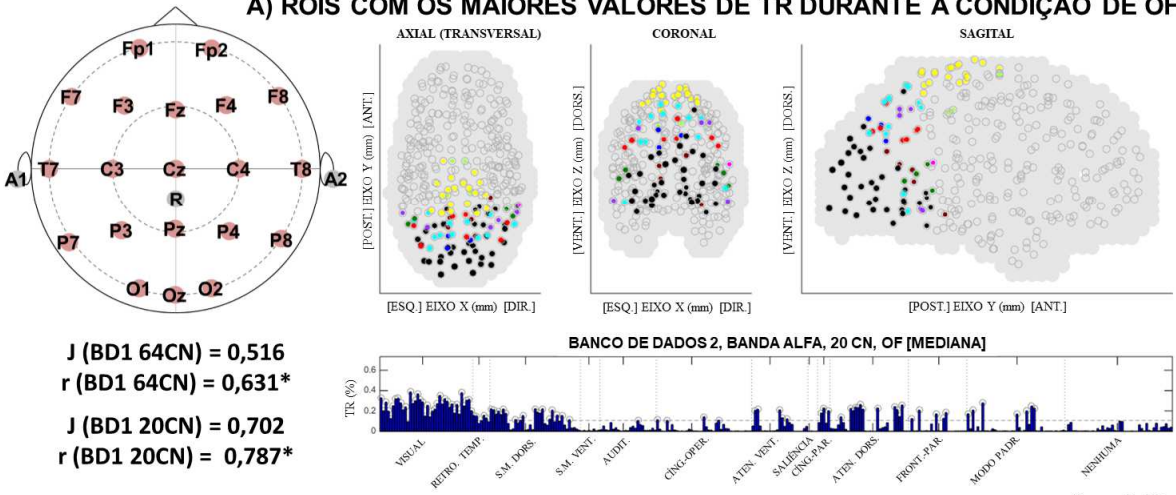
BANCO DE DADOS 1 (BD1), BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



BANCO DE DADOS 2 (BD2), BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



*p < 0,01

■ VISUAL	■ SOMATO-MOTOR VENTRAL	■ ATENCIONAL VENTRAL	■ ATENCIONAL DORSAL	■ NENHUMA
■ RETROSPLENIAL TEMPORAL	■ AUDITIVA	■ SALIÊNCIA	■ FRONTO-PARIETAL	
■ SOMATO-MOTOR DORSAL	■ CÍNGULO-OPERCULAR	■ CÍNGULO-PARIETAL	■ MODO PADRÃO	

Fonte: Elaborada pelo autor.

As séries temporais de entrada dos registros da EEG utilizadas no sistema do *downscaling* não são independentes da montagem original de 64 canais. Portanto, similaridades entre os mapas poderiam existir devido à preservação das características técnicas/instrumentais do registro original. Diante disso, tornou-se necessário esclarecer se as similaridades entre os mapas seriam preservadas caso o registro fosse originalmente realizado com um número diferente de eletrodos, com diferentes valores de impedância, ou espaçamento/aliasing inter-eletrodos, volume de condução ou um com outro modelo inverso escolhido. A interferência provocada por estes fatores pode afetar o padrão de atividade das ROIs quando extraídas do modelo agregado eLORETA e *point-process*. Assim, qual é o efeito da configuração espacial dos eletrodos em um processo de redução de escala? Uma configuração diferente do Sistema Internacional 10-10 produziria resultados similares? Na sequência, estes e outros tópicos relevantes foram abordados.

Primeiramente, investigamos a questão da independência das séries temporais dos dados de entrada. Para isso, comparamos os resultados da análise do BD1 com os resultados da análise utilizando registros da EEG do BD2, obtidos originalmente com 20 canais. Os resultados estão descritos na parte inferior da Figura 7. Uma análise visual sugere que a configuração espacial das ROIs foi similar aos outros dois mapas relativos ao BD1 discutidos previamente. Esta expectativa foi corroborada quantitativamente pelos índices de Jaccard e correlação de Pearson. O índice de Jaccard (Pearson) entre o mapa derivado do registro independente com 20 canais (BD2) e o mapa do *downscaling* com 20 canais (BD1) foi $J = 0,702$ ($r = 0,787$); e $J = 0,516$ ($r = 0,631$) quando comparado com o mapa da montagem de 64 canais (BD1). Apesar da “ausência de atividade” das ROIs frontais, o mapa obtido com o BD2 mostrou um padrão robusto comparado ao BD1, em que as ROIs parieto-occipital foram preservadas. Este resultado mostra que a redução do número de eletrodos de uma montagem de 64 canais para 20 canais pode produzir mapas compatíveis ao mapa com dados da EEG registrados originalmente com 20 eletrodos.

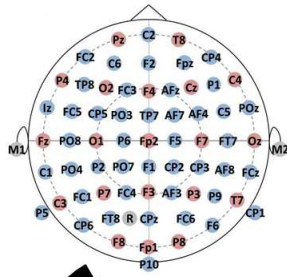
Em seguida, a questão da aleatoriedade nas configurações dos eletrodos foi investigada. Para isso, dois paradigmas de modelos nulos distintos foram testados. No “modelo nulo I”, o arranjo espacial original dos eletrodos (distância entre os eletrodos) foi fixado, porém o sinal da EEG de entrada atribuído a eles foram randomizados. Isso elimina a identidade funcional esperada entre os sinais de entrada (Figura 8 apresenta uma simulação arbitrária, nas imagens da parte superior e centro). No “modelo nulo II”, a identidade funcional dos sinais foi preservada (sem randomização), mas utilizamos um arranjo espacial de vinte eletrodos selecionados aleatoriamente, não atendendo necessariamente a nenhum sistema internacional

de colocação de eletrodos (por exemplo, o Sistema Internacional 10-20 ou 10-10). Um exemplo arbitrário deste sistema pode ser visualizado na parte inferior da Figura 8.

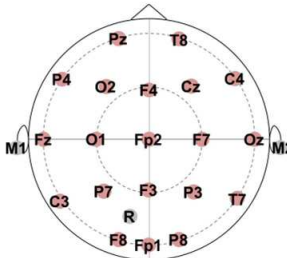
Figura 8 – Mapas dos padrões espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR na condição de OF, obtidos a partir das análises de modelo nulo na banda de frequência alfa. Os mapas foram estimados a partir de uma montagem de 64 canais em que os sinais da EEG foram embaralhados (primeira linha), da sua versão com número reduzido de eletrodos (segunda linha) e de um sistema de vinte eletrodos selecionados aleatoriamente (terceira linha). As imagens são referentes à simulação 01. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN à qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices “J” e “r” descritos entre a primeira e a segunda linha quantificam a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. Os valores impressos no primeiro, segundo e terceiro mapas quantificam a similaridade entre os mapas estimados randomicamente e os mapas originais. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5.

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$J_{S1/\bar{x}} = 0,426/0,416^*$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,502/0,526^*$

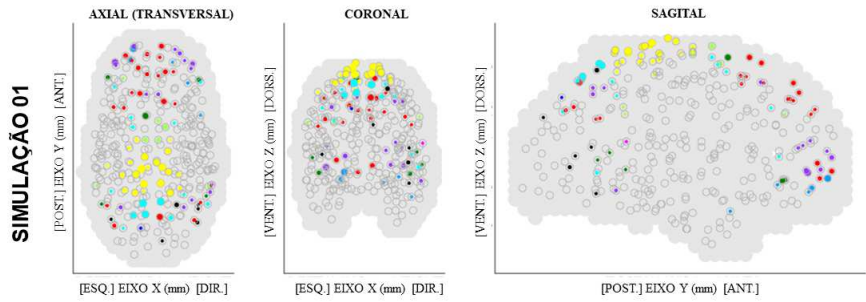


DOWNSCALING
 $J_{S1/\bar{x}} = 0,347/0,402$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,071/0,225$

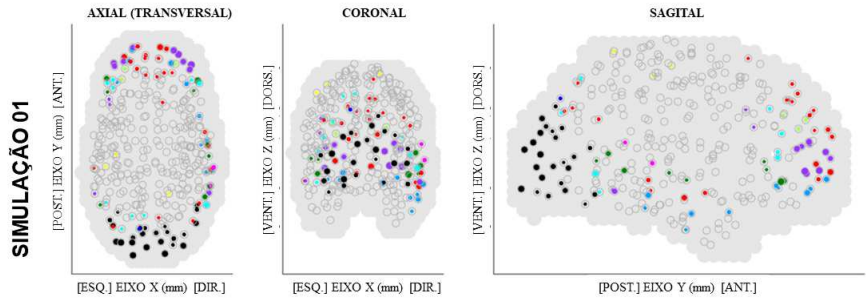
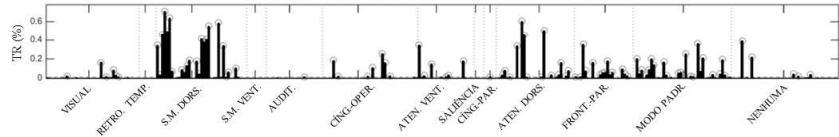


$J_{S1/\bar{x}} = 0,386/0,445^{**}$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,545/0,567^{**}$

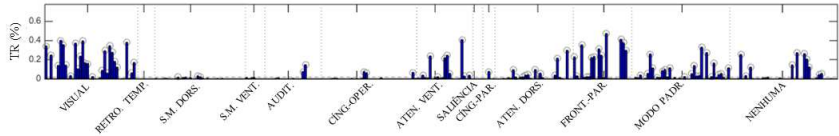
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OF [MEDIANA]

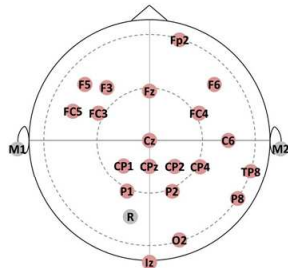


TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 20 CN, OF [MEDIANA]



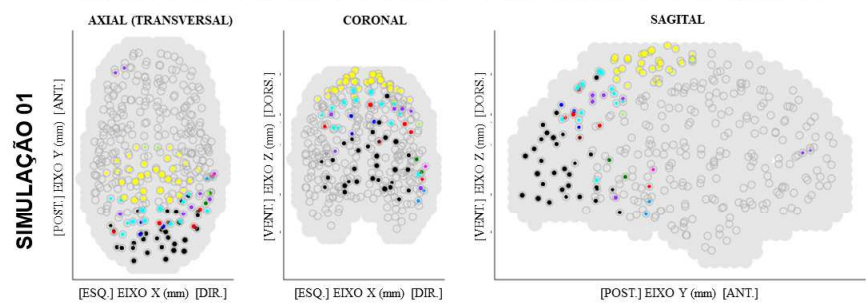
MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$J_{S1/\bar{x}} (64CN) = 0,516/0,470^*$
 $r_{S1/\bar{x}} (64CN) = 0,684/0,514^*$

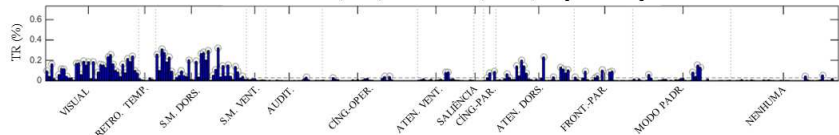


$J_{S1/\bar{x}} (20CN) = 0,603/0,514^{**}$
 $r_{S1/\bar{x}} (20CN) = 0,543/0,467^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 20 CN, OF [MEDIANA]



S1 = SIMULAÇÃO 1

\bar{x} = VALOR MÉDIO DAS SIMULAÇÕES 1 AO 5.

COMPARADO COM A MESMA CONDIÇÃO ESTIMADA ATRAVÉS DA MONTAGEM ORIGINAL COM 64 CANAIS (*) E COM 20 CANAIS (**)

VISUAL	SOMATO-MOTOR VENTRAL	ATENCIONAL VENTRAL	ATENCIONAL DORSAL	NENHUMA
RETROSPLENIAL TEMPORAL	AUDITIVA	SALIÊNCIA	FRONTO-PARIETAL	
SOMATO-MOTOR DORSAL	CÍNGULO-OPERULAR	CÍNGULO-PARIETAL	MODO PADRÃO	

Fonte: Elaborada pelo autor.

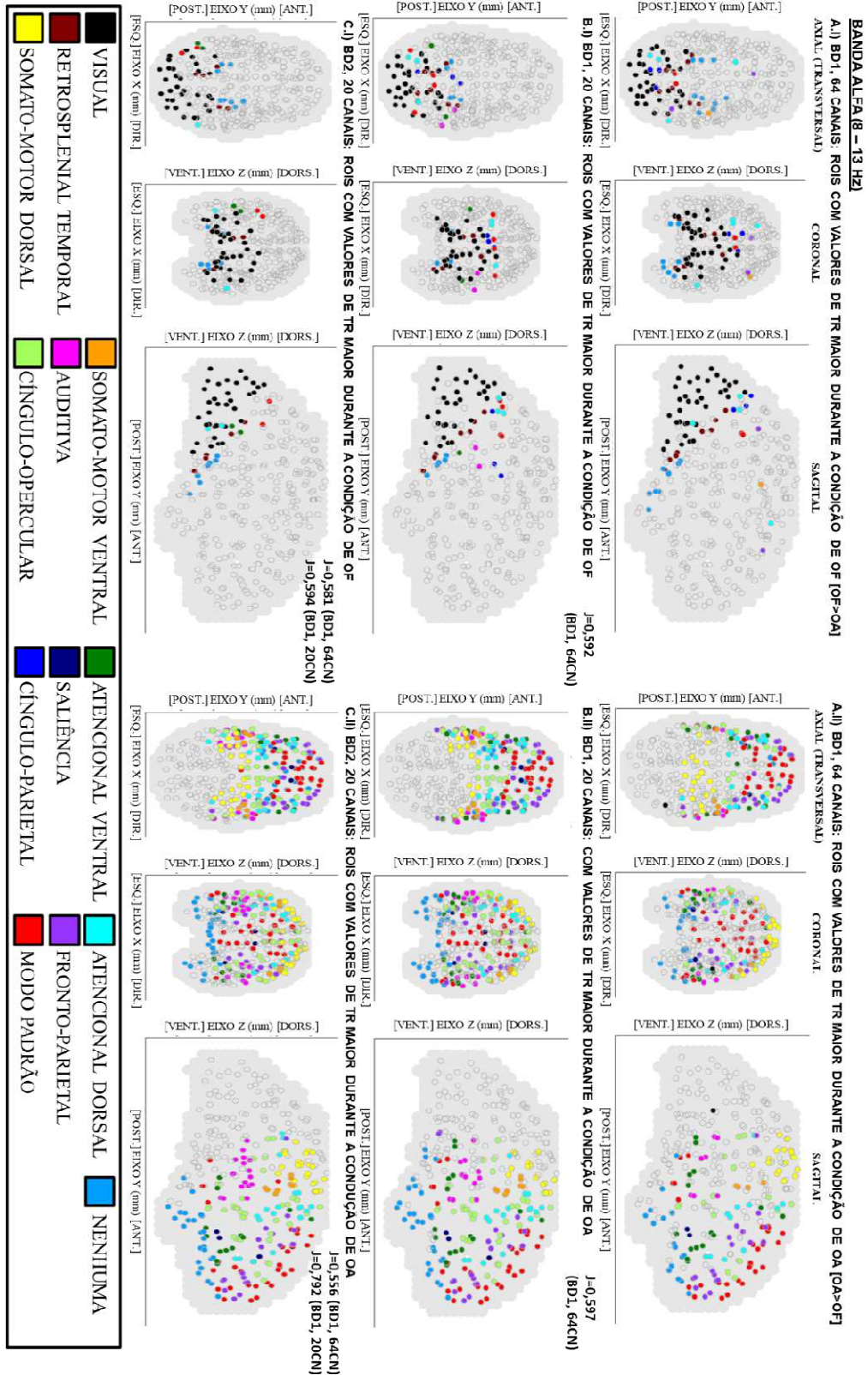
No “modelo nulo 1”, a similaridade do mapa com o arranjo não embaralhado (original) foi reduzido (64 canais: $J = 0,416$; 20 canais: $J = 0,445$). Isso significa que os padrões observados na Figura 7 não foram aleatórios e, portanto, apresentam um conteúdo biológico. Além disso, a similaridade entre os mapas de 64 e 20 canais (downscaling) foi menor ($J = 0,402$) que aquele obtido com os dados originais ($J = 0,590$). Resumidamente, o problema inverso aplicado pelo eLORETA para inferir a DCC (dos voxels) foi sensível à organização dos sinais de entrada. Por outro lado, no “modelo nulo 2”, o resultado foi promissor uma vez que o padrão de atividade espacial foi preservado em relação aos dados originais (20 canais: $J = 0,514$; 64 canais: $J = 0,470$). Para a simulação apresentada na parte inferior da Figura 8, o mapa foi estimado a partir de uma montagem com uma maior densidade de eletrodos posicionados sobre as regiões central (medial) e frontal (esquerda). Semelhantemente ao mapa original (Figura 7, centro), as ROIs com os maiores valores de TR estiveram concentradas nas regiões centro-parietal-occipital junto com uma discreta participação de ROIs frontais no mapa com eletrodos randômicos. Porém, a densidade de ROIs somato-motores foi visualmente mais evidente quando comparado com o mapa original de 20 canais, e os ROIs anteriores estiveram concentrados no hemisfério esquerdo. Estes resultados reforçam a necessidade de manter uma distribuição homogênea entre os eletrodos de forma a não favorecer (ou desfavorecer) a identificação da atividade das ROIs em uma determinada região.

6.1.2 Análise funcional: comparação entre as condições de OA e OF

Os resultados descritos na sessão anterior sugerem a compatibilidade entre as características neurais obtidas com diferentes números de eletrodos, conforme revelado pelo modelo agregado combinando o eLORETA e o *point-process*. Entretanto, ainda não está claro se o método pode capturar diferenças entre os estados cerebrais causados, por exemplo, pela manipulação da abertura e fechamento dos olhos (OA e OF) ou por mudanças na entrada sensorial. Nesta etapa, adotou-se o paradigma de OA e OF para testar esta hipótese e o modelo proposto foi aplicado separadamente para cada banco de dados (BD1 e BD2). A Figura 9 apresenta a topografia das ROIs que apresentaram valores de TR maiores durante as condições de OF (esquerda) ou na condição de OA (direita).

Figura 9 - Padrão espacial das ROIs influenciadas pelas condições dos olhos (OF x OA) na banda de frequência de alfa (8 – 13 Hz). Efeito das condições de OF e OA sobre os valores de TR em ROIs pertencentes às RSN quando estimados com 64 canais do BD1 (primeira linha), da versão do downscaling com 20 canais do BD1 (segunda linha) e com um registro independente com 20 canais (BD2; terceira linha). Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método *False Discovery Rate* (FDR = 0,1) foi utilizado

para a correção de múltiplas comparações. ROIs com valores de TR maior na condição de OF (OF>OA) ou OA (OA>OF) estão apresentadas na coluna da esquerda e da direita, respectivamente. Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro e a cor representa a RSN a que o ROI pertence. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal. O índice de Jaccard (J) representa o nível de similaridade entre cada mapa apresentado com os mapas obtidos com o BD1 (64 e 20 canais).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Iniciando pelo sistema do *downscaling* com 20 canais (Figura 9, BD1, centro), observamos que padrões distintos emergiram das condições de OA e OF. Interessantemente, eles mantiveram as características globais descrito em estudos prévios (AOKI *et al.*, 2013; MARX *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2014). Na condição de OF, o padrão foi formado essencialmente por ROIs localizados na região posterior pertencentes às redes visual (que dominam a topografia), retrosplenial temporal, cíngulo-parietal e algumas poucas ROIs da rede de modo padrão, atencional dorsal, atencional ventral e rede “nenhuma”. Na condição de OA, a atividade das ROIs teve um forte viés frontal (anterior), porém distribuído entre diversas redes como a rede somato-motora dorsal, somato-motora ventral, cíngulo-opercular, atencional ventral, atencional dorsal, saliência, fronto-parietal entre outras (ver Apêndice B, Tabela Supl. 2). O padrão do mapa de distribuição das ROIs foi similar ao mapa obtido com a montagem de 64 canais (Figura 9, BD1, superior), corroborado pelo índice de Jaccard (OF: $J = 0,592$; OA: $J = 0,597$). Portanto, as características topográficas das duas condições foram preservadas: na condição de OF, a atividade das ROIs concentrou-se principalmente nas regiões occipitais e temporal posterior; e, na condição de OA, a atividade mais proeminente foi distribuída pelos lobos frontal e temporal e no córtex somato-motor.

A robustez destes resultados em relação à quantidade de eletrodos utilizados foi avaliada através da análise realizada com os dados do sistema de 20 canais do BD2. Nestes dados, não há problema com a questão da independência, uma vez que o registro foi realizado originalmente com 20 canais e não a partir do *downscaling* com 20 canais derivado da montagem de 64 canais. A Figura 9 (BD2, inferior) mostra a topologia dos padrões de ativação das ROIs. A característica geral foi preservada para as duas condições dos olhos mostrada acima. De fato, obtivemos uma alta concordância com os mapas anteriores: *downscaling* com 20 canais (EC: $J = 0,594$; OA: $J = 0,792$) e 64 canais (EC: $J = 0,581$; OA: $J = 0,556$). A correlação de Pearson entre as diferenças dos valores de TR entre o BD1 (64 e 20 canais) com BD2 (20 canais) também foi computado na banda alfa (Apêndice B, Figura Supl. 4), onde a concordância foi alta, indicando que o tempo gasto pelas ROIs dentro das redes foi similar entre as abordagens.

Por fim, avaliamos os modelos nulos para testar se os padrões espaço-temporais apresentados na Figura 9 foram devido ao acaso ou se a condição dos olhos foi gerada por um fenômeno biológico. Para esta proposta, o sinal atribuído ao eletrodo foi randomizado, mas suas posições (distribuição espacial) foram mantidas de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (conforme o modelo nulo 1). A análise foi limitada ao BD1 (20 canais) e cinco randomizações

foram aplicadas para cada um dos participantes com o objetivo de reduzir a carga computacional. Nossos resultados estão apresentados no material suplementar (Apêndice B, Figura Supl. 5). Conforme esperado, a topografia original das ROIs foi perdida devido à randomização; o índice de Jaccard entre o mapa original e as versões randomizadas foram reduzidas (Apêndice B, Figura Supl. 5). Além disso, a assinatura marcante da atividade dentro da rede visual (para OF) e das regiões frontais (para OA) foram perdidas. A correlação temporal também foi perdida (Apêndice B, Figura Supl. 6), indicando uma menor concordância das ROIs entre os mapas randômicos e o original. Os índices de Jaccard foram, de forma geral, menores para a condição de OF (coluna da esquerda) do que para a condição de OA (coluna da direita). Esta diferença entre as condições de OF e OA podem ter ocorrido devido à quantidade de ROIs marcados em cada mapa. Na condição de OA, o nível da atividade (amplitude do sinal da EEG/DCC) é mais homogênea entre os eletrodos, refletindo uma atividade mais distribuída no córtex. Assim, o valor do limiar é menor do que na condição de OF, aumentando a probabilidade que outras regiões passem do limiar.

6.2 ESTUDO II

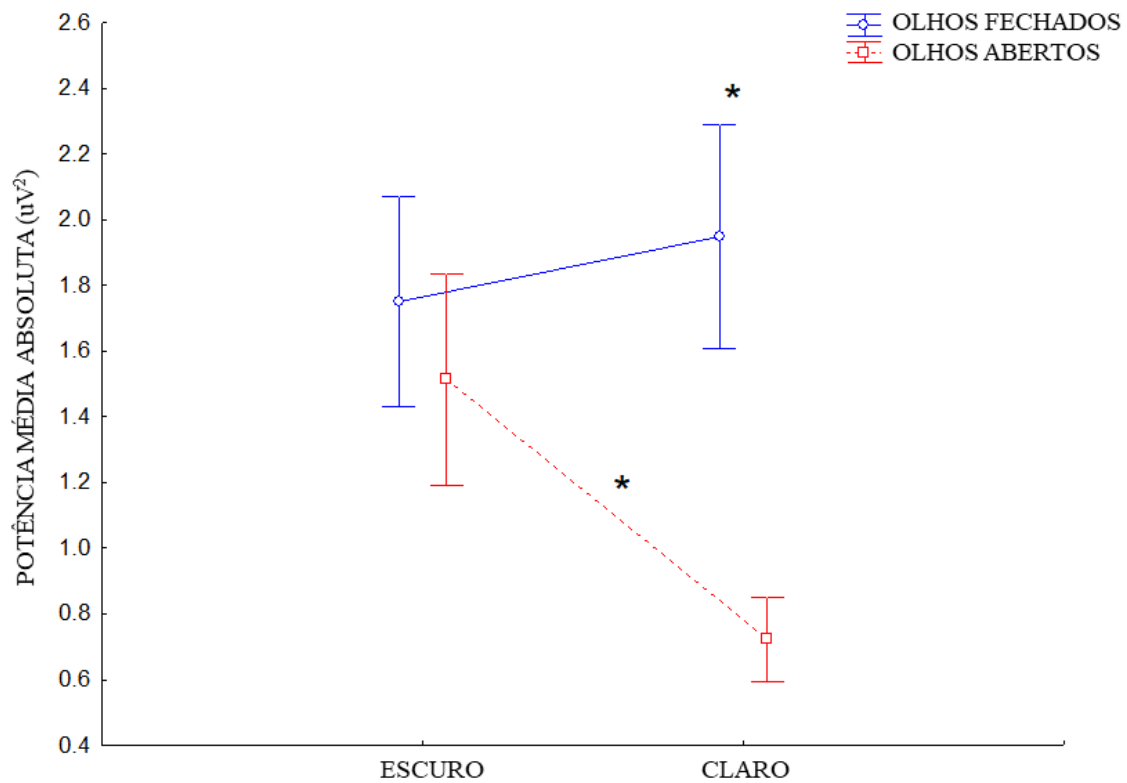
O Estudo I foi importante para quantificar as diferenças entre montagens com densidades diferentes de eletrodos sobre o escalpo, mostrando que mapas compatíveis podem ser obtidos em ambas as abordagens. Isso deu confiabilidade para o Estudo II, onde adotou-se registros com baixa densidade de eletrodos para investigar os efeitos da condição dos olhos, iluminação e posicionamento atencional sobre as ROIs pertencentes às RSN. A análise foi conduzida primariamente sobre o ritmo alfa da EEG para identificar os efeitos principais ou interações entre os fatores relevantes para a análise das ROIs. Informações adicionais, figuras e tabelas suplementares poderão ser encontradas no Apêndice C.

6.2.1 Potência Média Absoluta da EEG na banda alfa:

A Análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas aplicada à $PM\alpha$ não apresentou diferenças significativa na interação “PROTÓCOLOS x CONDIÇÃO DOS OLHOS x ILUMINAÇÃO” ($F(1,19) = 0,03$; $\eta_p^2 = 0,002$; $p = 0,857$) (Apêndice C, Tabela Suplementar 3). Entretanto, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para as interações “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 25,57$; $\eta_p^2 = 0,574$; $p < 0,01$) e “PROTÓCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 6,07$; $\eta_p^2 = 0,242$; $p = 0,023$). Os

resultados mostram o alto poder modulatório promovido pela iluminação sobre a sincronização do ritmo alfa. A Figura 10 apresenta os resultados referente à interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” e mostra que a $PM\alpha$ é significativamente menor com os OA do que na condição de OF em um ambiente iluminado. Entretanto, a manipulação dos OA ou OF na escuridão completa não impactou significativamente a $PM\alpha$. Isso indica que o efeito promovido pela condição dos olhos é mais sutil em relação ao efeito promovido pela iluminação.

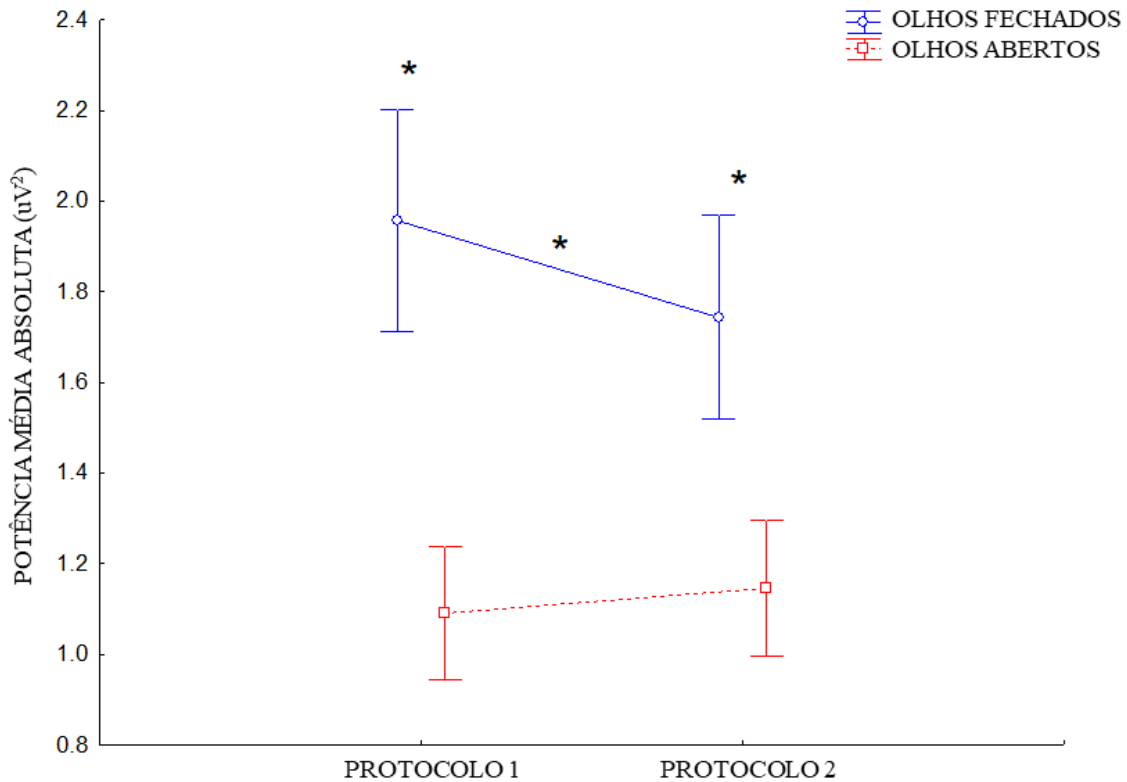
Figura 10 – Efeito da condição dos olhos (OF e OA) sobre a $PM\alpha$ nas condições de claro e escuro. Interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 25,57$; $\eta^2 = 0,574$; $p < 0,01$). Os valores estão apresentados como média e erro padrão da média.



Nota: “*” = $p \leq 0,05$. Fonte: Elaborada pelo autor.

Na interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” (Figura 11), a $PM\alpha$ com os OA foi significativamente menor do que com os OF, independentemente do protocolo de registro utilizado. Porém, a $PM\alpha$ durante a condição de OF foi significativamente maior no Protocolo 1 do que no Protocolo 2. O Protocolo 1 requeria a manipulação ativa das condições de OA e OF pelos voluntários, em resposta a um comando auditivo. No Protocolo 2, os períodos de OA e OF foram mantidos continuamente pelos participantes durante o registro da EEG, sem a necessidade da manipulação ativa da condição dos olhos.

Figura 11 - Efeito da condição dos olhos (OF e OA) sobre a $PM\alpha$ nos protocolos P1 e P2. Interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 6,07$; $\eta_p^2 = 0,242$; $p = 0,023$). Os valores estão apresentados como média e erro padrão da média.



Fonte: Elaborada pelo autor.

6.2.2 Análise pelo método *point-process*

6.2.2.1 Limiar

Em seguida, os efeitos da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno sobre os valores dos limiares utilizados no método de *point-process* foram investigados. A hipótese foi que os valores médios dos limiares e sua dispersão (desvio padrão) refletem o estado particular de cada condição avaliada. Portanto, o limiar foi configurado individualmente, em cada janela de tempo. Isso permitiu selecionar as atividades máximas que preservassem as características funcionais de cada condição.

O resultado da análise estatística dos valores médios dos limiares foi similar aos resultados da análise da $PM\alpha$. Houve diferença estatisticamente significativa na interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 17,967$; $\eta_p^2 = 0,486$; $p < 0,01$;

Apêndice C, Tabela Supl. 4 e Figura Supl. 15 - A) e “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 5,714$; $\eta_p^2 = 0,231$; $p = 0,027$; Figura Supl. 15 - B). Os valores médios dos limiares foram menores na condição de OA do que com OF quando o ambiente estava iluminado.

O desvio padrão foi utilizado como uma medida de dispersão dos valores dos limiares. A dispersão do limiar foi menor durante a condição de OF comparado com a condição de OA (Efeito principal “CONDIÇÃO DOS OLHOS”; $F(1,19) = 7,501$; $\eta_p^2 = 0,283$; $p = 0,013$; Apêndice C, Tabela Supl. 5 e Figura Supl. 16 - A), e menor no Protocolo 1 comparado ao Protocolo 2 (‘Efeito principal “PROTOCOLO”; $F(1,19) = 8,319$; $\eta_p^2 = 0,305$; $p = 0,010$; Figura Supl. 16 - B).

Estes resultados mostram que: 1. Os efeitos da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno influenciam os valores dos limiares, mostrando diferenças estatísticas equivalentes entre os valores médios dos limiares e a $PM\alpha$; 2. Mesmo após a transformação dos dados pelo programa eLORETA, os efeitos observados pelo registro da EEG na banda alfa estão preservados na DCC.

6.2.2.2 *Análise espaço-temporal das ROIs e comparação entre as condições*

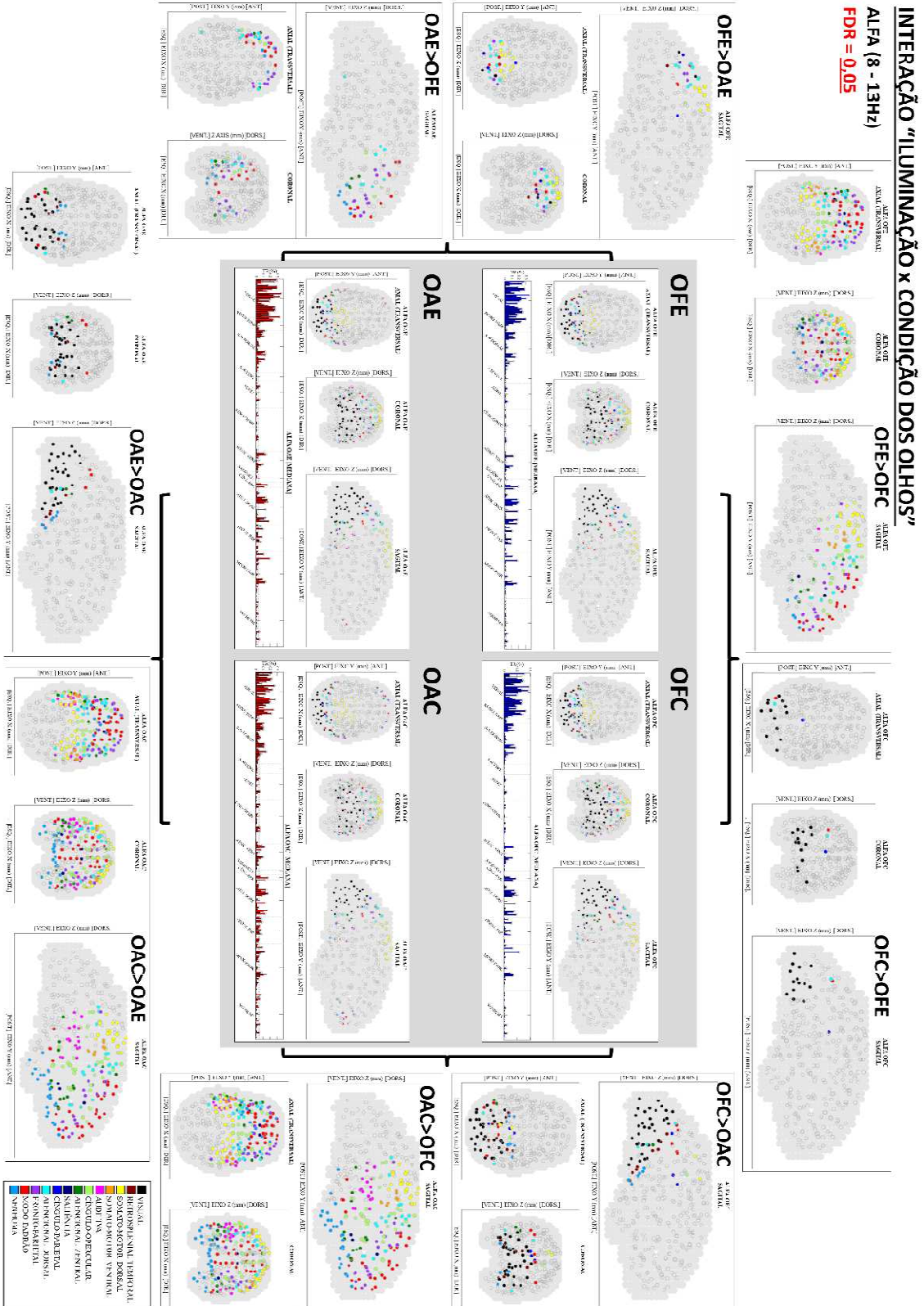
A análise dos padrões espaço-temporais das ROIs e as diferenças entre as condições foi feita baseada na investigação estatística previamente realizada sobre a $PM\alpha$. As investigações foram focadas nas interações “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” e “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”. Os valores de TR do fator “ausente” na interação foram agrupados através da média intra-indivíduo dos valores dos níveis que compõem o fator “eliminado”.

6.2.2.2.1 Interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”

A Figura 12 apresenta os resultados da interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”, em que o fator “PROTOCOLOS” foi “agrupado” calculando a média intra-participante dos valores de TR referentes aos níveis “P1” e “P2”. A distribuição espaço-temporal das ROIs em cada condição avaliada está apresentada nos mapas do centro (bloco cinza). Os mapas apresentam 30% das ROIs com maior valor TR em cada condição: Olhos Fechados no Escuro (OFE), Olhos Fechados no Claro (OFC), Olhos Abertos no Escuro (OAE) e Olhos Abertos no Claro (OAC). Os índices de Jaccard ($J \geq 0,644$) e Correlações de Pearson

($r \geq 0,950$; $p < 0,01$) indicam altas similaridades espaço-temporais entre os mapas (ver Apêndice C, Tabela Supl. 6 para mais detalhes). Todos os mapas compartilham um número expressivo de ROIs localizados na parte posterior do cérebro durante o estado de repouso, as quais pertencem às redes visual, somato-motor dorsal, retrosplenial temporal e cíngulo-parietal (Apêndice C, Tabela Supl. 7). Um grupo particular de ROIs das redes fronto-parietal, atencional dorsal e ventral foi observada na parte anterior do cérebro (frontal). Estes ROIs são observados na condição de OA, ativados pela entrada sensorial visual.

Figura 12 - Influência da condição dos olhos (OF e OA) sobre os valores TR das ROIs pertencentes às RSN nas condições de Claridade (C) e Escuridão (E), na banda de frequência alfa. Os mapas localizados dentro do bloco cinza mostram a distribuição espaço-temporal das ROIs em cada condição, selecionando 30% das ROIs com os maiores valores TR. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores TR, e as cores informam a rede à qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas mostra os valores medianos de TR para cada ROI. Os mapas localizados fora do bloco cinza apresentam a comparação entre as condições. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método False Discovery Rate (FDR = 0,05) foi utilizado para a correção de múltiplas comparações. Para estes mapas, todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Para avaliar o efeito funcional da condição dos olhos (OF x OA), consensualmente atribuída à alocação da atenção internamente ou externamente, nós comparamos as condições

OFE x OAE em que o efeito da estimulação sensorial visual está cancelado. A nossa hipótese é que o efeito promovido pela alocação atencional deve ocorrer mais expressivamente em ROIs pertencentes às redes de processamento da atenção. Aplicamos testes de Wilcoxon pareados e correção pelo método FDR para comparar os valores de TR das ROIs das condições OFE x OAE (Figura 12 – mapas da esquerda; Apêndice C, Tabela Supl. 8). Na condição de OF no escuro (OFE > OAE), as ROIs mais ativas se concentraram na região centro-parietal. Elas pertencem às redes cíngulo-parietal, atencional dorsal, somato-motor dorsal, fronto-parietal e algumas poucas ROIs das redes visual, modo padrão e cíngulo-opercular. Na condição de OA no escuro (OAE > OFE), as ROIs se concentraram na região frontal, pertencentes às redes fronto-parietal, atencional dorsal, modo padrão, atencional ventral, “nenhuma” e cíngulo-opercular.

O efeito da iluminação sobre os valores de TR das ROIs foi avaliado através da comparação das condições OAC x OAE (Figura 12 – mapas inferiores). Nestas condições, nós assumimos que a alocação atencional está voltada na mesma direção (externamente, com os OA); portanto, o fator modulador predominante é a iluminação. Nós hipotetizamos que o efeito da iluminação impacta principalmente ROIs de redes relacionados ao processamento sensorial visual. Os resultados mostraram que quando a entrada sensorial visual é diminuída (pela escuridão), os valores de TR aumentam nas ROIs pertencentes às redes visual, retrosplenial temporal, “nenhuma”, atencional dorsal e ventral (OAE > OAC). Por outro lado, quando a entrada sensorial visual é aumentada pela iluminação (OAC > OAE), predominam as ROIs anteriores das redes somato-motor ventral, de saliência, cíngulo-opercular, fronto-parietal, modo padrão, auditiva, atencional dorsal e ventral, somato-motor dorsal e “nenhuma”.

Quando os fatores “CONDIÇÃO DOS OLHOS” e “ILUMINAÇÃO” estão incluídos na análise (OFC x OAC, Figura 12 – mapas da direita), ROIs das redes retrosplenial temporal, visual e cíngulo-parietal predominam durante a condição de OF (OFC > OAC). Na condição de OA (OAC > OFC), o aumento de ROIs passa a ocorrer na parte anterior do cérebro nas redes somato-motor ventral, de saliência, cíngulo-opercular, fronto-parietal, auditiva, “nenhuma”, atencional ventral, somato-motor dorsal e atencional dorsal.

Na comparação das condições OFE x OFC (Figura 12 – mapas superiores), também assumimos que a atenção esteja alocada na mesma direção (internamente). Nestas condições, ROIs da rede visual contribuem significativamente para a condição iluminada e ROIs anteriores contribuem para a condição de escuridão.

6.2.2.2.2 Interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”

A Figura 13 mostra os resultados da interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”, em que os níveis “claro” e “escuro” do efeito “ILUMINAÇÃO” foram agrupados calculando a média intra-indivíduo dos valores de TR. Os mapas apresentados dentro do bloco cinza mostram o padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR (30% das ROIs selecionadas) em cada uma das condições avaliadas. Altos índices de similaridade ($J \geq 0,780$; $r \geq 0,982$; $p < 0,01$; ver Apêndice C, Tabela Supl. 9 para mais detalhes) foram observados entre os quatro mapas: Olhos Fechados durante o Protocolo 1 (P1OF) e Protocolo 2 (P2OF), Olhos Abertos durante o Protocolo 1 (P1OA) e Protocolo 2 (P2OA). As ROIs com os maiores valores de TR foram observadas na região parietooccipital em todos os mapas (Apêndice C, Tabela Supl. 10). Porém, ROIs localizados nas regiões frontais foram observados somente na condição de OA.

Figura 13 - Influência da condição dos olhos (OF e OA) sobre os valores de TR das ROIs nos protocolos P1 e P2, na banda de frequência alfa. Os mapas dentro do bloco cinza mostram a distribuição espaço-temporal das ROIs em cada condição, selecionando 30% das ROIs com os maiores valores de TR. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a rede na qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas mostra a mediana dos valores de TR para cada ROI. Os mapas externos ao bloco cinza mostram a comparação entre as condições. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método *False Discovery Rate* (FDR = 0,05) foi utilizado para correção das comparações múltiplas. Nestes mapas, todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal.

O efeito funcional provocado pela manipulação da condição dos olhos (OF x OA) foi observada nos protocolos P1 (P1OF x P1OA, Figura 13 - mapas da esquerda) e P2 (P2OF x P2OA, Figura 13 – mapas da direita). A condição de OF (P1OF > P1OA e P2OF > P2OA, Apêndice C, Tabela Supl. 11) mostrou a ativação prevalente de ROIs posteriores das redes retrosplenial temporal, cíngulo-parietal, visual e atencional dorsal. A condição de OA (P1OA > P1OF e P2OA > P2OF) mostrou ativação de ROIs anteriores das redes somato-motor ventral, saliência, cíngulo-opercular, fronto-parietal, modo padrão, atencional dorsal e ventral. No entanto, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre o Protocolo 1 e o Protocolo 2.

7 DISCUSSÃO

Neste estudo, uma análise agregada dos métodos eLORETA e *point-process* baseados em registros da EEG foi utilizada com o objetivo de investigar a influência da condição dos olhos, iluminação e posicionamento endógeno sobre o padrão espaço-temporal de ROIs pertencentes às RSNs. As análises foram subdivididas em 2 estudos. No estudo I avaliamos a robustez do método e a compatibilidade dos mapas obtidos a partir de registros da EEG com diferentes densidades de eletrodos. A análise foi baseada em registros da EEG realizados com montagem de 64 canais (BD1, 64cn), a sua versão reduzida com 20 canais de acordo com o Sistema Internacional 10-20 (BD1, 20cn, *downscaling*) e um registro independente realizado originalmente com 20 eletrodos (BD2, 20cn). O método de *point-process* aplicado aos valores de DDC normalizados, estimados pelo programa eLORETA, foi efetivo em rastrear a dinâmica espaço-temporal das ROIs pertencentes às RSNs. A redução do número de eletrodos a partir de uma montagem com maior número de eletrodos permitiu quantificar os prejuízos desta redução. Os mapas com a distribuição das ROIs obtidas com 64 e 20 canais diferiram em alguns aspectos. Apesar de suas particularidades, os mapas obtidos foram consistentes. Quando as informações de entrada da EEG foram randomizadas, os padrões espaço-temporais com conteúdo biológico/fisiológico foram perdidos. O método foi efetivo na identificação das diferenças fisiológicas promovidas pelas condições dos olhos. Além disso, os padrões espaço-temporais de atividade foram consistentes e preservados entre diferentes bancos de dados. No estudo II, os mesmos métodos foram aplicados para discriminar os efeitos funcionais e a contribuição das RSNs promovidos pela manipulação da condição dos olhos, iluminação e engajamento atencional na condição de repouso. Um protocolo experimental controlado foi desenvolvido para decompor estes efeitos enquanto a EEG foi registrada. As análises foram baseadas na banda alfa da EEG. Os resultados mostram que no escuro, a condição de OA foi caracterizada por valores maiores de TR em ROIs localizados principalmente nas regiões frontais, e a condição de OF por ROIs localizados nas regiões centro-parietais, apesar de não haver diferença estatística significativa na PM α . Mudanças na iluminação ambiente enquanto os olhos estavam abertos resultaram em uma modulação significativa das ROIs da rede visual, associada com uma menor PM α no escuro comparado ao claro. Por fim, diferenças entre os protocolos foram identificadas somente na PM α , onde o efeito Berger foi menor no Protocolo 2 comparado ao Protocolo 1.

7.1 LIMIAR E MÉTODO *POINT-PROCESS*

Em ambos os estudos, o valor do limiar foi definido individualmente para cada participante. No estudo I, foi calculado independentemente para cada condição dos olhos (OA ou OF), número de eletrodos (64 ou 20 canais) e banda de frequência (total, delta, teta, alfa, beta e gama). No estudo II, foi calculado independentemente para cada condição dos olhos, nível de iluminação (claro ou escuro), protocolo (P1 ou P2). Adotou-se o valor do percentil 95% de cada janela de tempo como valor de corte, resultando em um limiar que varia temporalmente. Apesar disso, este método permite selecionar a mesma quantidade de ROIs (5%) que apresentam os maiores valores de DCC normalizada em cada tempo, refletindo as regiões com a maior sincronização temporal. As análises estatísticas revelaram diferenças significativas entre os limiares das condições avaliadas em ambos os estudos. No Estudo II, por exemplo, o efeito provocado pela interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” e pela interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” resultaram em respostas similares entre o valor médio dos limiares e a $PM\alpha$. Isso sugere que as características funcionais de cada condição avaliada foram preservadas quando estimadas pelo programa eLORETA. Além disso, mesmo com a redução da dimensionalidade dos dados através do método de *point-process*, mapas distintos foram efetivamente identificados entre as condições e foram compatíveis entre os diferentes bancos de dados e densidade de eletrodos, conforme mostrado no Estudo I.

O método de *point-process* é aplicado em estudos que investigam as RSN com abordagens de fMRI para reduzir a dimensionalidade dos dados através da seleção das atividades máximas. A redução espaço-temporal ocorre normalizando cada sinal BOLD pelo seu desvio padrão, e então, os pontos temporais do sinal que cruzam um determinado limiar são selecionados (TAGLIAZUCCHI *et al.*, 2011; TAGLIAZUCCHI *et al.*, 2016). Este método é apropriado quando os dados apresentam uma distribuição simétrica. Entretanto, os sinais da DCC normalizada estimados a partir dos registros da EEG não apresentam tal característica. Assim, ao selecionar o momento em que o sinal cruza o limiar baseado no percentil 95% dos sinais da DCC normalizada das 324 ROIs, a característica não-simétrica do sinal é preservada. Além disso, a mesma quantidade de informação é considerada acima do limiar por instante de tempo e, portanto, a abordagem permite rastreamento espaço-temporal das ROIs com os maiores valores da DCC normalizada. Desta forma, o método permite comparar a compatibilidade das ROIs quando estimadas por montagens com diferentes números de eletrodos ou em diferentes condições funcionais.

7.2 EFEITO DO NÚMERO DE ELETRODOS

Os efeitos do número de eletrodos da EEG sobre a acurácia da localização da fonte têm sido amplamente investigados em estudos para identificar focos epilépticos (LU *et al.*, 2012; SOHRABPOUR *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2015). A literatura indica que montagens com alta densidade de eletrodos podem melhorar a resolução espacial dos sinais superficiais da EEG, refletindo em uma melhor precisão na localização quando comparada com ressecção cirúrgica (LU *et al.*, 2012; SOHRABPOUR *et al.*, 2015) e com eletrodos intracranianos posicionados na zona de início da convulsão (SOHRABPOUR *et al.*, 2015). Uma característica comum dos pacientes nestes estudos é o foco epiléptico localizado nas regiões temporal inferior e medial. Nos pacientes com um foco epiléptico, a localização precisa da fonte da atividade é crítica. Entretanto, baseada nas altas amplitudes das oscilações alfa comumente observadas nas regiões parietooccipitais durante a condição de OF, por exemplo, pode-se inferir que os padrões de atividade cerebral durante o estado de repouso ocorrem em níveis mais globais ou regionais. Portanto, os padrões do estado de repouso podem ser menos susceptíveis à localização exata da fonte. Através do agrupamento de voxels em ROIs, a área em que a atividade pode ser localizada é aumentada, o que demanda a aceitação de uma redução da sensibilidade do método na localização da fonte, critério a ser estabelecido pelos propósitos da investigação. Topograficamente, as regiões mostrando os maiores valores de TR são consistentes com padrões descritos em outros estudos, como em AOKI *et al.* (2015), que aplicou o método eLORETA e identificou componentes independentes relacionados com a rede visual na banda alfa na condição de OF.

A distribuição uniforme (homogênea) dos eletrodos da EEG sobre o escalpo é importante para estimar a localização da fonte corretamente. Porém, montagens com uma densidade menor de eletrodos em áreas específicas comprometem a distribuição dos valores de DCC. Isso é compensado com a distribuição homogênea dos eletrodos pelo escalpo, de acordo com MICHEL *et al.* (2004) e foi o que observamos em nossos resultados. Padrões que lembram o mapa original foram observados na nossa análise com o “modelo nulo 2” no Estudo I, em que 20 eletrodos foram selecionados randomicamente a partir de uma montagem com 64 canais (5 simulações de randomização). Entretanto, as simulações que apresentaram montagens com maior densidade de eletrodos da EEG nas regiões centrais apresentaram uma marcação mais robusta de ROIs pertencentes à rede somato-motor dorsal. Por outro lado, as simulações que apresentaram maior densidade de eletrodos em regiões anteriores refletiram na marcação

aumentada de ROIs também anteriores (ver tópicos B4.2 e B5.1.4 do ApêndiceB). Isso evidencia que a análise de localização de fonte é sensível à localização e distribuição dos eletrodos.

7.3 EFEITO DA MANIPULAÇÃO DA CONDIÇÃO DOS OLHOS E ALOCAÇÃO ATENCIONAL

No Estudo I mostramos que o efeito funcional promovido pela manipulação dos OA e OF resulta em mapas compatíveis quando avaliado a partir de uma montagem de 64 canais, de sua versão reduzida com 20 canais e, também, quando obtido a partir de um banco de dados independente registrado originalmente com 20 canais. Isso revela que o padrão do efeito funcional promovido pela abertura e fechamento dos olhos sobre as ROIs é preservado quando avaliado com dispositivos de baixa densidade de eletrodo.

Em termos de EEG, a reatividade do ritmo alfa cortical é o mais descrito diante da manipulação dos OF e OA (BARRY *et al.*, 2007; ver revisão CLAYTON *et al.*, 2018). Nossos resultados mostraram que a atividade cortical no ritmo alfa foi consistentemente influenciada pelas condições de OA e OF, refletindo em dois padrões distintos: 1) a condição de OF foi caracterizada por apresentar atividade aumentada (ou maiores valores de TR) das ROIs pertencentes à rede visual e alguns ROIs posteriores da rede de modo padrão. Isso está alinhado com estudos de fMRI que mostram que durante a condição de OF, regiões pertencentes à sistemas sensoriais e algumas regiões pertencentes à rede de modo padrão operam em conjunto. Estas regiões constituem uma rede que reflete um estado “interoceptivo” caracterizado pelo processamento do estado “interno” (MARX *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2014). Outro achado interessante é que ROIs pertencentes às redes auditiva e somato-motor contribuíram mais significativamente para a condição de OF através das bandas de beta e gama do que na banda alfa. 2) A condição de OA foi caracterizada pela atividade aumentada de ROIs anteriores. Na banda alfa, muitos destes ROIs pertencem às redes relacionados a processos atencionais, tais como as redes atencional dorsal, atencional ventral, fronto-parietal, saliência e modo padrão. Estes dados estão alinhados com a hipótese que a condição de OA é caracterizada por uma rede “exteroceptiva”, que reflete o processamento “externo”, composto de regiões de sistemas atencional, ocular motor e alerta (MARX *et al.*, 2003; XU *et al.*, 2014). A atividade aumentada das ROIs anteriores pode estar refletindo a sincronização aumentada delas na condição de OA na banda de frequência de alfa. A interpretação tradicional sugere que estas regiões estão exercendo um papel inibitório (KLIMESCH; SAUSENG; HANSLMAYR, 2007) ou que elas

estão em um estado de menor excitabilidade (SAUSENG *et al.*, 2009). Aumentos da amplitude na banda de frequência alfa (sincronização) têm sido observado em regiões pré-frontais diante a tarefa de memória de trabalho, por exemplo, sugerindo que estas regiões são importantes para evitar que informações distratoras interfiram no processamento e tornando-as seletivas apenas a informações relevantes (SAUSENG *et al.*, 2005). Portanto, isso não quer dizer que durante o repouso as regiões anteriores estejam ociosas, mas sim exercendo um controle inibitório top-down sobre outras áreas.

No Estudo I, os efeitos da condição dos olhos e da iluminação não foram discriminados e, portanto, os resultados observados podem conter uma sobreposição dos efeitos destes dois fatores. Isso é revelado na Figura 9 do Estudo I, em que ROIs da rede visual predominaram na condição de OF e ROIs anteriores na condição de OA, nos mapas dos três sistemas (64 canais, downscaling com 20 canais do BD1 e no registro independente com 20 canais do BD2). Conforme TRUJILLO, L. T. (2019), os registros do BD1 foram realizados em um ambiente escurecido, que pode representar um período de baixa luminosidade e não necessariamente escuridão completa. Em relação ao BD2, apenas os trechos de OA/OF realizados no ambiente iluminado durante o protocolo 1 foram utilizados no Estudo I. Adotamos esta medida por ser o protocolo tradicional de registro da EEG na condição de repouso, na qual os efeitos aparecem sobrepostos. Os efeitos da condição dos olhos e iluminação foram discriminados no Estudo II.

Estudos prévios têm mostrado que o ritmo alfa da EEG é modulado pela manipulação da condição dos olhos (OF x OA), em que o efeito ocorre independentemente da entrada sensorial visual e, conseqüentemente, é atribuída à alocação atencional (BEN-SIMON *et al.*, 2013). Concomitantemente, as oscilações na banda de frequência alfa são influenciadas por um efeito endógeno, que ocorre independentemente do efeito induzido pela condição dos olhos (BEN-SIMON *et al.*, 2008). Apesar disso, a condição basal adotada nos estudos para avaliar o estado de repouso varia consideravelmente, tais como condição de OF, OA, OA fixando em um ponto fixo, na escuridão, na claridade ou com baixa luminosidade, entre outros. Isso resulta em padrões de atividade cerebral discrepantes, a qual limita a identificação do papel de cada fator neste período de estimulação reduzida. A proposta do Estudo II, foi discriminar a contribuição destes fatores e a contribuição das RSN nestas condições através de um protocolo experimental desenvolvido para esta finalidade.

Na condição de OFE, a atividade das ROIs predominou nas região centro-parietal, as quais pertencem às redes somato-motor dorsal, atencional dorsal, cíngulo-parietal e as ROIs posteriores da DMN. Estudos com fMRI descrevem aumentos na atividade nas regiões somatossensoriais (WEI *et al.*, 2018), na conectividade da rede sensório-motora com outras

redes (AGCAOGLU *et al.*, 2019) e na conectividade regional (entre os nodos pertencentes à mesma rede) (XU *et al.*, 2014) durante a condição de OF em relação à condição de OA. Porém, estes estudos não foram conduzidos durante períodos de escuridão completa ou não mencionam esta informação. Isso limita a interpretação dos resultados, uma vez que impede discriminar os efeitos sobrepostos da alocação atencional e da entrada sensorial visual. Apesar disso, nossos resultados estão alinhados com estes resultados na medida que os valores de TR das ROIs pertencentes à rede somato-motor foram maiores na condição de OFE que na condição de OAE. De acordo com Brodoehl *et al.* (2015), durante a condição de OFE ocorre uma mudança no domínio do processamento visual para o processamento somatossensorial, resultando na melhora da percepção somatossensorial. Regiões localizadas sobre o lobo parietal (principalmente no *precuneus*) e o córtex cingulado posterior, pertencem às redes cíngulo-parietal e DMN (TORO; FOX; PAUS, 2008). Elas contribuem para a atividade cerebral principalmente quando o indivíduo não está engajado em uma tarefa (FOX *et al.*, 2005; GREICIUS *et al.*, 2003). A DAN é recrutada quando a atenção é direcionada externamente. Neste sentido, envia informações através do processamento *top-down* e influencia o processamento das características e localização do estímulo no córtex sensorial (CORBETTA; PATEL; SHULMAN, 2008). Na condição de OF, as redes somatossensorial, visual, auditiva e a DMN são descritas como componentes de uma rede “interoceptiva”, associada com um estado de foco internalizado de imaginação e processamento sensorial (XU *et al.*, 2014). Neste estudo, além da rede somato-motora dorsal, nós identificamos alguns poucos ROIs pertencentes à rede visual e DMN durante a condição de OFE.

A condição de OAE foi caracterizada por ROIs com os maiores valores de TR localizados nas regiões frontais. Parte destes ROIs pertencem à rede fronto-parietal composta por voxels localizados nas áreas de Brodmann 10 e 46, que correspondem ao córtex pré-frontal (CPF) anterior e dorsal. O CPF dorsolateral é crítico na manutenção de objetivos comportamentais na memória de trabalho e para protege-los de informações distratoras, um mecanismo importante para exercer o controle top-down (PTAK, 2012). As ROIs da DMN presentes na condição de OAE contém voxels localizados nas áreas de Brodmann 10 e 32, que correspondem às regiões do CPF anterior (ventral medial) e córtex cingulado anterior dorsal, respectivamente. Na DMN, o CPF medial ventral (CPFMV) é essencial para o balanço dinâmico entre o foco atencional e o estado emocional do indivíduo (RAICHLE, 2015a). As informações sensoriais internas e externas são enviadas do córtex orbitofrontal para o CPFMV e então enviadas para estruturas como o hipotálamo, amígdala e substância cinzenta periaquedutal (ÖNGÜR; PRICE, 2000). Devido a isso, o CPFMV é considerado fundamental no processamento de informação

associado com o comportamento social, controle do humor, e direcionamento motivacional (RAICHLE, 2015a).

Nossos resultados dão suporte à hipótese de que o efeito funcional causado pela manipulação da condição dos olhos ocorre devido à alocação atencional quando a entrada sensorial visual está ausente. No escuro, a condição de OF foi composta por ROIs de redes que refletem um processamento internalizado tais como as redes cíngulo-parietal, DMN e somato-motor, além das ROIs da DAN. A condição de OAE foi composta por ROIs anteriores pertencentes às redes atencionais, tais como as redes atencional ventral, atencional dorsal e fronto-parietal. Outros dois padrões interessantes foram observados neste estudo: 1) ROIs pertencentes à DMN responderam diferentemente à manipulação da condição dos olhos. ROIs localizados posteriormente, em regiões correspondentes ao córtex cíngulo posterior e *precuneus* medial, aumentaram a atividade na condição de OFE. Funcionalmente, estas regiões estão relacionadas à recuperação de memória autobiográfica (MAZZONI *et al.*, 2019) e mentalização interna (ver revisão ANDREWS-HANNA, 2012). Por outro lado, as ROIs localizadas nas regiões anteriores, relacionadas à recepção de informação externa (ÖNGÜR; PRICE, 2000), sobressaem-se na condição de OA. 2) poucos ROIs da rede visual foram influenciados por OA e OF no escuro, sugerindo uma influência reduzida da entrada sensorial visual. Entretanto, houve uma expressiva contribuição das ROIs da rede visual quando a manipulação da condição dos olhos ocorreu no ambiente iluminado, onde a entrada sensorial visual estava presente.

7.4 EFEITO DA MANIPULAÇÃO DA ILUMINAÇÃO

A iluminação influenciou a $PM\alpha$ e a atividade das ROIs pertencentes às RSN, independentemente dos efeitos causados pela alocação atencional e posicionamento endógeno. Nossos resultados corroboram estudos prévios que mostram um aumento na amplitude alfa da EEG espontânea diante da redução da iluminação ambiente ou da entrada sensorial visual (BENEDETTO; LOZANO-SOLDEVILLA; VANRULLEN, 2018; CHAPMAN; SHELBURNE; BRAGDON, 1970). Além disso, estudos têm mostrado que a potência alfa posterior da EEG é inversamente relacionada à excitabilidade visual (ROMEI *et al.*, 2008) e associada com desativação metabólica (MOOSMANN *et al.*, 2003). A $PM\alpha$ aumentada na condição de escuro pode refletir um estado de excitabilidade reduzida das regiões corticais posteriores relativa à condição iluminada. Em nossos resultados, este efeito também é

observado nas ROIs da rede visual na banda de frequência alfa, que mostram valores de TR maiores na condição de escuridão comparada à condição iluminada.

7.5 EFEITO DA MANIPULAÇÃO DO POSICIONAMENTO ENDÓGENO

A proposta de utilizar dois protocolos de registro no BD2 foi submeter os participantes a diferentes níveis de posicionamento endógeno. O protocolo P1 exige que os participantes modifiquem ativamente a condição dos olhos em intervalos relativamente curtos (30 segundos). O protocolo P2 exige um posicionamento passivo dos participantes, que devem manter a condição dos olhos por períodos relativamente prolongados (5 minutos) e estão susceptíveis a mudanças da iluminação da sala em períodos relativamente curtos. Assim, devido à característica dinâmica, nós inferimos que o P1 requisita uma atenção e nível de alerta maior do participante, comparado ao P2, que tem uma característica mais passiva.

Valores menores de $PM\alpha$ foram observados na condição de OA comparado à condição de OF em ambos os protocolos P1 e P2. Isso indica que o efeito promovido pela alocação atencional foi preservada nos dois protocolos, independentemente do nível de iluminação da sala. Diferenças entre os dois protocolos foram observadas somente na condição de OF, onde a $PM\alpha$ foi maior no P1 do que no P2. Aumentos na amplitude do ritmo alfa tem sido atribuído principalmente à processos de inibição (KLIMESCH; SAUSENG; HANSLMAYR, 2007). Nesta interpretação, regiões não engajadas em tarefas apresentam amplitude do ritmo alfa aumentada como um processo ativo para evitar a influência de informações irrelevantes ou distratoras sobre o processamento corrente. Por outro lado, a redução da amplitude do ritmo alfa (dessincronização) reflete a liberação desta inibição (KLIMESCH; SAUSENG; HANSLMAYR, 2007). Estes mecanismos são importantes para a atenção espacial, seletiva e sustentada (ver revisões (FOSTER; AWH, 2019; FOXE; SNYDER, 2011)). Apesar destas evidências terem sido descritas durante a tarefa (Dessincronização Relacionada à Evento [ERD] ou Sincronização [ERS]), o nível tônico da atividade de alfa na EEG foi mostrado como sendo um indicativo de alerta e bom desempenho em tarefas atencionais. DOCKREE *et al.* (2007) mostrou que indivíduos com níveis altos da potência alfa da EEG tônica exibiram amplitudes maiores do componente ERP (Potencial Relacionado à Evento) positivo tardio e previu bom desempenho na tarefa de atenção sustentada. Baseado nestas evidências, sugerimos que a $PM\alpha$ maior no P1 refletiu um estado de inibição tônica adotada pelo participante enquanto aguardava por um comando sonoro (modo de espera) para executar a manipulação da condição dos olhos. No P2, em que não é necessário responder a nenhum comando, o participante liberou esta

inibição, refletida na redução da $PM\alpha$. Diferenças entre os protocolos não foram significativas sobre as ROIs das RSN. Apesar disso, foi possível observar uma contribuição reduzida de ROIs da rede visual devido à abertura e fechamento dos olhos no P2 comparado ao P1.

Duas precauções metodológicas foram adotadas para manter a estabilidade do estado endógeno adotado em cada protocolo: 1) as condições foram intercaladas em intervalos de 30 segundos; 2) as condições foram randomizadas entre os participantes. Estas medidas foram adotadas para prevenir um efeito indutor de uma condição sobre a outra ou uma possível sonolência ou monotonia durante o registro. Também descartamos variações circadianas pelo fato da EEG ter sido registrada no mesmo turno da manhã para todos os participantes.

7.6 LIMITAÇÕES

Os resultados deste estudo devem ser interpretados considerando algumas limitações:

1) a redução na resolução espacial (número de eletrodos) pode resultar em uma possível violação da teoria de Nyquist (SPITZER *et al.*, 1989), apesar dos métodos de redução do número de eletrodos serem recorrentemente utilizados para investigar o impacto da localização da fonte (LU *et al.*, 2012; SOHRABPOUR *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2015).

2) Assumimos que os participantes que tiveram a EEG registrada apresentam um padrão de conectividade compatível com aquela descrita no parcelamento cortical de Gordon *et al.* (2016), cujo estudo foi realizado com centenas de participantes dentro de uma faixa etária compatível com os participantes do presente estudo.

3) Deve-se considerar que a quantidade relativamente baixa de eletrodos (20 canais) e o uso de um modelo anatômico real da cabeça não deixam de afetar a localização da fonte. Apesar disso, diferenças funcionais podem ser evidenciadas e são consistentes com registros com maior densidade de eletrodos, assim como estão alinhados com estudos de neuroimagem.

4) Neste estudo, as ROIs foram formadas pelo agrupamento de voxels localizados dentro de um raio de 10 mm de uma coordenada centróide, portanto, alguns voxels nas ROIs podem não corresponder necessariamente à forma original da região.

5) Considerando que o BD1 corresponde a registros da EEG obtidos de um banco de dados online, nosso conhecimento sobre as características do registro é restrito às informações descritas pelos autores do banco de dados.

6) As análises realizadas com registros do BD2 foram restritas a registros realizados em participantes do sexo masculino. Esta medida foi tomada para evitar influências do ciclo menstrual como mais um fator modulador do ritmo alfa, cuja magnitude do efeito supressor na

sub-banda alfa 1 e na banda de frequência individual (Efeito Berger) tem se mostrado susceptível (BAZANOVA; NIKOLENKO; BARRY, 2017; BRÖTZNER *et al.*, 2014).

8 CONCLUSÃO

Os métodos agregados de eLORETA e *point-process* mostraram-se efetivos na discriminação das características funcionais espaço-temporais que emergem da manipulação das condições dos olhos, mesmo com um número reduzido de eletrodos. Os padrões dos mapas são compatíveis entre diferentes bancos de dados, assegurando a consistência do efeito, e são prejudicados quando a organização original dos sinais fisiológicos é randomizada ou quando são estimados a partir da distribuição não homogênea de eletrodos. Através de um protocolo experimental controlado, mostramos que a manipulação da condição dos olhos (OF e OA) influencia a atividade das ROIs pertencentes às redes do estado de repouso, evidenciado por grupos de ROIs cuja resposta à alocação atencional é independente às influências da entrada sensorial visual e ao posicionamento endógeno. A condição de OF é caracterizada pela ativação de ROIs nas regiões posteriores, pertencentes às redes relacionadas ao processamento internalizado, enquanto a condição de OA, pela ativação de ROIs nas regiões anteriores, relacionadas ao processamento atencional. Estes resultados são suporte à hipótese da alocação da atenção internamente e externamente, respectivamente. O efeito da iluminação é manifestado em ROIs da rede sensorial visual, que apresentam maior atividade no escuro e refletem um estado de excitabilidade cortical reduzido, comparado à condição iluminada. A $PM\alpha$ mostrou-se susceptível ao posicionamento endógeno somente na condição de OF. A maior $PM\alpha$ observada no Protocolo 1 em relação ao Protocolo 2 parece refletir uma inibição tônica aumentada por demandar um posicionamento mais ativo que o Protocolo 2. Apesar disso, a atividade das ROIs não foi significativamente influenciada pelo protocolo utilizado. Estes resultados revelam que os padrões espaço-temporais da atividade das regiões corticais pertencentes às RSN podem ser identificados mesmo com um número reduzido de eletrodos e ajudam a entender o papel funcional de cada RSN e das regiões que as compõem durante o estado de repouso.

9 PERSPECTIVAS

Futuros estudos deverão investigar o método descrito neste artigo usando outros métodos de localização de fonte, diferente do eLORETA. A efetividade do método também deverá ser investigada aplicando a análise em diferentes condições funcionais durante o repouso, em populações de indivíduos com diferentes sintomas clínicos (transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, por exemplo), prejuízos sensoriais como cegueira ou surdez, desenvolvimento cerebral comprometido ou na execução de tarefas cognitivas. Isso poderá contribuir tanto para o entendimento das RSN quanto para auxiliar em diagnósticos. Além disso, o registro simultâneo da fMRI e EEG aplicando a metodologia descrita aqui poderá confirmar a efetividade do método na caracterização das RSN.

O método apresentado também poderá ser adaptado para estudos com Potencial Relacionado à Evento (ERP) permitindo refinar o entendimento de processos neurais relacionados com linguagem, memória, atenção e emoção. Além disso, uma análise de dinâmica de redes também poderá trazer informações importantes para o entendimento da interação entre as regiões corticais.

REFERÊNCIAS

- ADRIAN, E. D.; MATTHEWS, B. H. C. **The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man.** *Brain*, v.57, p. 355-385.
- ADRIAN, E. D.; YAMAGIWA, K. **The origin of the Berger rhythm.** *Brain*, v.58, n. 3, p. 323-351.
- AGCAOGLU, O. *et al.* **Resting state connectivity differences in eyes open versus eyes closed conditions.** *Hum. Brain Mapp.*, 40, n. 8, p. 2488-2498, 2019.
- ANDREWS-HANNA, J. R. **The brain's default network and its adaptive role in internal mentation.** *Neuroscientist*, 18, n. 3, p. 251-270, Jun 2012.
- ANTONY, M. M. *et al.* **Psychometric Properties of the 42-Item and 21-Item Versions of the Depression Anxiety Stress Scales in Clinical Groups and a Community Sample.** *Psychol. Assess.*, 10, n. 2, p. 176-181, 1998.
- AOKI, Y. *et al.* **Normalized power variance change between pre-ictal and ictal phase of an epilepsy patient using NAT analysis: a case study.** *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, p. 437-440, 2013.
- AOKI, Y. *et al.* **Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA- ICA method.** *Front. Hum. Neurosci.*, 9, p. 31, 2015.
- AOKI, Y. *et al.* **EEG Resting-State Networks in Dementia with Lewy Bodies Associated with Clinical Symptoms.** *Neuropsychobiology*, 77, n. 4, p. 206-218, 2019.
- AOKI, Y. *et al.* **EEG Resting-State Networks Responsible for Gait Disturbance Features in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *Clin. EEG Neurosci.*, 50, n. 3, p. 210-218, May 2019.
- BARRY, R. J. *et al.* **EEG differences between eyes- closed and eyes- open resting conditions.** *Clin. Neurophysiol.*, 118, n. 12, p. 2765-2773, 2007.
- BARRY, R. J.; DE BLASIO, F. M. **EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing.** *Biol. Psychol.*, 129, p. 293-304, Oct 2017.
- BARRY, R. J.; DE BLASIO, F. M.; FOGARTY, J. S.; CLARKE, A. R. **Natural alpha frequency components in resting EEG and their relation to arousal.** *Clin. Neurophysiol.*, 131, n. 1, p. 205-212, 2020.
- BAZANOVA, O. M.; NIKOLENKO, E. D.; BARRY, R. J. **Reactivity of alpha rhythms to eyes opening (the Berger effect) during menstrual cycle phases.** *Int. J. Psychophysiol.*, 2017.
- BECKMANN, C. F.; DELUCA, M.; DEVLIN, J. T.; SMITH, S. M. **Investigations into resting- state connectivity using independent component analysis.** *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 360, n. 1457, p. 1001, 2005.

- BEN-SIMON, E. *et al.* **Never resting brain**: Simultaneous representation of two alpha related processes in humans. PLoS ONE, 3, n. 12, 2008.
- BEN-SIMON, E. *et al.* **The dark side of the alpha rhythm**: FMRI evidence for induced alpha modulation during complete darkness. Eur. J. Neurosci., 37, n. 5, p. 795-803, 2013.
- BENEDETTO, A.; LOZANO-SOLDEVILLA, D.; VANRULLEN, R. **Different responses of spontaneous and stimulus- related alpha activity to ambient luminance changes**. Eur. J. Neurosci., 48, n. 7, p. 2599-2608, 2018.
- BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. **Controlling the False Discovery Rate**: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. J. R. Stat. Soc., B: Stat. Methodol., 57, n. 1, p. 289-300, 1995.
- BETTINARDI, R. G. **getJaccard Matlab script**. MATLAB Central File Exchange, 2017. Disponível em: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/62975-getjaccard-a-b>. Acesso em: 29 mar. 2021.
- BISWAL, B.; YETKIN, F. Z.; HYDE, J.; HAUGHTON, V. M. **Functional connectivity of the auditory cortex studied with fMRI**. NeuroImage, 3, n. 3 Supplement, p. S305, 1996.
- BISWAL, B.; ZERRIN YETKIN, F.; HAUGHTON, V. M.; HYDE, J. S. **Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri**. Magn. Reson. Med., 34, n. 4, p. 537-541, 1995.
- BISWAL, B. B. **Resting state fMRI**: a personal history. Neuroimage, 62, n. 2, p. 938-944, 2012.
- BISWAL, B. B.; VAN KYLEN, J.; HYDE, J. S. **Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps**. NMR Biomed, 10, n. 4-5, p. 165-170, 1997.
- BOYTSOVA, Y. A.; DANKO, S. G. **EEG differences between resting states with eyes open and closed in darkness**. Hum. Physiol., 36, n. 3, p. 367-369, 2010.
- BRODOEHL, S.; KLINGNER, C. M.; WITTE, O. W. **Eye closure enhances dark night perceptions**. Sci. Rep., 5, n. 1, p. 10515, 2015.
- BRÖTZNER, C. P. *et al.* **Resting state alpha frequency is associated with menstrual cycle phase, estradiol and use of oral contraceptives**. Brain Res., 1577, p. 36-44, 2014.
- BUCKNER, R. L.; DINICOLA, L. M. **The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights**. Nat. Rev. Neurosci., 20, n. 10, p. 593, 2019.
- CHAPMAN, R. M.; SHELBURNE, S. A., JR.; BRAGDON, H. R. **EEG alpha activity influenced by visual input and not by eye position**. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 28, n. 2, p. 183-189, 1970.
- CLAYTON, M. S.; YEUNG, N.; COHEN KADOSH, R. **The many characters of visual alpha oscillations**. Eur. J. Neurosci., 48, n. 7, p. 2498-2508, 2018.

- CORBETTA, M. *et al.* **Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex.** *Nat. Neurosci.*, 3, n. 3, p. 292-297, 2000/03/01 2000.
- CORBETTA, M.; KINCADE, J. M.; SHULMAN, G. L. **Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory.** *J. Cogn. Neurosci.*, 14, n. 3, p. 508-523, 2002.
- CORBETTA, M.; MIEZIN, F. M.; SHULMAN, G. L.; PETERSEN, S. E. **A PET study of visuospatial attention.** *J. Neurosci.*, 13, n. 3, p. 1202-1226, 1993.
- CORBETTA, M.; PATEL, G.; SHULMAN, G. L. **The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind.** *Neuron*, 58, n. 3, p. 306-324, 2008.
- CORBETTA, M.; SHULMAN, G. **Control of goal- directed and stimulus- driven attention in the brain.** *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, n. 3, p. 201-215, 2002.
- CORBETTA, M.; SHULMAN, G. L.; MIEZIN, F. M.; PETERSEN, S. E. **Superior Parietal Cortex Activation During Spatial Attention Shifts and Visual Feature Conjunction.** *Science*, 270, n. 5237, p. 802-805, 1995.
- COSTUMERO, V.; BUEICHEKÚ, E.; ADRIÁN-VENTURA, J.; ÁVILA, C. **Opening or closing eyes at rest modulates the functional connectivity of V1 with default and salience networks.** *Sci. Rep.*, 10, n. 1, p. 9137, 2020.
- DAHL, M. J.; MATHER, M.; WERKLE-BERGNER, M. **Noradrenergic modulation of rhythmic neural activity shapes selective attention.** *Trends Cogn. Sci.*, 26, n. 1, p. 38-52, 2022.
- DAMOISEAUX, J. S. *et al.* **Consistent resting- state networks across healthy subjects.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, n. 37, p. 13848, 2006.
- DOCKREE, P. M. *et al.* **Optimal sustained attention is linked to the spectral content of background EEG activity: greater ongoing tonic alpha (approximately 10 Hz) power supports successful phasic goal activation.** *Eur. J. Neurosci.*, 25, n. 3, p. 900-907, Feb 2007.
- DOSENBACH, N. U. F. *et al.* **A dual- networks architecture of top- down control.** *Trends Cogn. Sci.*, 12, n. 3, p. 99-105, 2008.
- FOSTER, J. J.; AWH, E. **The role of alpha oscillations in spatial attention: limited evidence for a suppression account.** *Curr. Opin. Psychol.*, 29, p. 34-40, 2019.
- FOX, M. D. *et al.* **The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, n. 27, p. 9673-9678, 2005.
- FOXE, J.; SNYDER, A. **The Role of Alpha-Band Brain Oscillations as a Sensory Suppression Mechanism during Selective Attention.** *Front. Psychol.*, 2, 2011.
- FRISTON, K. J. **Functional and effective connectivity: a review.** *Brain connect.*, 1, n. 1, p. 13, 2011.

FUCHS, M. *et al.* **A standardized boundary element method volume conductor model.** Clin. Neurophysiol., 113, n. 5, p. 702, 2002.

GORDON, E. M. *et al.* **Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations.** Cereb. Cortex, 26, n. 1, p. 288-303, 2016.

GREICIUS, M. D.; KRASNOW, B.; REISS, A. L.; MENON, V. **Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100, n. 1, p. 253-258, 2003.

HÜFNER, K. *et al.* **Differential effects of eyes open or closed in darkness on brain activation patterns in blind subjects.** Neurosci. Lett., 466, n. 1, p. 30-34, 2009.

JAO, T. *et al.* **Volitional eyes opening perturbs brain dynamics and functional connectivity regardless of light input.** NeuroImage, 69, p. 21-34, 2013.

JATOI, M.; KAMEL, N.; MALIK, A.; FAYE, I. **EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA.** Australas. Phys. Eng. Sci. Med., 37, n. 4, p. 713-721, 2014.

JATOI, M. A.; KAMEL, N. **Brain source localization using EEG signal analysis.** 1st ed. CRC Press, 2018.

JURCAK, V.; TSUZUKI, D.; DAN, I. **10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems.** Neuroimage, 34, n. 4, p. 1600-1611, 2007.

KABOODVAND, N.; BÄCKMAN, L.; NYBERG, L.; SALAMI, A. **The retrosplenial cortex: A memory gateway between the cortical default mode network and the medial temporal lobe.** Hum. Brain Mapp., 39, n. 5, p. 2020-2034, 2018.

KIM, H. **Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta- analysis.** Hum. Brain Mapp., 35, n. 5, p. 2265-2284, 2014.

KLIMESCH, W.; SAUSENG, P.; HANSLMAYR, S. **EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis.** Brain Res. Rev., 53: 63-88 p. 2007.

LANTZ, G. *et al.* **Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed?** Clin. Neurophysiol., 114, n. 1, p. 63-69, 2003.

LIU, Q. *et al.* **Detecting large- scale networks in the human brain using high- density electroencephalography.** Hum. Brain Mapp., 38: 4631-4643, 2017.

LIU, Q.; GANZETTI, M.; WENDEROTH, N.; MANTINI, D. **Detecting Large- Scale Brain Networks Using EEG: Impact of Electrode Density, Head Modeling and Source Localization.** Front. Neuroinform., 12, 2018.

LOPES DA SILVA, F. **EEG and MEG: Relevance to Neuroscience.** Neuron, 80, n. 5, p. 1112-1128, 2013.

LOVIBOND, S. H.; LOVIBOND, P. F. **Manual for the depression anxiety stress scales.** Sydney, N.S.W.: Psychology Foundation of Australia, 1995.

LOWE, M. J.; MOCK, B. J.; SORENSON, J. A. **Resting state fMRI signal correlations in multi-slice EPI.** *NeuroImage*, 3, 1996.

LU, K. H.; JEONG, J. Y.; WEN, H.; LIU, Z. **Spontaneous activity in the visual cortex is organized by visual streams.** *Hum. Brain Mapp.*, 38, n. 9, p. 4613-4630, 2017.

LU, Y.; YANG, L.; WORRELL, G. A.; HE, B. **Seizure source imaging by means of FINE spatio-temporal dipole localization and directed transfer function in partial epilepsy patients.** *Clin. Neurophysiol.*, 123, n. 7, p. 1275-1283, 2012.

MARX, E. *et al.* **Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns.** *Neuroimage*, 21, n. 4, p. 1818-1824, 2004.

MARX, E. *et al.* **Eye closure in darkness animates sensory systems.** *Neuroimage*, 19, n. 3, p. 924-934, 2003.

MAUDOUX, A. *et al.* **Auditory Resting- State Network Connectivity in Tinnitus: A Functional MRI Study (Auditory Resting- State Connectivity in Tinnitus).** *PLoS ONE*, 7, n. 5, p. e36222, 2012.

MAZZIOTTA, J. *et al.* **A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM).** *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 356, n. 1412, p. 1293-1322, 2001.

MAZZONI, G. *et al.* **Brain activation in highly superior autobiographical memory: The role of the precuneus in the autobiographical memory retrieval network.** *Cortex*, 120, p. 588-602, 2019/11/01/ 2019.

MCDONALD, J. H. **Handbook of Biological Statistics.** 3rd. ed., Sparky House Publishing, Baltimore, Maryland, 2014.

MENON, V.; UDDIN, L. **Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function.** *Brain Struct. Funct.*, 214, n. 5-6, p. 655-667, 2010.

MICHEL, C. M.; BRUNET, D. **EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps.(Report).** *Front. Neurol.*, 10, 2019.

MICHEL, C. M. *et al.* **EEG source imaging.** *Clin. Neurophysiol.*, 115, n. 10, p. 2195-2222, 2004.

MITCHELL, A. S. *et al.* **Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition.** *Brain Neurosci. Adv.*, 2, 2018.

MOOSMANN, M. *et al.* **Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy.** *Neuroimage*, 20, n. 1, p. 145-158, 2003.

NIWATTANAKUL, S. *et al.* **Using of Jaccard coefficient for keywords similarity.** Proc. Int. Multiconf. Eng. Comp. Sci., v. 1, 2013.

OOSTENVELD, R.; FRIES, P.; MARIS, E.; SCHOFFELEN, J.-M. **FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data.** Comput. Intell. Neurosci., 2011.

OOSTENVELD, R.; PRAAMSTRA, P. **The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements.** Clin. Neurophysiol., 112, n. 4, p. 713-719, 2001.

PASCUAL-MARQUI, R. **Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity.** Part 1: exact, zero error localization. arXiv.org, 2007.

PASCUAL-MARQUI, R. D. **Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details.** In: Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.. Spain, v. 24 Suppl D, p. 5-12, 2002.

PASCUAL-MARQUI, R. D. *et al.* **Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography.** Philos. Trans. Royal Soc., 369, n. 1952, p. 3768-3784, 2011.

PASCUAL-MARQUI, R. D.; MICHEL, C. M.; LEHMANN, D. **Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain.** Int. J. Psychophysiol., 18, n. 1, p. 49-65, 1994.

PETERSEN, S. E.; POSNER, M. I. **The Attention System of the Human Brain: 20 Years After.** Annu. Rev. Neurosci., 35, n. 1, p. 73-89, 2012.

PIANO, C. *et al.* **Sleep-related modifications of EEG connectivity in the sensory-motor networks in Huntington Disease: An eLORETA study and review of the literature.** Clin. Neurophysiol., 128, n. 7, p. 1354-1363, 2017.

PONCE-ALVAREZ, A. *et al.* **Resting-state temporal synchronization networks emerge from connectivity topology and heterogeneity.** PLoS Comput. Biol., 11, n. 2, 2015.

POSNER, M. I.; ROTHBART, M. K.; RUEDA, M. R. **Developing Attention and Self-Regulation in Infancy and Childhood.** In: RUBENSTEIN, J. L. R. e RAKIC, P. (Ed.). Neural Circuit Development and Function in the Brain. Oxford: Academic Press, cap. 22, p. 395-411, 2013.

POWER, JONATHAN D. *et al.* **Functional Network Organization of the Human Brain.** Neuron, 72, n. 4, p. 665-678, 2011.

PTAK, R. **The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain: Action, Saliency, and a Priority Map of the Environment.** The Neuroscientist, 18, n. 5, p. 502-515, 2012.

RAICHLE, M. E. **The Restless Brain.** Brain Connect., 1, n. 1, p. 3-12, 2011.

RAICHLE, M. E. **The Brain's Default Mode Network.** Ann. Rev. Neurosci., 38, n. 1, p. 433-447, 2015a.

- RAICHLE, M. E. **The restless brain:** how intrinsic activity organizes brain function. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 370, n. 1668, 2015b.
- RAICHLE, M. E. *et al.* **A default mode of brain function.** *PNAS*, 98, n. 2, p. 676, 2001.
- RAICHLE, M. E.; SNYDER, A. Z. **A default mode of brain function:** A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37, n. 4, p. 1083-1090, 2007.
- ROMEI, V. *et al.* **Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas.** *Cereb. Cortex*, 18, n. 9, p. 2010-2018, 2008.
- SADAGHIANI, S.; D'ESPOSITO, M. **Functional Characterization of the Cingulo-Opercular Network in the Maintenance of Tonic Alertness.** *Cereb. Cortex*, 25, n. 9, p. 2763-2773, 2015.
- SAUSENG, P. *et al.* **EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task.** *Hum. Brain Mapp.*, 26, n. 2, p. 148-155, 2005.
- SAUSENG, P.; KLIMESCH, W.; GERLOFF, C.; HUMMEL, F. C. **Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex.** *Neuropsychologia*, 47, n. 1, p. 284-288, 2009.
- SCHOMER, D. L.; LOPES DA SILVA, F. H. **NIEDERMEYER'S ELECTROENCEPHALOGRAPHY:** Basic principles, clinical applications, and related fields. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- SERALYNNE, D. V.; JOHN, P. A.; ELEANOR, A. M. **What does the retrosplenial cortex do?** *Nat. Rev. Neurosci.*, 10, n. 11, p. 792, 2009.
- SHULMAN, G. L. *et al.* **Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex.** *J. Cogn. Neurosci.*, 9, n. 5, p. 648-663, 1997.
- SIEGEL, J. S. *et al.* **Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke.** *PNAS*, 113, n. 30, p. E4367, 2016.
- SIEGEL, J. S. *et al.* **Re- emergence of modular brain networks in stroke recovery.** *Cortex*, 101, p. 44-59, 2018.
- SMITHA, K. *et al.* **Resting state fMRI:** A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol. J.*, 30, n. 4, p. 305-317, 2017.
- SOHRABPOUR, A. *et al.* **Effect of EEG electrode number on epileptic source localization in pediatric patients.** *Clin. Neurophysiol.*, 126, n. 3, p. 472-480, 2015.
- SONG, J. *et al.* **EEG source localization:** Sensor density and head surface coverage. *J. Neurosci. Methods*, 256, p. 9-21, 2015.

SPITZER, A. R.; COHEN, L. G.; FABRIKANT, J.; HALLETT, M. **A method for determining optimal interelectrode spacing for cerebral topographic mapping.** *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 72, n. 4, p. 355-361, 1989.

TAGLIAZUCCHI, E.; BALENZUELA, P.; FRAIMAN, D.; CHIALVO, D. R. **Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis.** *Front. Physiol.*, 2011.

TAGLIAZUCCHI, E.; SINIATCHKIN, M.; LAUFS, H.; CHIALVO, D. R. **The voxel-wise functional connectome can be efficiently derived from co-activations in a sparse spatio-temporal point-process.** *Front. Neurosci.*, 10, 2016.

TORO, R.; FOX, P. T.; PAUS, T. **Functional coactivation map of the human brain.** *Cereb. Cortex*, 18, n. 11, p. 2553-2559, 2008.

TRUJILLO, L. **Raw EEG Data Files.** Texas Data Repository Dataverse 2019.

TRUJILLO, L. T. **K- th nearest neighbor (KNN) Entropy estimates of complexity and integration from ongoing and stimulus- evoked electroencephalographic (EEG) recordings of the human brain.** *Entropy*, 21, n. 1, 2019.

UDDIN, L. Q. **Saliency processing and insular cortical function and dysfunction.** *Nat. Rev. Neurosci.*, 16, n. 1, 2014.

VAN DEN HEUVEL, M.; MANDL, R.; HULSHOFF POL, H. **Normalized Cut Group Clustering of Resting- State fMRI Data (Group Clustering of RS fMRI).** *PLoS ONE*, 3, n. 4, p. e2001, 2008.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; HULSHOFF POL, H. E. **Exploring the brain network: A review on resting- state fMRI functional connectivity.** *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 20, n. 8, p. 519-534, 2010.

VIGNOLA, R. C.; TUCCI, A. M. **Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese.** *J. Affect Disord.*, 155, p. 104-109, Feb 2014.

VOSSEL, S.; GENG, J. J.; FINK, G. R. **Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles.** *The Neuroscientist*, 20, n. 2, p. 150-159, 2014.

WEI, J. *et al.* **Eyes- Open and Eyes- Closed Resting States With Opposite Brain Activity in Sensorimotor and Occipital Regions: Multidimensional Evidences From Machine Learning Perspective.(Report).** *Front. Hum. Neurosci.*, 12, 2018.

XU, P. *et al.* **Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed.** *NeuroImage*, 90, p. 246-255, 2014.

ÖNGÜR, D.; PRICE, J. L. **The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans.** *Cereb. Cortex*, 10, n. 3, p. 206-219, 2000.

APÊNDICE A – Informações de preparação para o registro da EEG

Dia do exame:

- 1- Alimentar-se conforme a refeição do período (evitar o jejum);
- 2- Retirar brincos dos lóbulos das orelhas e evitar vestidos ou roupas de uma peça só, uma vez que é necessário posicionar um eletrodo abaixo de cada clavícula;
- 3- Não ingerir cafeína (ex.: café, refrigerante, erva mate);
- 4- Não fazer uso de nicotina;
- 5- Não fazer uso de substâncias estimulantes;
- 6- Não fazer uso de substâncias calmantes;
- 7- Evitar o uso de maquiagem e cremes nas regiões do rosto.

Noite anterior ao exame:

- 1- Lavar os cabelos apenas com xampu (preferencialmente neutro, ou sabão de coco, ou sabonete neutro; NÃO passar condicionador ou creme para pentear) e comparecer ao exame com os cabelos secos;
- 2- Evitar privação de sono (dormir aproximadamente 8 horas).

24 horas antes do exame:

- 1- Não consumir bebida alcoólica;
- 2- Não fazer exercício físico vigoroso;
- 3- Não consumir drogas;
- 4- Evitar consumir medicamentos sem prescrição médica.

APÊNDICE B – Material suplementar do Estudo I

B1) MÉTODO: MONTAGENS E SISTEMAS RANDÔMICOS

B2) LIMIAR

B3) ANÁLISE FUNCIONAL: COMPARAÇÃO ENTRE OF E AO NA BANDA ALFA

B3.1) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados originais

B3.2) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados embaralhados

B4) CONDIÇÃO DE OF

B4.1) “Modelo nulo 1” – simulações randômicas de 2 a 5

B4.2) “Modelo nulo 2” – simulações randômicas de 2 a 5

B5) CONDIÇÃO DE OA

B5.1) Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos

B5.1.1) Análise dos dados com organização original

B5.1.2) Análise dos dados com organização randômica: Simulação 1

B5.1.3) “Modelo nulo 1” – simulações de 2 a 5

B5.1.4) “Modelo nulo 2” – simulações de 2 a 5

B6) ANÁLISE NAS OUTRAS BANDAS DE FREQUÊNCIA

B6.1) Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos

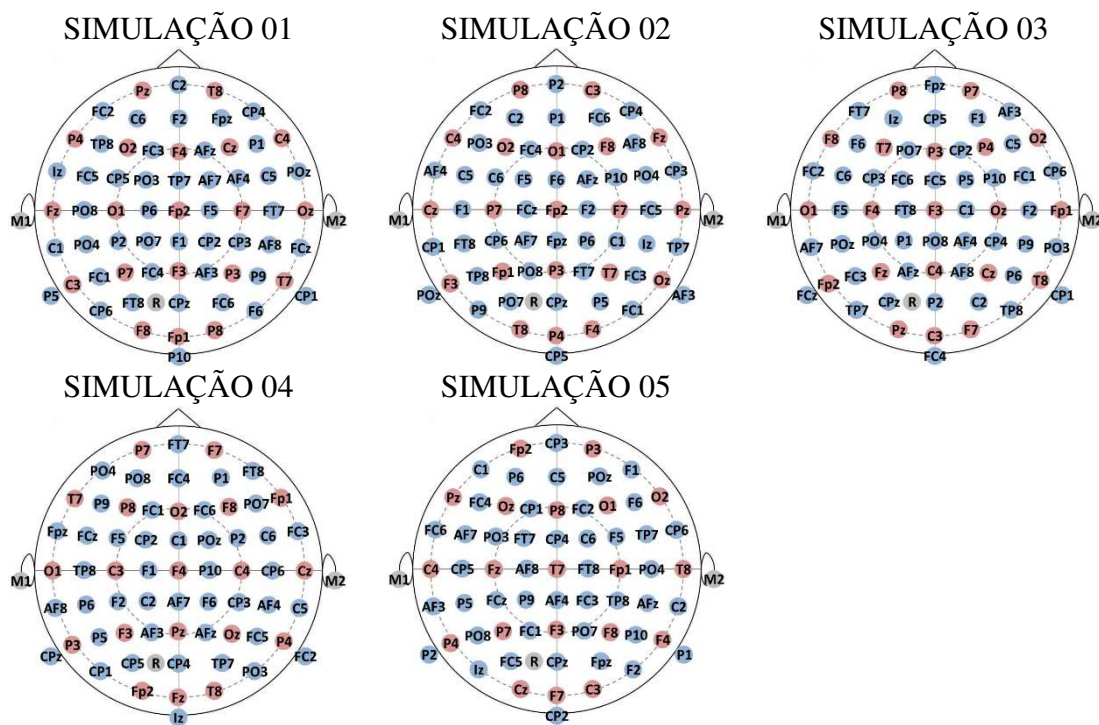
B6.2) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados originais

B7) Vídeo

B1) MÉTODO: MONTAGENS E SISTEMAS RANDÔMICOS

Figura Suplementar 1 – Montagens randômicas de eletrodos utilizados nas análises de modelo nulo 1 (A1 e A2) e 2 (B). No modelo nulo 1, referido como “organização randômica” (“Rand.”), a distribuição espacial (distância) entre os eletrodos foi mantida de acordo com o Sistema Internacional (S.I.), porém o sinal atribuído a cada localização foi randomizado. Os eletrodos pertencentes ao S.I. 10-20 (20 canais, A2) foram randomizados, seguido pela randomização dos eletrodos remanescentes pertencentes ao S.I. 10-10 (64 canais, A1). A montagem “A2” é a versão reduzida (“downscaling”) da montagem “A1”. No modelo nulo 2, referido como “seleção randômica”, vinte eletrodos de registro da EEG foram selecionados randomicamente a partir da montagem original de 64 canais (B).

A1) Modelo nulo 1: organização randômica da montagem de 64 canais



B2) LIMIAR

Tabela Supl. 1 – Resumo das análises de variância para medidas repetidas (ANOVA) referentes aos valores médios (A, superior) e dispersão (A, inferior) dos limiares e os testes *post-hoc* para interações significativas (B).

A) ANOVA para medidas repetidas:						
LIMIAR MÉDIO						
GL (efeito)	GL (erro)	Número de eletrodos (N)	Condição dos olhos (O)		(N*O) Interação	
Total (0,5 - 50 Hz)	1	14	F = 214,488; p < 0,01; $\eta^2 = 0,939$ *	F = 2,720; p = 0,121; $\eta^2 = 0,163$	F = 0,691; p = 0,420; $\eta^2 = 0,047$	
Delta (δ : 1,5 - 4 Hz)	1	14	F = 310,409; p < 0,01; $\eta^2 = 0,957$ *	F = 1,323; p = 0,269; $\eta^2 = 0,086$	F = 1,595; p = 0,227; $\eta^2 = 0,102$	
Teta (θ : 4 - 8 Hz)	1	14	F = 211,605; p < 0,01; $\eta^2 = 0,938$ *	F = 0,005; p = 0,947; $\eta^2 = 0,000$	F = 10,232; p < 0,01; $\eta^2 = 0,422$ *	
Alfa (α : 8 - 13 Hz)	1	14	F = 74,641; p < 0,01; $\eta^2 = 0,842$ *	F = 8,345; p = 0,012; $\eta^2 = 0,373$ *	F = 39,064; p < 0,01; $\eta^2 = 0,736$ *	
Beta (β : 13 - 30 Hz)	1	14	F = 128,327; p < 0,01; $\eta^2 = 0,902$ *	F = 9,641; p < 0,01; $\eta^2 = 0,408$ *	F = 1,159; p = 0,300; $\eta^2 = 0,076$	
Gama (γ : 30 - 45 Hz)	1	14	F = 124,219; p < 0,01; $\eta^2 = 0,899$ *	F = 11,695; p < 0,01; $\eta^2 = 0,455$ *	F = 0,106; p = 0,750; $\eta^2 = 0,008$	
DISPERSÃO DOS LIMIARES (DESVIO PADRÃO)						
GL (efeito)	GL (erro)	Número de eletrodos (N)	Condição dos olhos (O)		(N*O) Interação	
Total (0,5 - 50 Hz)	1	14	F = 89,117; p < 0,01; $\eta^2 = 0,864$ *	F = 4,000; p = 0,065; $\eta^2 = 0,222$	F = 1,567; p = 0,231; $\eta^2 = 0,101$	
Delta (δ : 1,5 - 4 Hz)	1	14	F = 79,472; p < 0,01; $\eta^2 = 0,850$ *	F = 3,582; p = 0,079; $\eta^2 = 0,204$	F = 4,804; p = 0,046; $\eta^2 = 0,255$ *	
Teta (θ : 4 - 8 Hz)	1	14	F = 54,572; p < 0,01; $\eta^2 = 0,796$ *	F = 0,097; p = 0,761; $\eta^2 = 0,007$	F = 0,165; p = 0,691; $\eta^2 = 0,012$	
Alfa (α : 8 - 13 Hz)	1	14	F = 104,235; p < 0,01; $\eta^2 = 0,882$ *	F = 2,485; p = 0,137; $\eta^2 = 0,151$	F = 3,117; p = 0,099; $\eta^2 = 0,182$	
Beta (β : 13 - 30 Hz)	1	14	F = 68,789; p < 0,01; $\eta^2 = 0,831$ *	F = 9,873; p < 0,01; $\eta^2 = 0,414$ *	F = 0,300; p = 0,593; $\eta^2 = 0,021$	
Gama (γ : 30 - 45 Hz)	1	14	F = 81,203; p < 0,01; $\eta^2 = 0,853$ *	F = 7,172; p = 0,018; $\eta^2 = 0,339$ *	F = 0,747; p = 0,402; $\eta^2 = 0,051$	

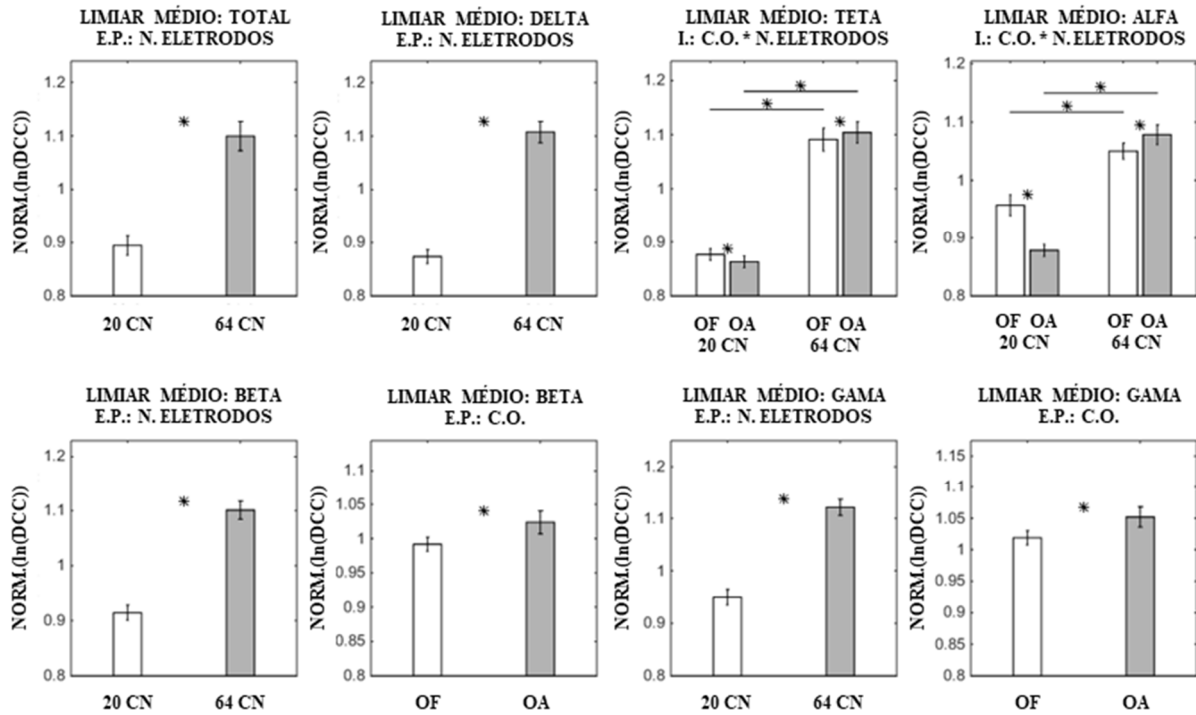
Nota: “*” p <= 0,05; GL = Graus de Liberdade. Fonte: elaborada pelo autor.

B) Testes de *post-hoc*: Newman-Keuls

	LIMIAR MÉDIO		VARIACÃO	
	Teta	Alfa	Delta	
64CN OA x 20CN OA	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	
64CN OF x 20CN OF	< 0,001 *	< 0,001 *	< 0,001 *	
64CN OA x 64CN OF	0,043 *	0,036 *	0,728	
20CN OA x 20CN OF	0,038 *	0,000 *	0,016 *	

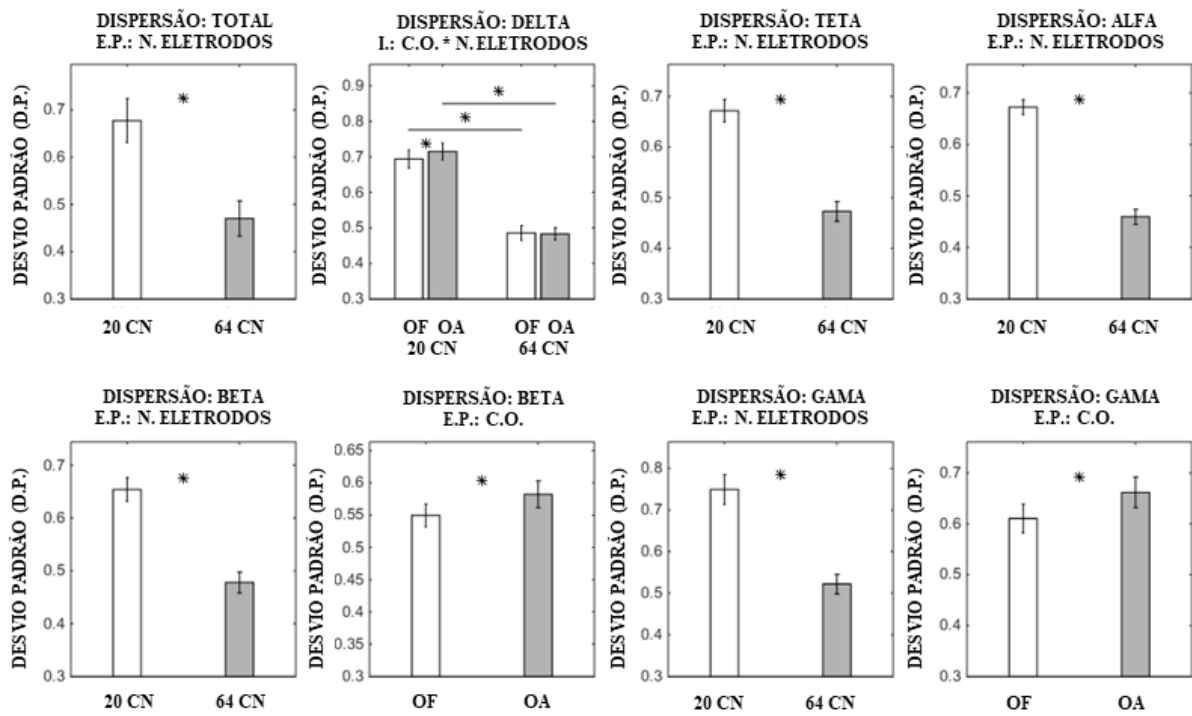
Nota: “*” p \leq 0,05; CN = canais; OA = olhos abertos; OF = olhos fechados. Fonte: elaborada pelo autor.

Figura Supl. 2 – Influência do efeito principal do número de eletrodos (20 ou 64 canais), da condição dos olhos (olhos abertos ou olhos fechados), ou de sua interação (n. eletrodos x condição dos olhos) sobre o valor médios dos limiares individuais em cada banda de frequência. Os valores estão apresentados como média \pm erro padrão da média. “*” = $p < 0.05$; E.P. = Efeito Principal; N. Eletrodos = Número de eletrodos; C.O. = Condição dos olhos; CN = Canais; OA = Olhos Abertos; OF = Olhos Fechados; DCC = Densidade de Corrente Cortical; NORM. = Normalizado; ln = log natural.



FONTE: Elaborado pelo autor.

Figura Supl. 3 – Influência do efeito principal do número de eletrodos (20 ou 64 canais), da condição dos olhos (olhos abertos ou olhos fechados), ou de sua interação (n. eletrodos x condição dos olhos) sobre a dispersão (desvio padrão) dos limiares individuais em cada banda de frequência. Os valores estão apresentados como média \pm erro padrão da média. “*” = $p < 0.05$; E.P. = Efeito Principal; N. Eletrodos = Número de eletrodos; C.O. = Condição dos olhos; CN = Canais; OA = Olhos Abertos; OF = Olhos Fechados; D.P. = Desvio Padrão.



FONTE: Elaborado pelo autor.

B3) ANÁLISE FUNCIONAL: COMPARAÇÃO ENTRE OF E OA NA BANDA ALFA

B3.1) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados originais

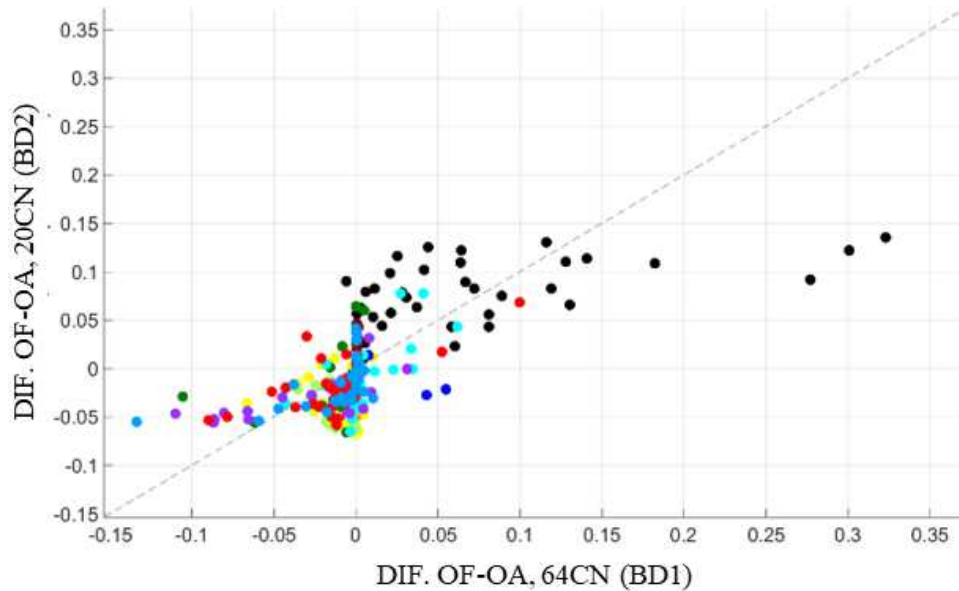
Tabela Supl. 2 – Porcentagem e número de ROIs influenciados pelas condições de OA e OF em cada RSN quando estimados com 64 canais (direita) e com a versão do *downscaling* com 20 canais (esquerda), na banda alfa. A primeira coluna mostra o número de ROIs com maior atividade durante a condição de OA (AO>OF). A segunda coluna mostra o número de ROIs com maior atividade durante a condição de OF (OF>AO). A terceira coluna mostra o número de ROIs que não apresentou diferença estatística significativa entre as duas condições. Estas informações foram obtidas considerando um valor crítico do critério FDR (False Discovery Rate) = 0,1.

REDES	20 CANAIS			64 CANAIS		
	OA	OF	SEM DIF. SIGN.	OA	OF	SEM DIF. SIGN.
Visual (nROIs=38)	0,0% (0)	84,2% (32)	15,8% (6)	2,6% (1)	94,7% (36)	2,6% (1)
Retrosplénial temporal (7)	0,0% (0)	85,7% (6)	14,3% (1)	0,0% (0)	100,0% (7)	0,0% (0)
Somato-motor dorsal (37)	35,1% (13)	0,0% (0)	64,9% (24)	48,6% (18)	0,0% (0)	51,4% (19)
Somato-motor ventral (8)	100,0% (8)	0,0% (0)	0,0% (0)	50,0% (4)	12,5% (1)	37,5% (3)
Auditiva (23)	47,8% (11)	8,7% (2)	43,5% (10)	30,4% (7)	0,0% (0)	69,6% (16)
Cingulo-opercular (39)	89,7% (35)	0,0% (0)	10,3% (4)	41,0% (16)	0,0% (0)	59,0% (23)
Atencional ventral (23)	69,6% (16)	8,7% (2)	21,7% (5)	65,2% (15)	0,0% (0)	34,8% (8)
Saliência (4)	100,0% (4)	0,0% (0)	0,0% (0)	50,0% (2)	0,0% (0)	50,0% (2)
Cingulo-parietal (5)	0,0% (0)	60,0% (3)	40,0% (2)	0,0% (0)	60,0% (3)	40,0% (2)
Atencional dorsal (32)	56,3% (18)	9,4% (3)	34,4% (11)	37,5% (12)	12,5% (4)	50,0% (16)
Fronto-parietal (24)	83,3% (20)	0,0% (0)	16,7% (4)	75,0% (18)	8,3% (2)	16,7% (4)
Modo padrão (40)	80,0% (32)	10,0% (4)	10,0% (4)	70,0% (28)	5,0% (2)	25,0% (10)
Nenhuma (44)	61,4% (27)	11,4% (5)	27,3% (12)	36,4% (16)	20,5% (9)	43,2% (19)

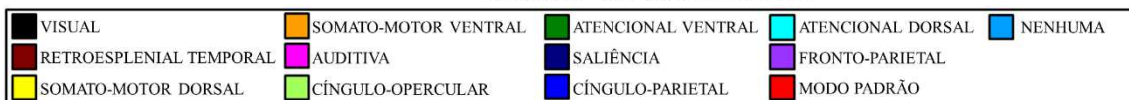
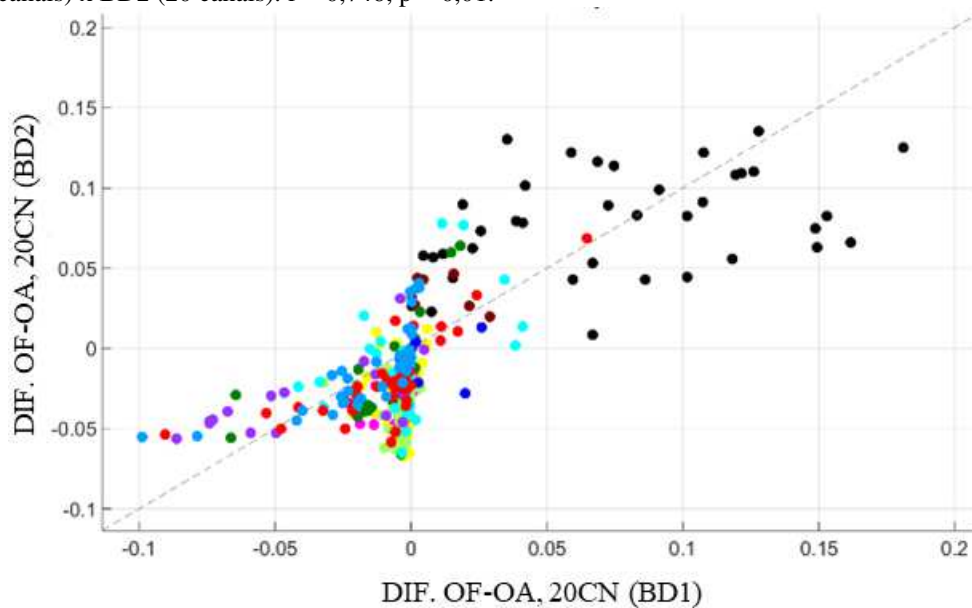
Nota: OA = Olhos Abertos; OF = Olhos Fechados; “SEM. DIF. SIGN.” = Sem diferença estatística significativa; nROIs = número de Regiões de Interesse. Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura Supl. 4 - Correlação das diferenças nos valores de TR (OF-OA) entre o BD1 (64 e 20 canais) e o BD2 (20 canais) na banda alfa. Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro, e a cor representa a RSN a qual a ROI pertence.

BD1 (64 canais) x BD2 (20 canais): $r = 0,649$, $p < 0,01$.



BD1 (20 canais) x BD2 (20 canais): $r = 0,746$, $p < 0,01$.



Fonte: Elaborada pelo autor.

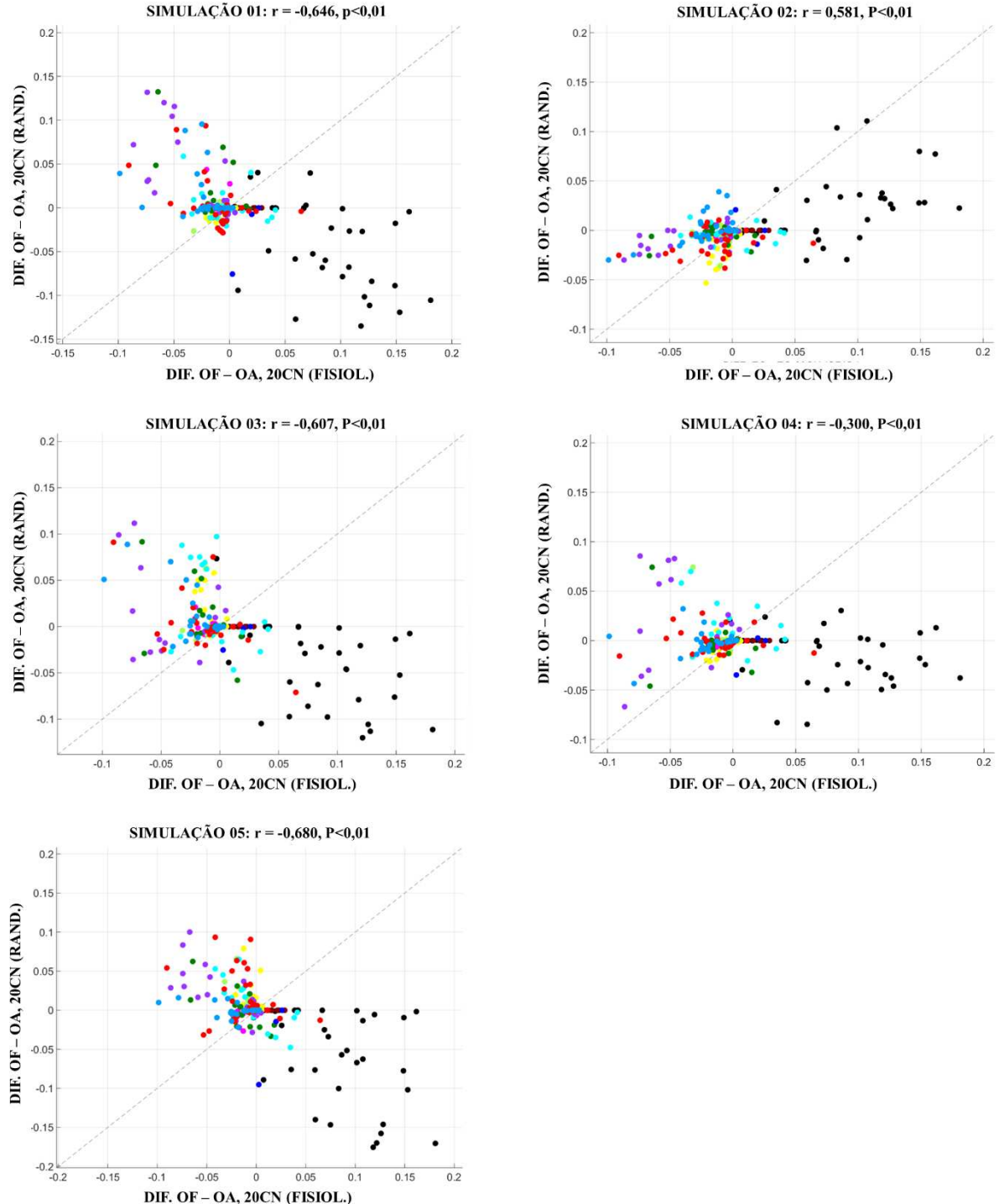
B3.2) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados embaralhados

Figura Supl. 5 – Influência das condições de OA (A) e OF (B) sobre os valores de TR em ROIs pertencentes à RSN, estimadas a partir de uma montagem de 20 canais arranjados aleatoriamente (modelo nulo 1), na banda alfa (8 – 13 Hz) em 5 simulações. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR entre as condições dos olhos para cada ROI e o método False Discovery Rate (FDR = 0,1) foi utilizado para a correção de múltiplas comparações. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal. O índice de Jaccard (J) representa o nível de similaridade entre os mapas obtidos em cada simulação com o respectivo mapa obtido com os dados originais da EEG com 20 canais funcionalmente organizados (Figura 9, centro [OF], e Figura Supl. 9, centro [OA]). Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro e a cor representa a RSN a que a ROI pertence.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura Supl. 6 – Correlação de Pearson (r) das diferenças dos valores de TR entre as condições de OF e OA (OF-OA), obtidas a partir da análise de dados da EEG com 20 canais organizados fisiologicamente (original) e de dados organizados randomicamente (modelo nulo 1, simulações 1 a 5), na banda alfa (8 – 13 Hz). Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro e a cor representa a RSN a que a ROI pertence.



 VISUAL	 SOMATO-MOTOR VENTRAL	 ATENCIONAL VENTRAL	 ATENCIONAL DORSAL	 NENHUMA
 RETROSPLENIAL TEMPORAL	 AUDITIVA	 SALIÊNCIA	 FRONTO-PARIETAL	
 SOMATO-MOTOR DORSAL	 CÍNGULO-OPERCULAR	 CÍNGULO-PARIETAL	 MODO PADRÃO	

Nota: OA = olhos abertos; OF = olhos fechados; “Dif. OF – AO” = Diferença entre OF e AO; CN = canal; “Rand.” = Randômico; “Fisiol.” = Fisiológico. Fonte: Elaborada pelo autor.

O material abaixo não está referenciado no texto principal:

B4) CONDIÇÃO DE OF

B4.1) “Modelo nulo 1” – simulações de 2 a 5

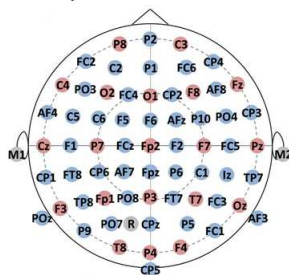
Figura Supl. 7 - Mapas com o padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR obtidos das análises do “modelo nulo 1” referente às simulações de 2 a 5, na condição de OF. Os mapas foram estimados a partir de uma montagem de 64 canais em que os sinais da EEG foram embaralhados (primeira linha) e da sua versão com número reduzido de eletrodos (segunda linha). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual a ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices “J” e “r” descritos entre a primeira e a segunda linha quantificam a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. Os valores impressos na parte superior do mapa da primeira linha e na parte inferior do mapa da segunda linha quantificam a similaridade entre os mapas apresentados estimados randomicamente e os respectivos mapas originais de 64 ou 20 canais. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5.

• **Simulação 2:**

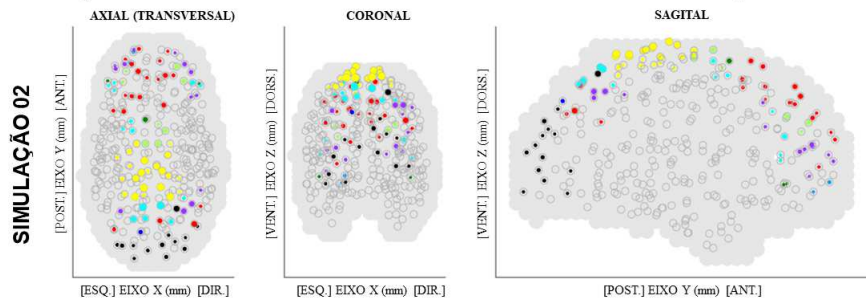
MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$$J_{s2/\bar{x}} = 0,448/0,416^*$$

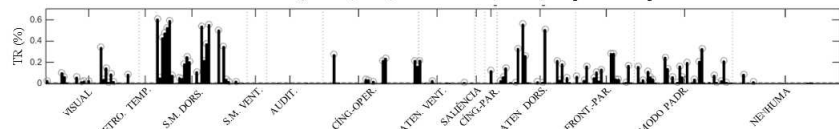
$$r_{s2/\bar{x}} = 0,489/0,526^*$$



A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



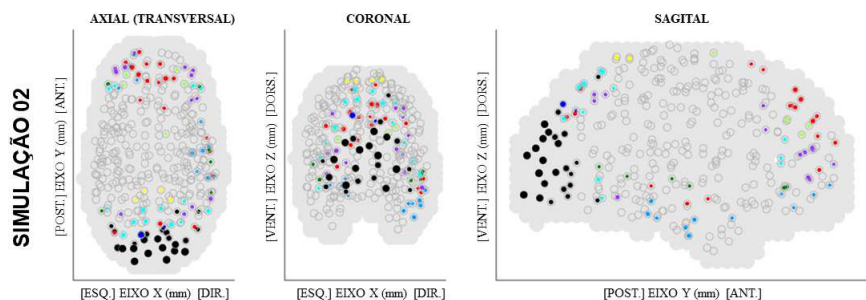
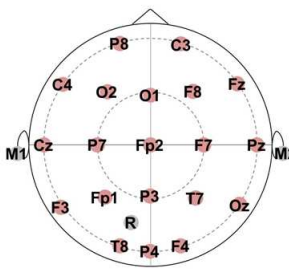
SIMULAÇÃO 02, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OF [MEDIANA]



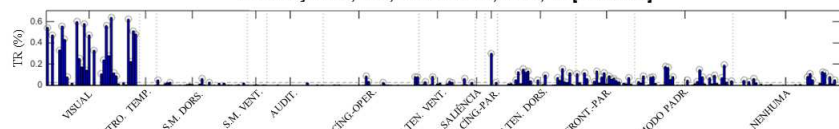
DOWNSCALING

$$J_{s2/\bar{x}} = 0,481/0,402$$

$$r_{s2/\bar{x}} = 0,123/0,225$$



SIMULAÇÃO 02, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OF [MEDIANA]



$$J_{s2/\bar{x}} = 0,448/0,445^{**}$$

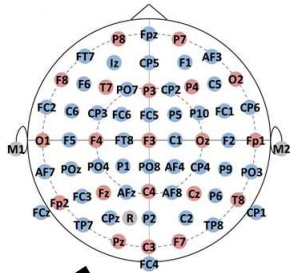
$$r_{s2/\bar{x}} = 0,909/0,567^{**}$$

• **Simulação 3:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$J_{S3/\bar{X}} = 0,416/0,416^*$

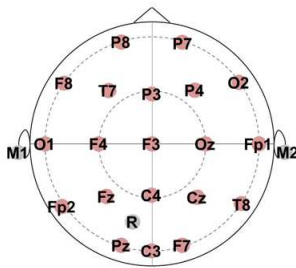
$r_{S3/\bar{X}} = 0,543/0,526^*$



DOWNSCALING

$J_{S3/\bar{X}} = 0,347/0,402$

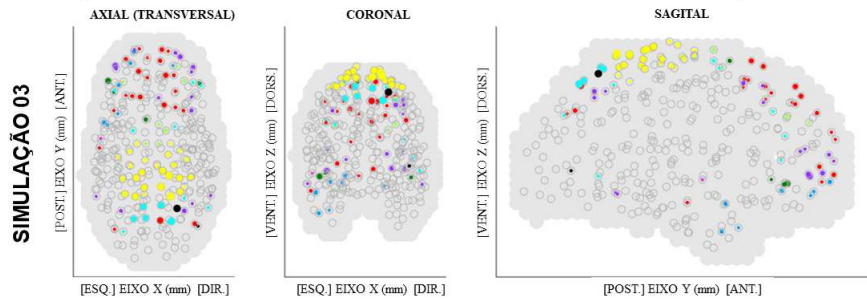
$r_{S3/\bar{X}} = 0,475/0,225$



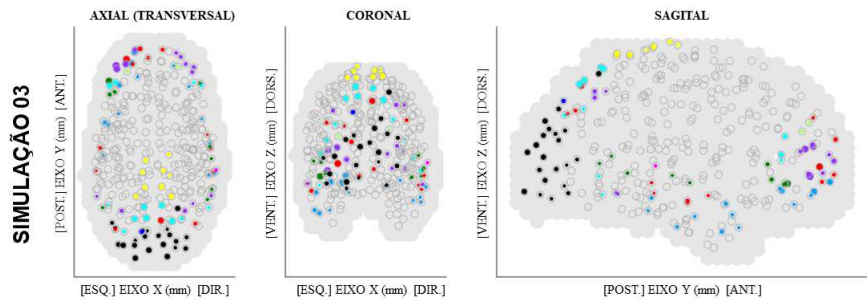
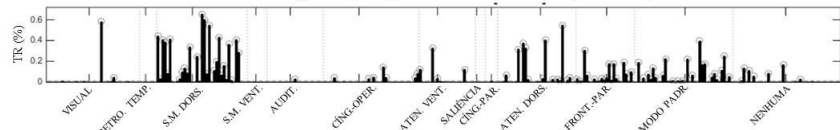
$J_{S3/\bar{X}} = 0,496/0,445^{**}$

$r_{S3/\bar{X}} = 0,446/0,567^{**}$

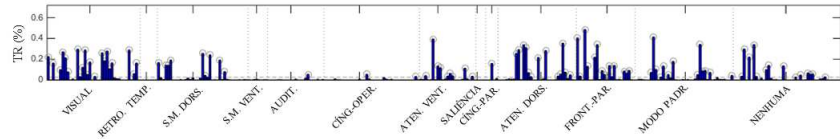
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



SIMULAÇÃO 03, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OF [MEDIANA]



SIMULAÇÃO 03, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OF [MEDIANA]

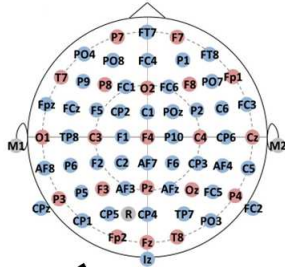


• **Simulação 4:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$J_{S4/\bar{X}} = 0,406/0,416^*$

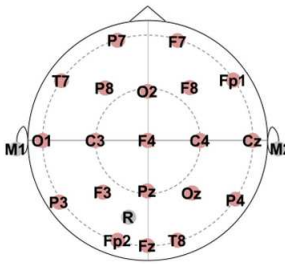
$r_{S4/\bar{X}} = 0,568/0,526^*$



DOWNSCALING

$J_{S4/\bar{X}} = 0,386/0,402$

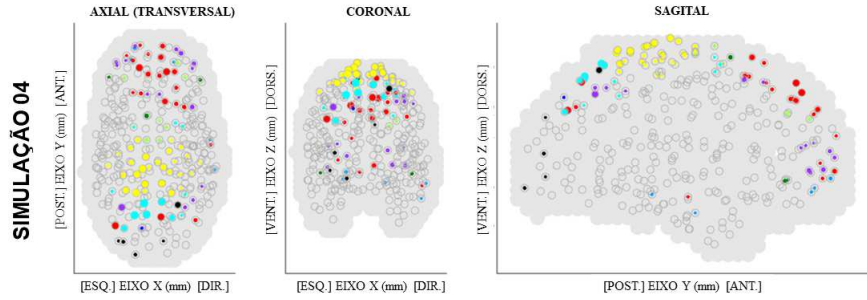
$r_{S4/\bar{X}} = 0,141/0,225$



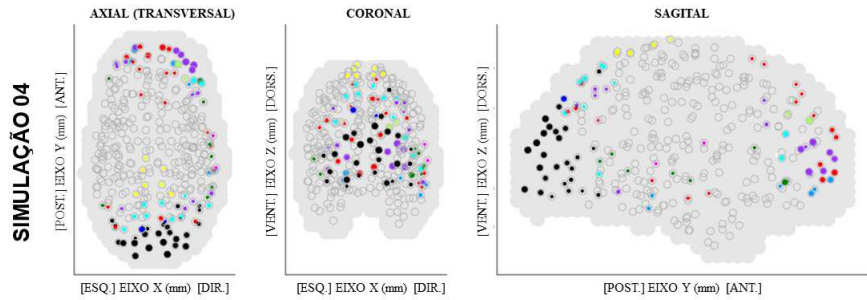
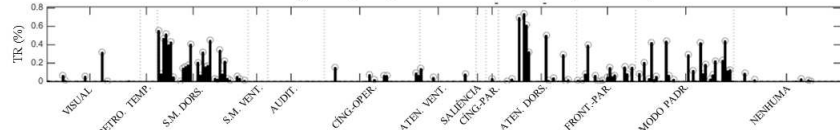
$J_{S4/\bar{X}} = 0,516/0,445^{**}$

$r_{S4/\bar{X}} = 0,677/0,567^{**}$

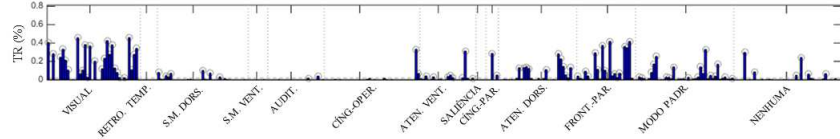
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



SIMULAÇÃO 04, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OF [MEDIANA]



SIMULAÇÃO 04, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OF [MEDIANA]

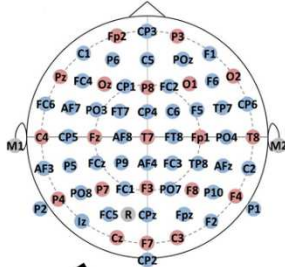


• **Simulação 5:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS (OF)

$J_{SS/\bar{X}} = 0,386/0,416^*$

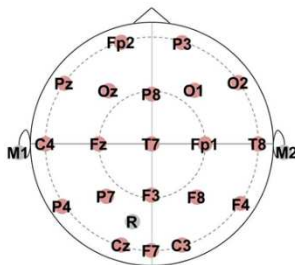
$r_{SS/\bar{X}} = 0,528/0,526^*$



DOWNSCALING

$J_{SS/\bar{X}} = 0,448/0,402$

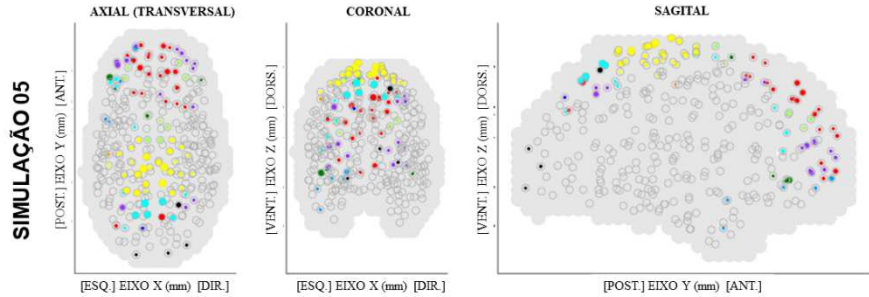
$r_{SS/\bar{X}} = 0,317/0,225$



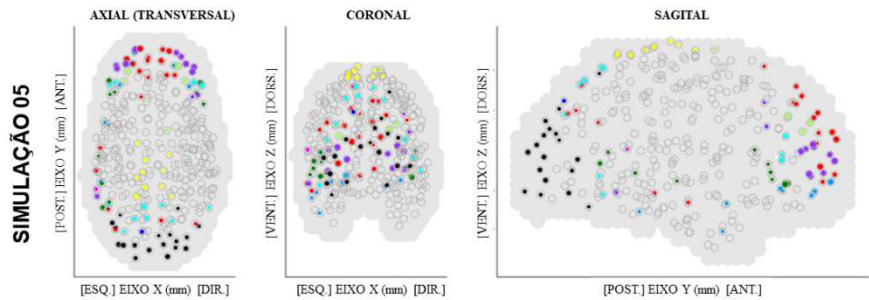
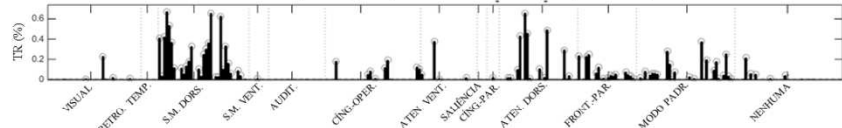
$J_{SS/\bar{X}} = 0,386/0,445^{**}$

$r_{SS/\bar{X}} = 0,255/0,567^{**}$

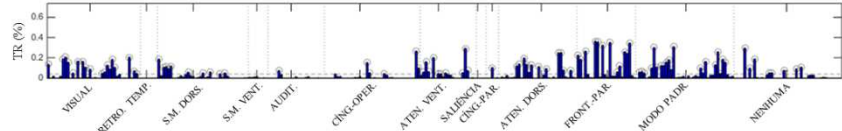
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



SIMULAÇÃO 05, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OF [MEDIANA]



SIMULAÇÃO 05, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OF [MEDIANA]



Nota: “S” = Simulação; \bar{x} = média; BD1 = Banco de Dados 1, CN = canais. Fonte: Elaborado pelo autor.

B4.2) “Modelo nulo 2” – simulações de 2 a 5

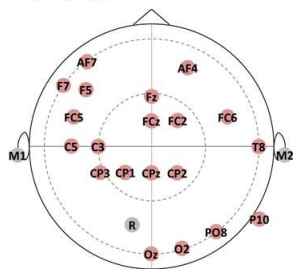
Figura Supl. 8 - Mapas com o padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR obtidos das análises do “modelo nulo 2” referente às simulações de 2 a 5, na condição de OF. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices de Jaccard (J) e correlação de Pearson (r) quantificam a similaridade entre o mapa da montagem apresentado (estimado randomicamente) e os mapas originais com 64 canais (superior) e com 20 canais do downscaling (inferior), respectivamente. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5.

• **Simulação 2:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS

$J_{S2/\bar{x}} (64CN) = 0,540/0,470^*$

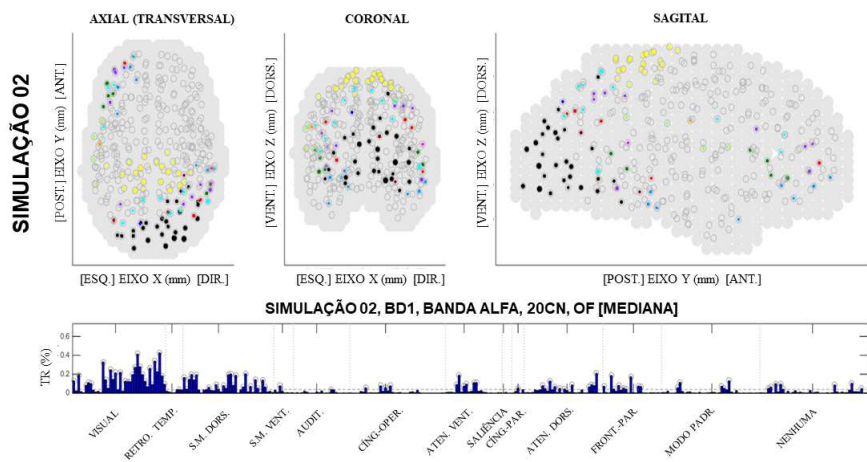
$r_{S2/\bar{x}} (64CN) = 0,629/0,514^*$



$J_{S2/\bar{x}} (20CN) = 0,565/0,514^{**}$

$r_{S2/\bar{x}} (20CN) = 0,699/0,467^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:

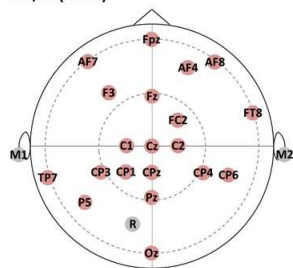


• **Simulação 3:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS

$J_{S3/\bar{x}} (64CN) = 0,376/0,470^*$

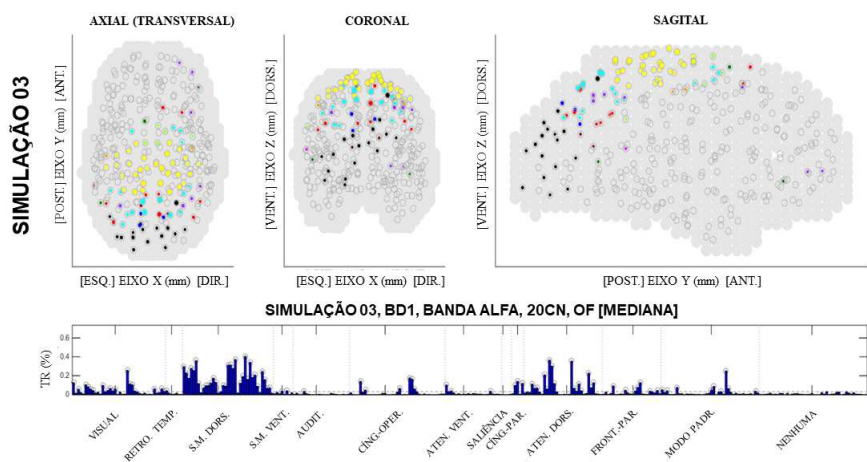
$r_{S3/\bar{x}} (64CN) = 0,542/0,514^*$



$J_{S3/\bar{x}} (20CN) = 0,396/0,514^{**}$

$r_{S3/\bar{x}} (20CN) = 0,164/0,467^{**}$

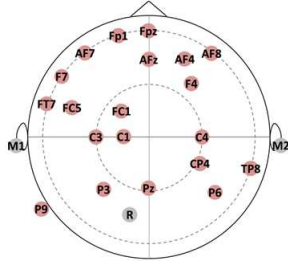
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



• **Simulação 4:**

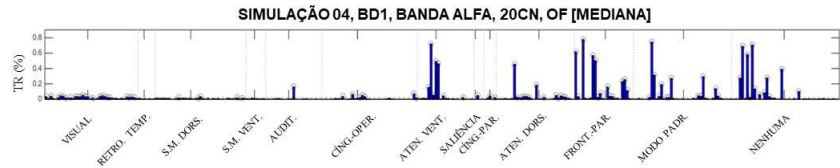
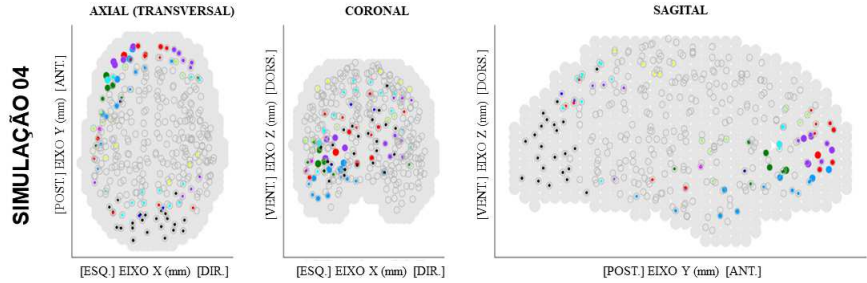
MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS

$J_{S4/\bar{x}} (64CN) = 0,448/0,470^*$
 $r_{S4/\bar{x}} (64CN) = 0,166/0,514^*$



$J_{S4/\bar{x}} (20CN) = 0,347/0,514^{**}$
 $r_{S4/\bar{x}} (20CN) = -0,02/0,467^{**}$

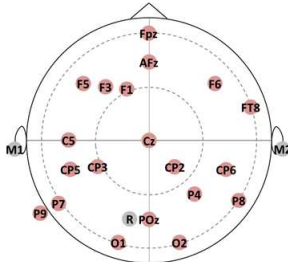
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



• **Simulação 5:**

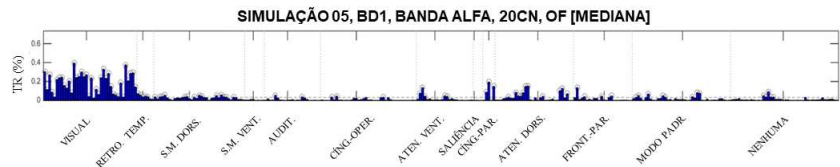
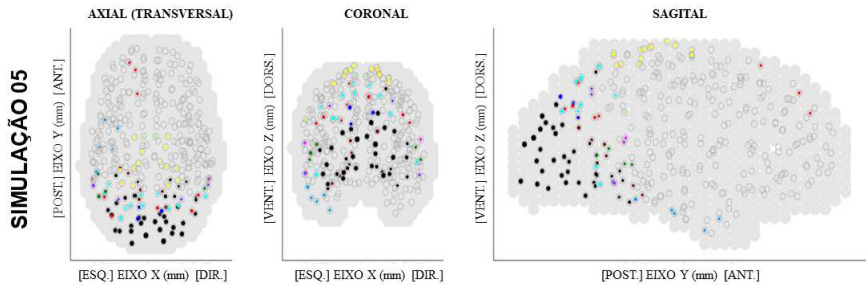
MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS FECHADOS

$J_{S5/\bar{x}} (64CN) = 0,470/0,470^*$
 $r_{S5/\bar{x}} (64CN) = 0,552/0,514^*$



$J_{S5/\bar{x}} (20CN) = 0,658/0,514^{**}$
 $r_{S5/\bar{x}} (20CN) = 0,951/0,467^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OF:



Nota: “S” = Simulação; \bar{x} = média; BD1 = Banco de Dados 1, CN = canais. Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro Supl. 1 – Índices de similaridade de Jaccard (J) e Correlação de Pearson (r) entre os mapas obtidos com as simulações randômicas e com a montagem original, na condição de OF. Índices de similaridade (A) entre os mapas obtidos com as montagens de 64 canais estimados com organização original e com organização aleatória (“modelo nulo 1”); (B) entre os mapas com as montagens de 20 canais (downscaling) estimados com organização original e com organização aleatória; (C) entre os mapas estimados com 64 canais e a versão reduzida de 20 canais (downscaling) quando ambos foram estimados a partir de uma organização aleatória. Os índices também foram calculados entre o mapa estimado com 20 eletrodos selecionados aleatoriamente (“modelo nulo2”) e os mapas estimados com 64 canais (D) e a versão reduzida com 20 canais (E).

(A)

ORIGINAL x RAND. (MODELO NULO 1) [64 CANAIS]

OLHOS FECHADOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x Rand1	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND1 ALFA 64CN OF	0,426	0,502	4,45E-22
Orig. x Rand2	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND2 ALFA 64CN OF	0,448	0,489	6,94E-21
Orig. x Rand3	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND3 ALFA 64CN OF	0,416	0,543	3,15E-26
Orig. x Rand4	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND4 ALFA 64CN OF	0,406	0,568	3,97E-29
Orig. x Rand5	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND5 ALFA 64CN OF	0,386	0,528	1,05E-24
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 64CN OF	0,416	0,526	[]

(B)

ORIGINAL x RAND. (MODELO NULO 1) [20 CANAIS]

OLHOS FECHADOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x Rand1	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND1 ALFA 20CN OF	0,386	0,545	1,65E-26
Orig. x Rand2	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND2 ALFA 20CN OF	0,448	0,909	1,38E-124
Orig. x Rand3	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND3 ALFA 20CN OF	0,492	0,446	2,90E-17
Orig. x Rand4	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND4 ALFA 20CN OF	0,516	0,677	7,94E-45
Orig. x Rand5	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND5 ALFA 20CN OF	0,386	0,255	3,24E-06
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 20CN OF	0,445	0,567	[]

(C)

DOWNSCALING

OLHOS FECHADOS	COND1	X	COND2	J	r	p
RAND1 (64CN x 20CN)	BD1 RAND1 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND1 ALFA 20CN OF	0,347	0,071	0,2055
RAND2 (64CN x 20CN)	BD1 RAND2 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND2 ALFA 20CN OF	0,481	0,123	0,02729
RAND3 (64CN x 20CN)	BD1 RAND3 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND3 ALFA 20CN OF	0,347	0,475	1,33E-19
RAND4 (64CN x 20CN)	BD1 RAND4 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND4 ALFA 20CN OF	0,386	0,141	0,011251
RAND5 (64CN x 20CN)	BD1 RAND5 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND5 ALFA 20CN OF	0,448	0,317	5,17E-09
MÉDIA (64CN x 20CN)	BD1 RAND 1-5 ALFA 64CN OF	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 20CN OF	0,402	0,225	[]

(D)

ORIGINAL [64 CANAIS] x RAND. (MODELO NULO 2) [20 CANAIS]

OLHOS FECHADOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x SRand1	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS1 ALFA 20CN OF	0,516	0,684	5,84E-46
Orig. x SRand2	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS2 ALFA 20CN OF	0,540	0,629	4,87E-37
Orig. x SRand3	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS3 ALFA 20CN OF	0,376	0,542	4,35E-26
Orig. x SRand4	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS4 ALFA 20CN OF	0,448	0,166	2,70E-03
Orig. x SRand5	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS5 ALFA 20CN OF	0,470	0,552	3,27E-27
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 RS1-5 ALFA 20CN OF	0,470	0,514	[]

(E)

ORIGINAL "DOWNSCALING" [20 CANAIS] x RAND. (MODELO NULO 2) [20 CANAIS]

OLHOS FECHADOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x SRand1	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS1 ALFA 20CN OF	0,603	0,543	3,44E-26
Orig. x SRand2	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS2 ALFA 20CN OF	0,565	0,699	7,78E-49
Orig. x SRand3	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS3 ALFA 20CN OF	0,396	0,164	3,13E-03
Orig. x SRand4	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS4 ALFA 20CN OF	0,347	-0,02	7,28E-01
Orig. x SRand5	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS5 ALFA 20CN OF	0,658	0,951	1,07E-165
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	X	BD1 RS1-5 ALFA 20CN OF	0,514	0,467	[]

Fonte: Elaborada pelo autor.

B5) OLHOS ABERTOS:

B5.1) Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos

Na condição de OA, a redução do número de eletrodos mantém uma alta similaridade entre o mapa estimado com 64 canais e a versão reduzida com 20 canais ($J = 0,577$; Figura Supl. 9, superior e centro). Qualitativamente, o mapa preserva regiões pertencentes às redes visual, somato-motor dorsal, atencional dorsal e rede de modo padrão, lembrando o padrão obtido na condição de OF. A condição de AO, no entanto, promove um aumento na atividade de regiões anteriores pertencentes às redes fronto-parietal, modo padrão, atencional dorsal e “nenhuma”.

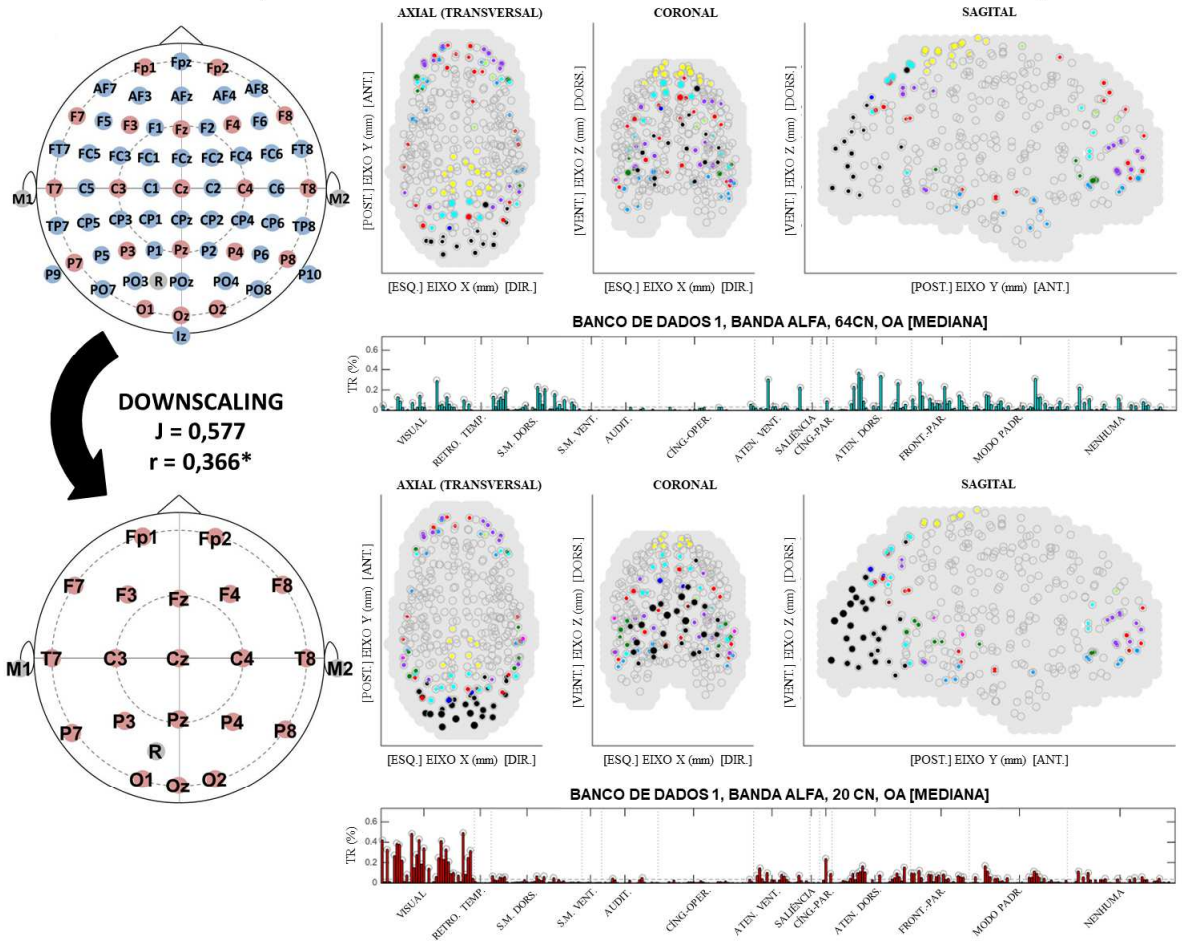
A similaridade entre os mapas do BD1 e do BD2 na condição de OA é menor do que na condição de OF. A condição de OF é caracterizada pela redução de ROIs nas regiões anteriores, enquanto preserva ROIs nas regiões posteriores (Figura Supl. 9, inferior).

B5.1.1) Análise dos dados com organização original

Figura Supl. 9 – Padrão espaço temporal das ROIs com os maiores valores de TR na condição de OA quando estimadas a partir de uma montagem de 64 canais (primeira linha, BD1 64CN), da sua versão reduzida com 20 canais (segunda linha, BD1 20CN) e de uma abordagem independente registrada originalmente com 20 canais (terceira linha, BD2 20CN). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. O índice de similaridade de Jaccard (J) descrito entre a primeira e a segunda linha mostram a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. O “J” descrito na terceira linha apresenta a similaridade entre o mapa estimado da abordagem independente de 20 canais do BD2 e os mapas do BD1 de 64 e 20 canais. A correlação de Pearson (r) dos valores de TR entre os mapas são apresentados abaixo.

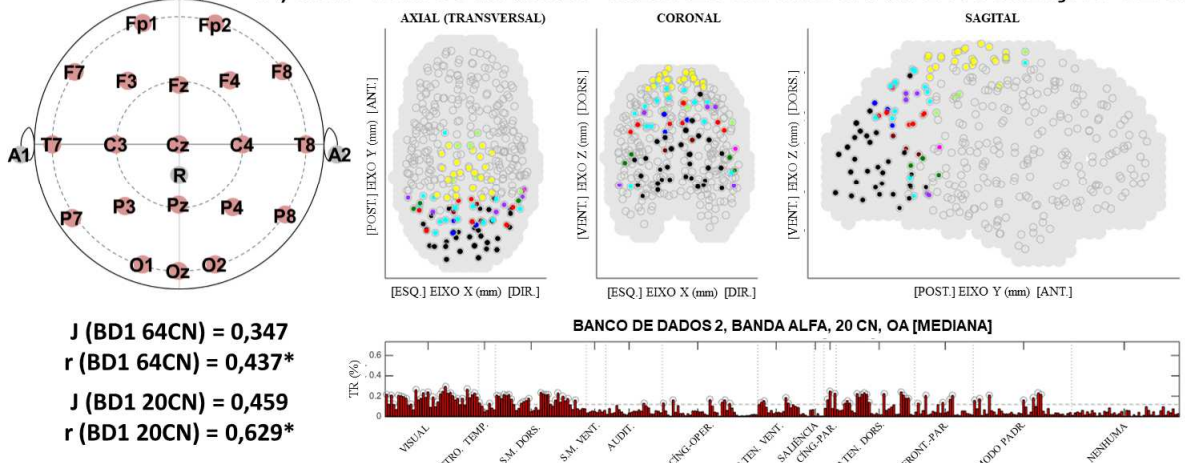
BANCO DE DADOS 1 (BD1), BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



BANCO DE DADOS 2 (BD2), BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



*p < 0,01

■ VISUAL	■ SOMATO-MOTOR VENTRAL	■ ATENCIONAL VENTRAL	■ ATENCIONAL DORSAL	■ NENHUMA
■ RETROSPIENIAL TEMPORAL	■ AUDITIVA	■ SALIÊNCIA	■ FRONTO-PARIETAL	
■ SOMATO-MOTOR DORSAL	■ CÍNGULO-OPERCULAR	■ CÍNGULO-PARIETAL	■ MODO PADRÃO	

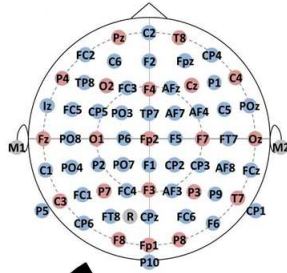
Fonte: Elaborada pelo autor.

B5.1.2) Análise dos dados com organização randômica: Simulação 1

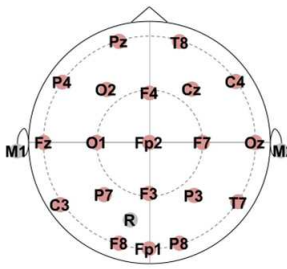
Figura Supl. 10 – Padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR na condição de OA estimadas a partir de uma montagem de 64 canais com os sinais embaralhados (primeira linha, BD1 64CN, “modelo nulo 1”), da sua versão reduzida com 20 canais (segunda linha, BD1 20CN, “modelo nulo 1”), e de uma montagem de 20 eletrodos selecionadas aleatoriamente a partir de uma montagem de 64 canais (terceira linha, BD1 20CN, “modelo nulo 2”). As imagens referem à simulação randômica 1. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices “J” e “r” descritos entre a primeira e a segunda linha quantificam a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. Os valores impressos no primeiro, segundo e terceiro mapas quantificam a similaridade entre os mapas estimados randomicamente e os mapas originais.

MODELO NULO 1: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S1/\bar{x}} = 0,528/0,530^*$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,749/0,748^*$

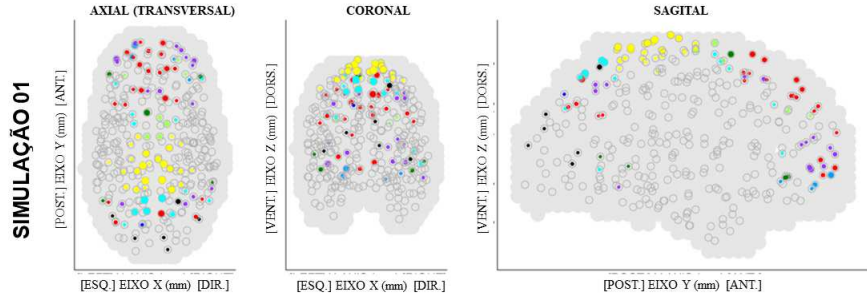


DOWNSCALING
 $J_{S1/\bar{x}} = 0,376/0,426$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,061/0,211$

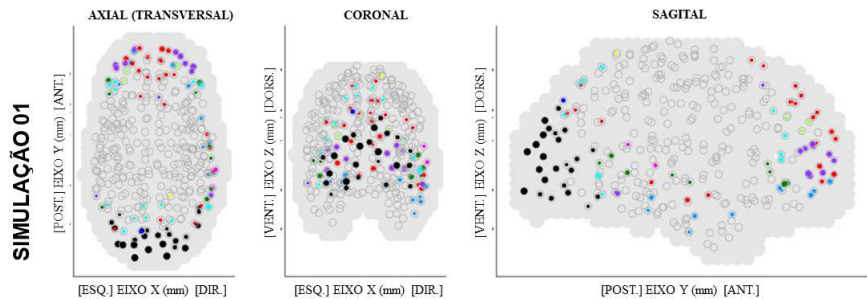
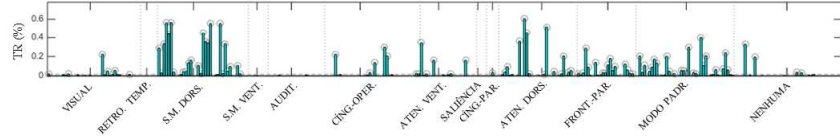


$J_{S1/\bar{x}} = 0,603/0,660^{**}$
 $r_{S1/\bar{x}} = 0,854/0,841^{**}$

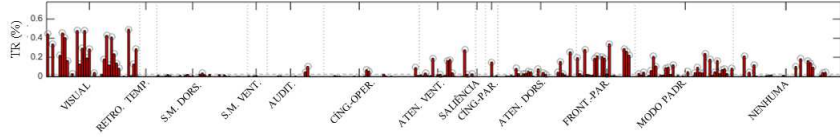
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OA [MEDIANA]

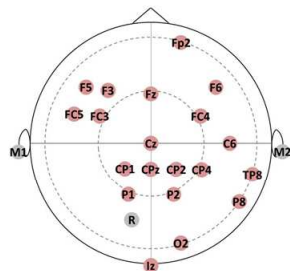


TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 20 CN, OA [MEDIANA]



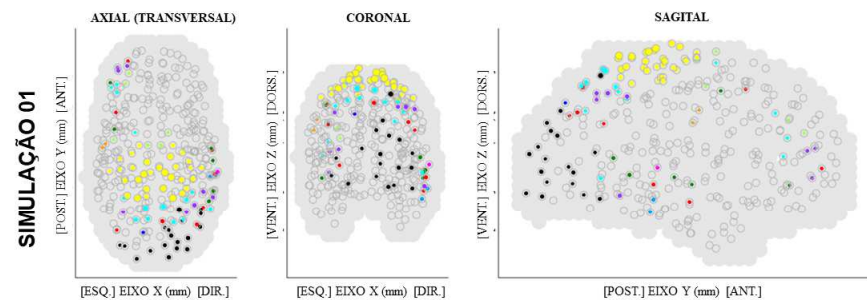
MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S1/\bar{x}} (64CN) = 0,426/0,396^*$
 $r_{S1/\bar{x}} (64CN) = 0,560/0,465^*$

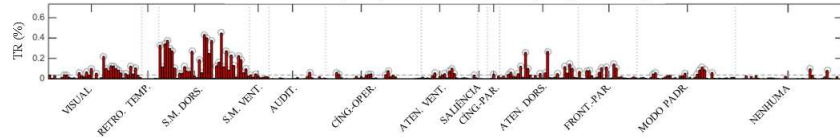


$J_{S1/\bar{x}} (20CN) = 0,396/0,349^{**}$
 $r_{S1/\bar{x}} (20CN) = 0,191/0,283^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



TENTATIVA 01, BD1, BANDA ALFA, 20 CN, OA [MEDIANA]



S1 = SIMULAÇÃO 1

\bar{x} = VALOR MÉDIO DAS SIMULAÇÕES 1 AO 5.

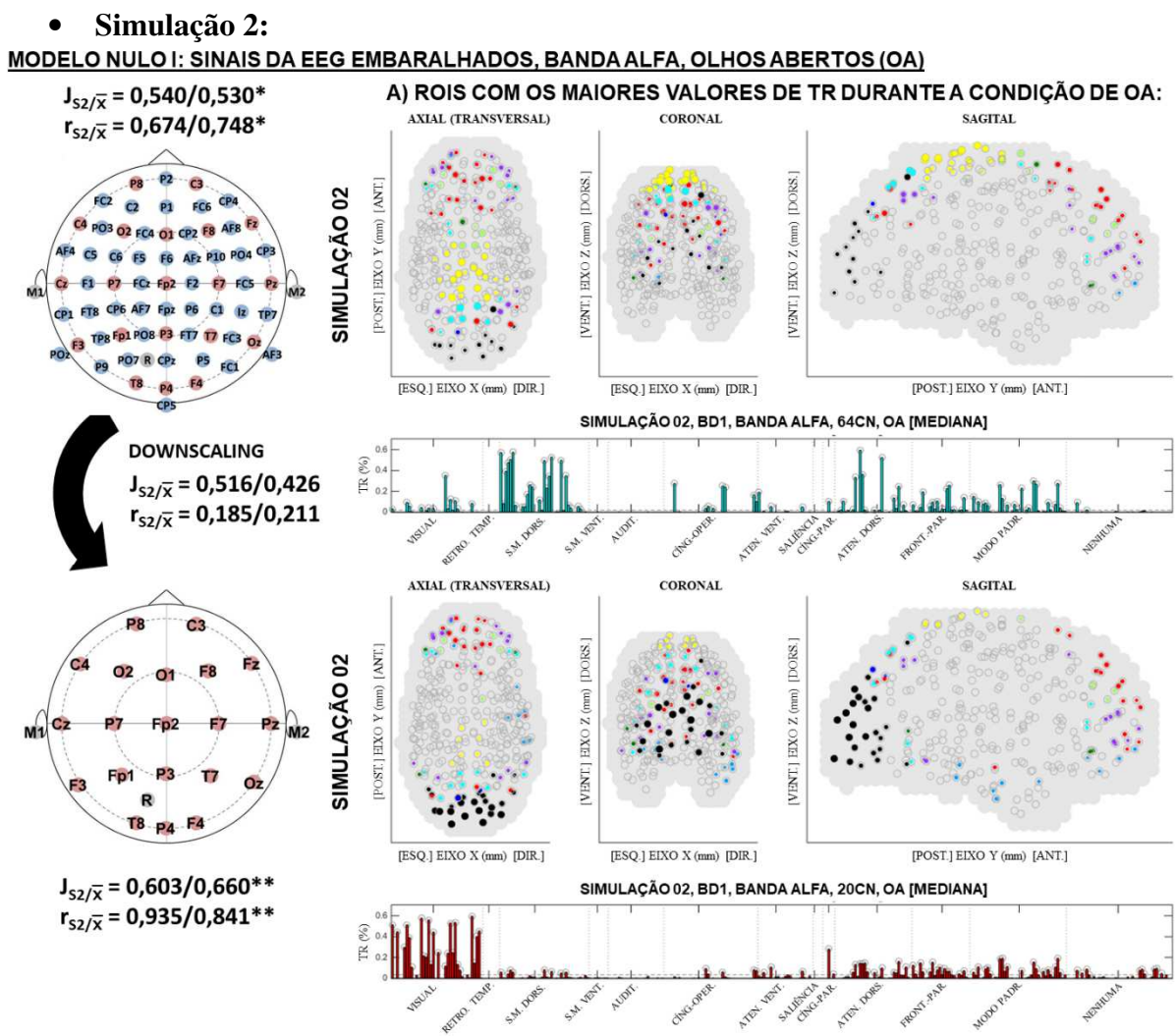
COMPARADO COM A MESMA CONDIÇÃO ESTIMADA ATRAVÉS DA MONTAGEM ORIGINAL COM 64 CANAIS (*) E COM 20 CANAIS (**)

■ VISUAL	■ SOMATO-MOTOR VENTRAL	■ ATENCIONAL VENTRAL	■ ATENCIONAL DORSAL	■ NENHUMA
■ RETROSPIENAL TEMPORAL	■ AUDITIVA	■ SALIÊNCIA	■ FRONTO-PARIETAL	
■ SOMATO-MOTOR DORSAL	■ CINGULO-OPERCULAR	■ CINGULO-PARIETAL	■ MODO PADRÃO	

Fonte: Elaborada pelo autor.

B5.1.3) “Modelo nulo 1” – simulações de 2 a 5

Figura Supl. 11 - Mapas com o padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR obtidos das análises do “modelo nulo 1” referente às simulações de 2 a 5, na condição de OA. Os mapas foram estimados a partir de uma montagem de 64 canais em que os sinais da EEG foram embaralhados (primeira linha) e da sua versão com número reduzido de eletrodos (segunda linha). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices “J” e “r” descritos entre a primeira e a segunda linha quantificam a similaridade das ROIs entre o mapa estimado com 64 canais e a montagem reduzida com 20 canais. Os valores impressos na parte superior do mapa da primeira linha e na parte inferior do mapa da segunda linha quantificam a similaridade entre os mapas apresentados estimados randomicamente e os respectivos mapas originais de 64 ou 20 canais. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5.

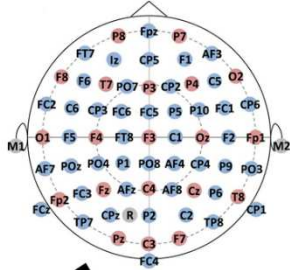


• **Simulação 3:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S3/\bar{X}} = 0,528/0,530^*$

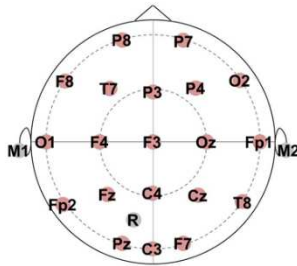
$r_{S3/\bar{X}} = 0,778/0,748^*$



DOWNSCALING

$J_{S3/\bar{X}} = 0,376/0,426$

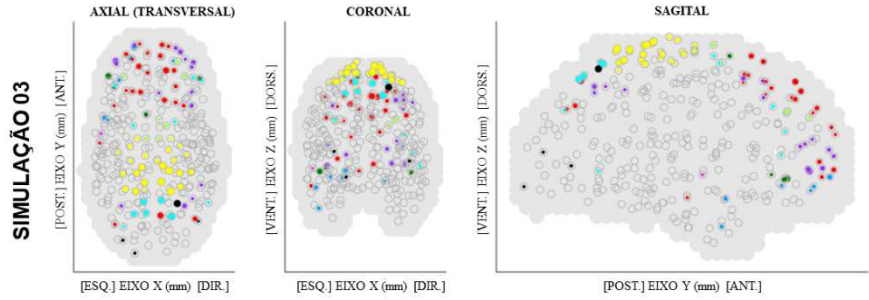
$r_{S3/\bar{X}} = 0,364/0,211$



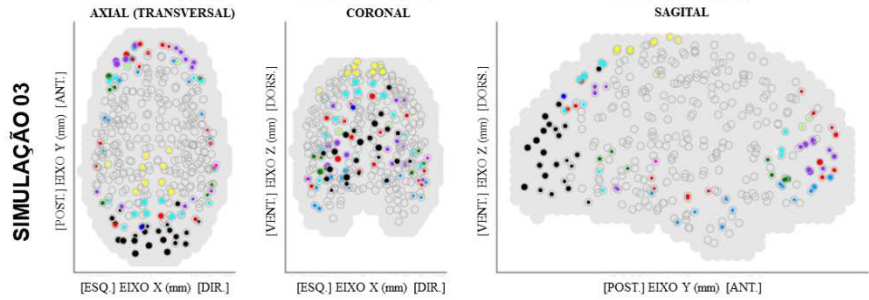
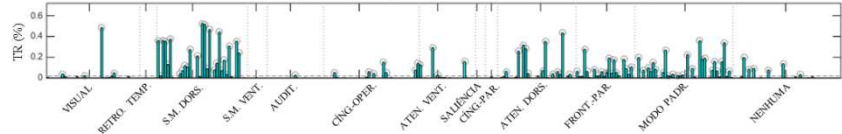
$J_{S3/\bar{X}} = 0,717/0,660^{**}$

$r_{S3/\bar{X}} = 0,814/0,841^{**}$

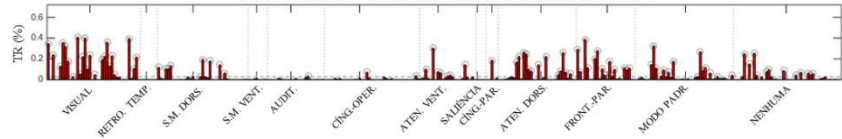
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



SIMULAÇÃO 03, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OA [MEDIANA]



SIMULAÇÃO 03, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OA [MEDIANA]

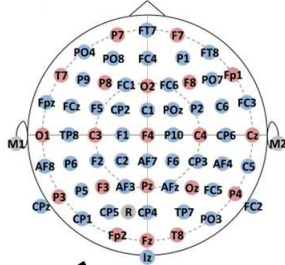


• **Simulação 4:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S4/\bar{X}} = 0,516/0,530^*$

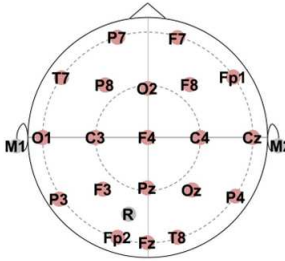
$r_{S4/\bar{X}} = 0,756/0,748^*$



DOWNSCALING

$J_{S4/\bar{X}} = 0,416/0,426$

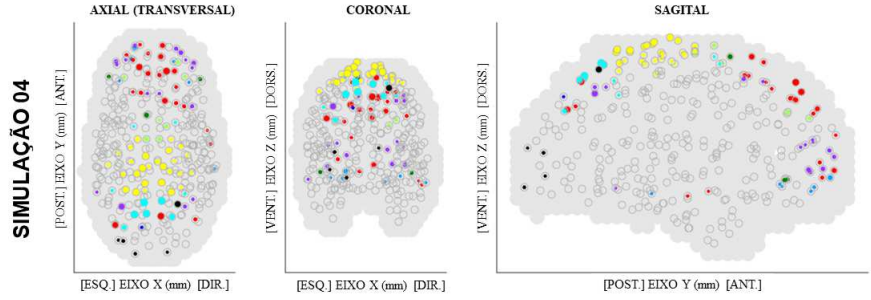
$r_{S4/\bar{X}} = 0,163/0,211$



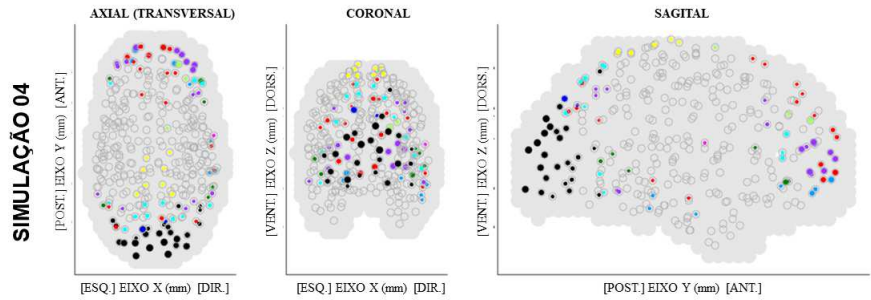
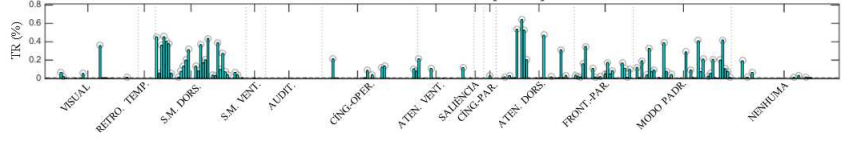
$J_{S4/\bar{X}} = 0,717/0,660^{**}$

$r_{S4/\bar{X}} = 0,856/0,841^{**}$

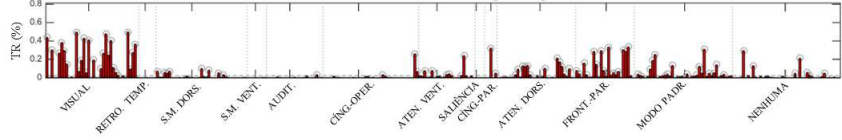
A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



SIMULAÇÃO 04, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OA [MEDIANA]



SIMULAÇÃO 04, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OA [MEDIANA]

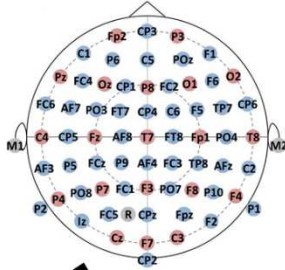


• **Simulação 5:**

MODELO NULO I: SINAIS DA EEG EMBARALHADOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

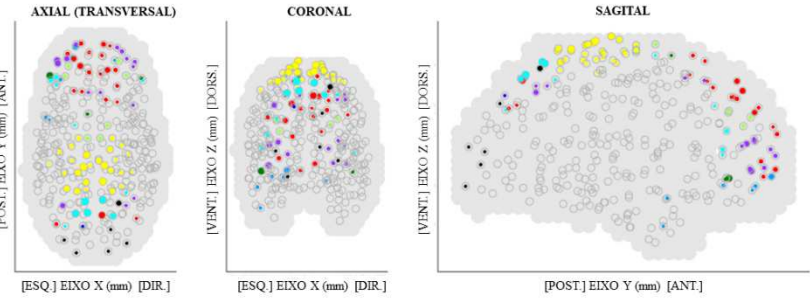
$J_{SS/\bar{X}} = 0,540/0,530^*$

$r_{SS/\bar{X}} = 0,785/0,748^*$

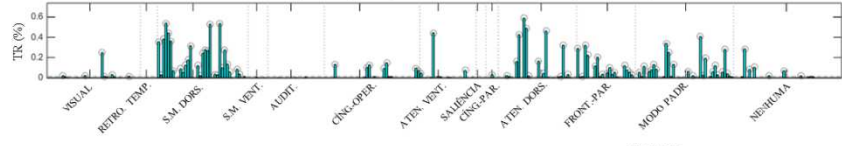


SIMULAÇÃO 05

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



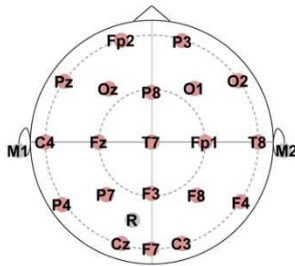
SIMULAÇÃO 05, BD1, BANDA ALFA, 64CN, OA [MEDIANA]



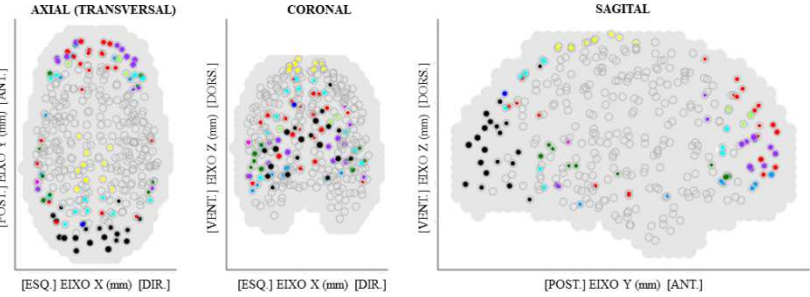
DOWNSCALING

$J_{SS/\bar{X}} = 0,448/0,426$

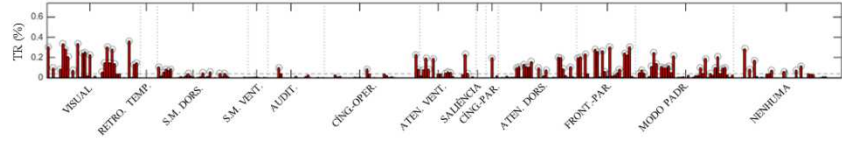
$r_{SS/\bar{X}} = 0,285/0,211$



SIMULAÇÃO 05



SIMULAÇÃO 05, BD1, BANDA ALFA, 20CN, OA [MEDIANA]



Nota: “S” = Simulação; \bar{x} = média; BD1 = Banco de Dados 1, CN = canais. Fonte: Elaborada pelo autor.

B5.1.4 “Modelo nulo 2” – simulações de 2 a 5

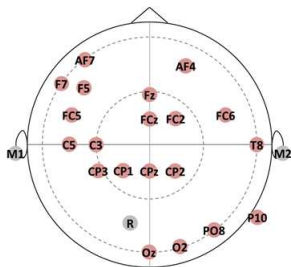
Figura Supl. 12 - Mapas com o padrão espaço-temporal das ROIs com os maiores valores de TR obtidos das análises do “modelo nulo 2” referente às simulações 2 a 5, na condição de OA. O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI. Os índices de Jaccard (J) e correlação de Pearson (r) quantificam a similaridade entre o mapa apresentado com a montagem selecionada randomicamente e os mapas originais com 64 canais (superior) e com 20 canais do downscaling (inferior), respectivamente. O valor apresentado à esquerda da barra representa o valor da simulação apresentada e o valor à direita descreve a média dos valores das simulações de 1 a 5.

• **Simulações 2:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S2/\bar{x}} (64CN) = 0,437/0,396^*$

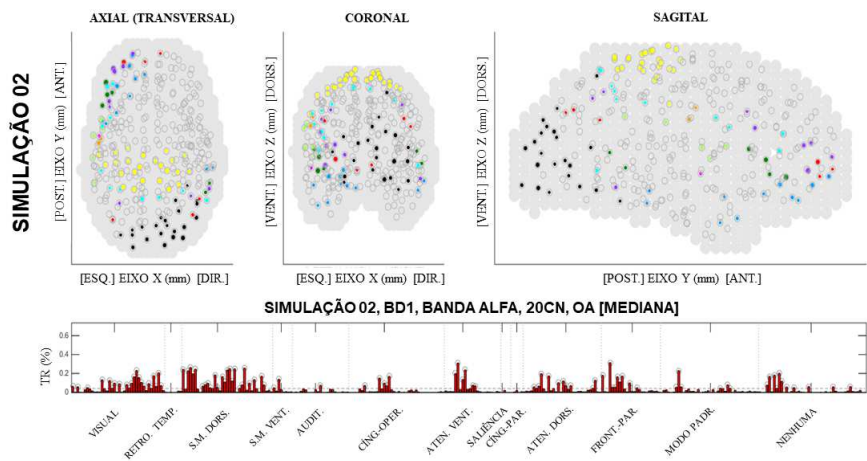
$r_{S2/\bar{x}} (64CN) = 0,533/0,465^*$



$J_{S2/\bar{x}} (20CN) = 0,386/0,349^{**}$

$r_{S2/\bar{x}} (20CN) = 0,350/0,283^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:

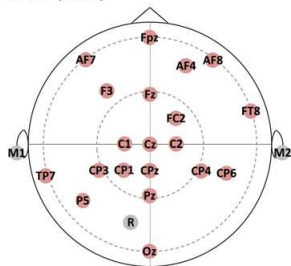


• **Simulação 3:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S3/\bar{x}} (64CN) = 0,366/0,396^*$

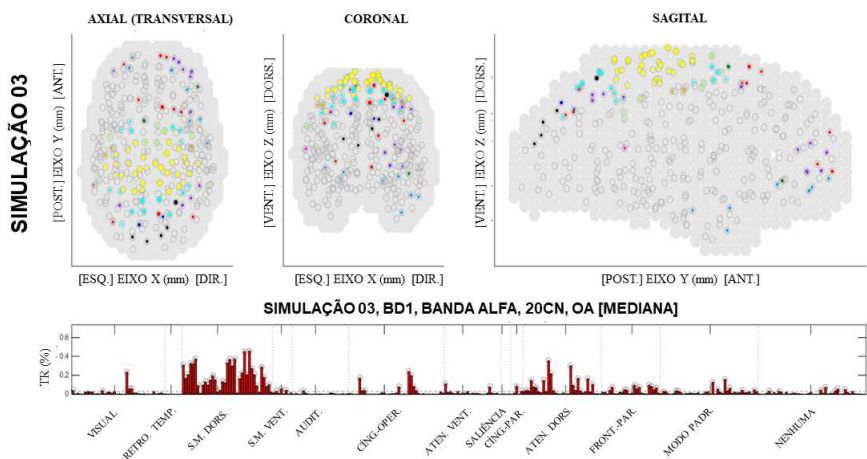
$r_{S3/\bar{x}} (64CN) = 0,545/0,465^*$



$J_{S3/\bar{x}} (20CN) = 0,260/0,349^{**}$

$r_{S3/\bar{x}} (20CN) = 0,040/0,283^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:

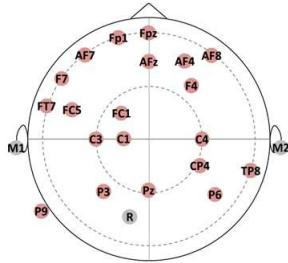


• **Simulação 4:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S4/\bar{x}} (64CN) = 0,396/0,396^*$

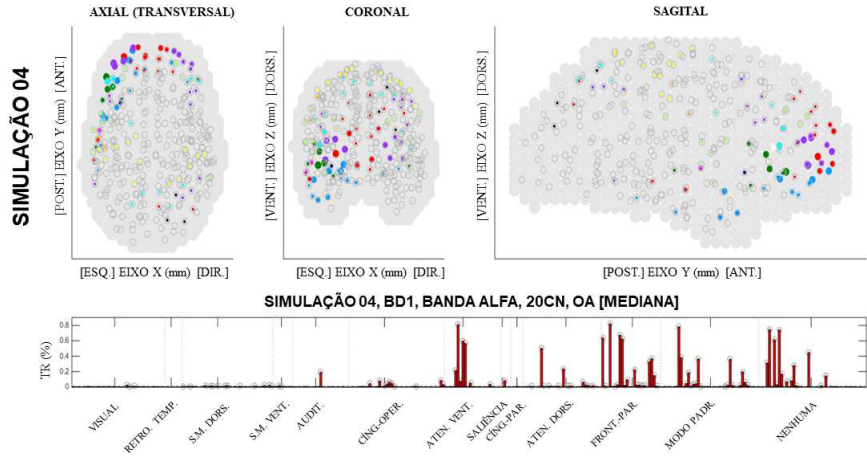
$r_{S4/\bar{x}} (64CN) = 0,376/0,465^*$



$J_{S4/\bar{x}} (20CN) = 0,276/0,349^{**}$

$r_{S4/\bar{x}} (20CN) = 0,091/0,283^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:

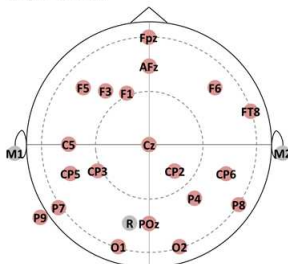


• **Simulação 5:**

MODELO NULO 2: ARRANJO COM 20 CANAIS ALEATÓRIOS, BANDA ALFA, OLHOS ABERTOS (OA)

$J_{S5/\bar{x}} (64CN) = 0,357/0,396^*$

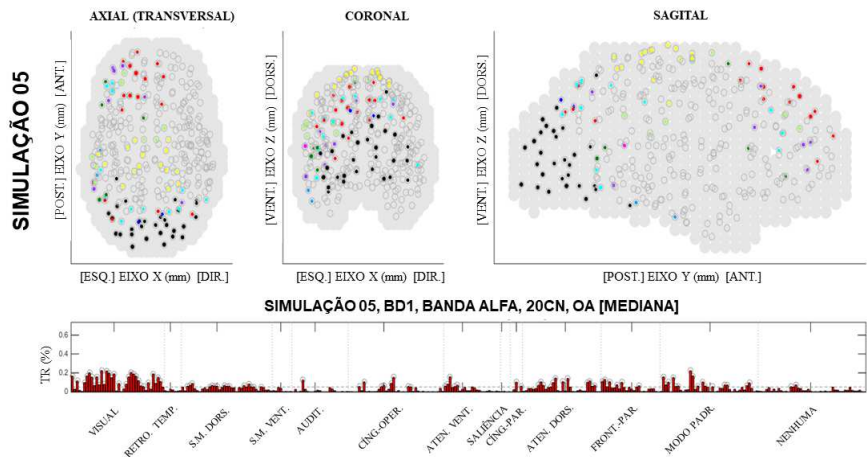
$r_{S5/\bar{x}} (64CN) = 0,308/0,465^*$



$J_{S5/\bar{x}} (20CN) = 0,426/0,349^{**}$

$r_{S5/\bar{x}} (20CN) = 0,740/0,283^{**}$

A) ROIS COM OS MAIORES VALORES DE TR DURANTE A CONDIÇÃO DE OA:



Nota: “S” = Simulação; \bar{x} = média; BD1 = Banco de Dados 1, CN = canais. Fonte: Elaborada pelo autor.

Quadro Supl. 2 – Índices de similaridade de Jaccard (J) e Correlação de Pearson (r) entre os mapas obtidos com as simulações randômicas e com a montagem original, na condição de OA. Índices de similaridade (A) entre os mapas obtidos com as montagens de 64 canais estimadas com organização original e com organização aleatória (“modelo nulo 1”); (B) entre os mapas com as montagens de 20 canais (downscaling) estimadas com organização original e com organização aleatória; (C) entre os mapas estimados com 64 canais e a versão reduzida de 20 canais (downscaling) quando ambos foram estimados a partir de uma organização aleatória. Os índices também foram calculados entre o mapa estimado com 20 eletrodos selecionados aleatoriamente (“modelo nulo2”) e os mapas estimados com 64 canais (D) e a versão reduzida com 20 canais (E).

(A)

ORIGINAL x RAND. (MODELO NULO 1) [64 CANAIS]

OLHOS ABERTOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x Rand1	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND1 ALFA 64CN OA	0.528	0.749	1.84E-59
Orig. x Rand2	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND2 ALFA 64CN OA	0.540	0.674	3.60E-44
Orig. x Rand3	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND3 ALFA 64CN OA	0.528	0.778	7.00E-67
Orig. x Rand4	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND4 ALFA 64CN OA	0.516	0.756	4.27E-61
Orig. x Rand5	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND5 ALFA 64CN OA	0.540	0.785	5.57E-69
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 64CN EO	0.530	0.748	[]

(B)

ORIGINAL x RAND. (MODELO NULO 1) [20 CANAIS]

OLHOS ABERTOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x Rand1	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND1 ALFA 20CN OA	0.603	0.854	1.76E-93
Orig. x Rand2	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND2 ALFA 20CN OA	0.603	0.935	1.06E-146
Orig. x Rand3	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND3 ALFA 20CN OA	0.717	0.814	4.10E-78
Orig. x Rand4	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND4 ALFA 20CN OA	0.717	0.856	3.30E-94
Orig. x Rand5	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND5 ALFA 20CN OA	0.658	0.746	1.01E-58
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 20CN OA	0.660	0.841	[]

(C)

DOWNSCALING

OLHOS ABERTOS	COND1	X	COND2	J	r	p
RAND1 (64CN x 20CN)	BD1 RAND1 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND1 ALFA 20CN OA	0.376	0.061	0.27502
RAND2 (64CN x 20CN)	BD1 RAND2 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND2 ALFA 20CN OA	0.516	0.185	0.000835
RAND3 (64CN x 20CN)	BD1 RAND3 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND3 ALFA 20CN OA	0.376	0.364	1.32E-11
RAND4 (64CN x 20CN)	BD1 RAND4 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND4 ALFA 20CN OA	0.416	0.163	0.003351
RAND5 (64CN x 20CN)	BD1 RAND5 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND5 ALFA 20CN OA	0.448	0.285	1.87E-07
MÉDIA (64CN x 20CN)	BD1 RAND 1-5 ALFA 64CN OA	X	BD1 RAND 1-5 ALFA 20CN OA	0.426	0.211	[]

(D)

ORIGINAL [64 CANAIS] x RAND. (MODELO NULO 2) [20 CANAIS]

OLHOS ABERTOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x SRand1	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS1 ALFA 20CN OA	0.426	0.560	3.44E-28
Orig. x SRand2	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS2 ALFA 20CN OA	0.437	0.533	3.40E-25
Orig. x SRand3	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS3 ALFA 20CN OA	0.366	0.545	1.97E-26
Orig. x SRand4	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS4 ALFA 20CN OA	0.396	0.376	2.50E-12
Orig. x SRand5	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS5 ALFA 20CN OA	0.357	0.308	1.45E-08
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 RS1-5 ALFA 20CN EO	0.396	0.465	[]

(E)

ORIGINAL "DOWNSCALING" [20 CANAIS] x RAND. (MODELO NULO 2) [20 CANAIS]

OLHOS ABERTOS	COND1	X	COND2	J	r	p
Orig. x SRand1	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS1 ALFA 20CN OA	0.396	0.191	5.66E-04
Orig. x SRand2	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS2 ALFA 20CN OA	0.386	0.350	8.97E-11
Orig. x SRand3	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS3 ALFA 20CN OA	0.260	0.040	4.70E-01
Orig. x SRand4	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS4 ALFA 20CN OA	0.276	0.091	1.00E-01
Orig. x SRand5	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS5 ALFA 20CN OA	0.426	0.740	1.84E-57
MÉDIA	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	X	BD1 RS1-5 ALFA 20CN OA	0.349	0.283	[]

Fonte: Elaborado pelo autor.

B6) ANÁLISE NAS OUTRAS BANDAS DE FREQUÊNCIA

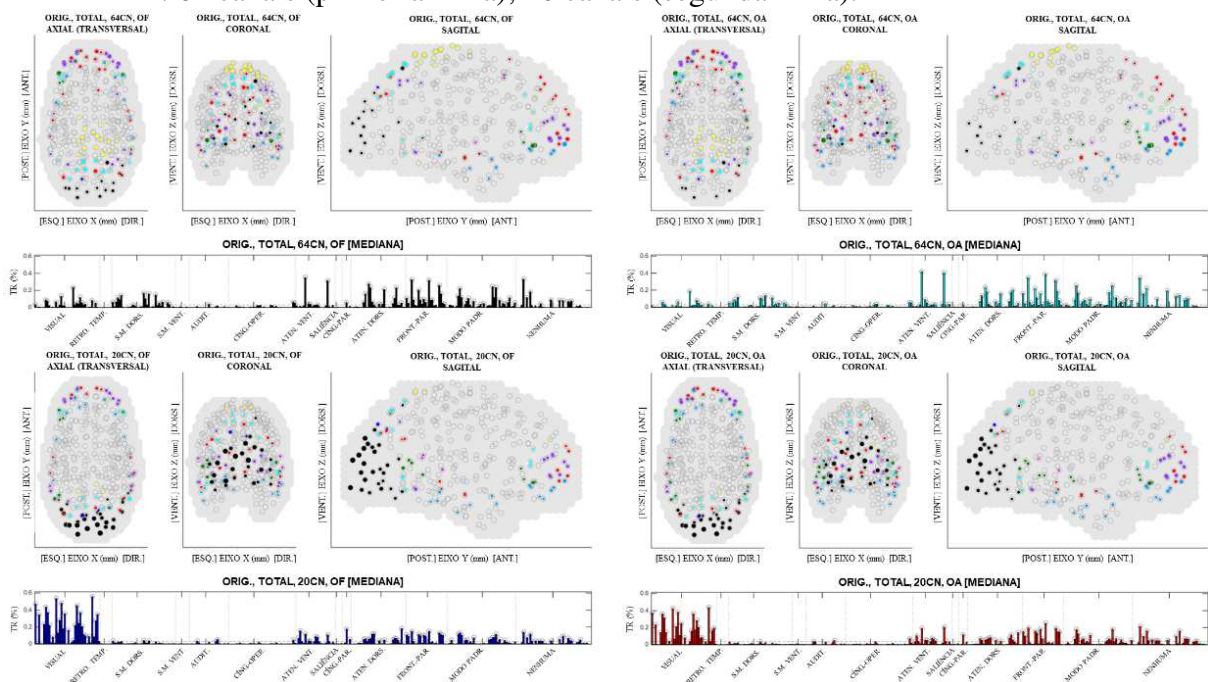
B6.1) Análise espaço-temporal: comparação entre o número de eletrodos

Uma análise quantitativa indica que a redução do número de eletrodos, de 64 para 20 canais, mantém mapas topográficos compatíveis entre as diferentes montagens quando estimadas em outras bandas de frequência além da banda alfa (Figura Supl. 13). Esta observação é suportada pelos valores do índice de similaridade de Jaccard (Quadro Supl. 3). Os menores índices foram observados na banda gama na condição de OF e na banda “total” na condição de OA. Por outro lado, os índices mais altos foram observados na banda alfa em ambas as condições dos olhos.

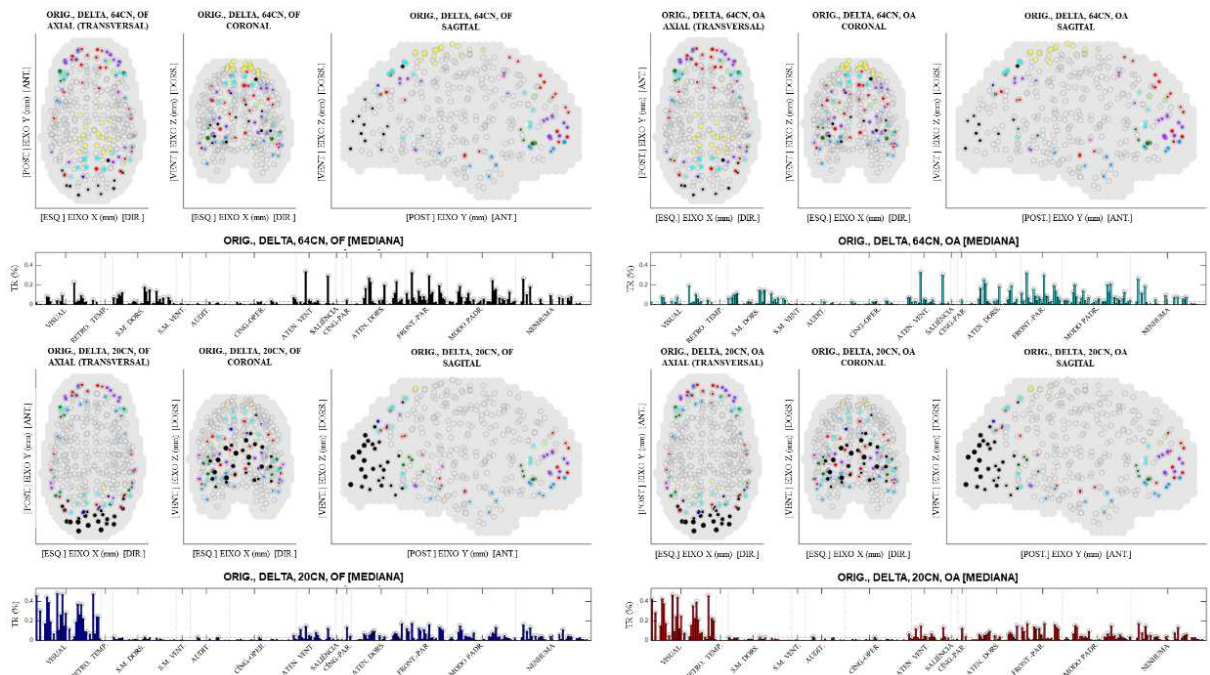
Figura Supl. 13 – Mapas com os padrões espaço-temporais das ROIs com os maiores valores de TR durante a condição de OF (esquerda) e OA (direita), quando estimados a partir de uma montagem de 64 canais (linha superior, BD1 64CN) e da versão reduzida com 20 canais (*downscaling*, linha inferior, BD1, 20CN), nas bandas de frequência total (A), delta (B), teta (C), beta (D) e gama (E). O diâmetro dos círculos representa a intensidade dos valores de TR e as cores informam a RSN a qual o ROI pertence. O gráfico de barras abaixo dos mapas apresenta o valor mediano dos valores TR de cada ROI.

a) Banda total (0,5 – 50 Hz)

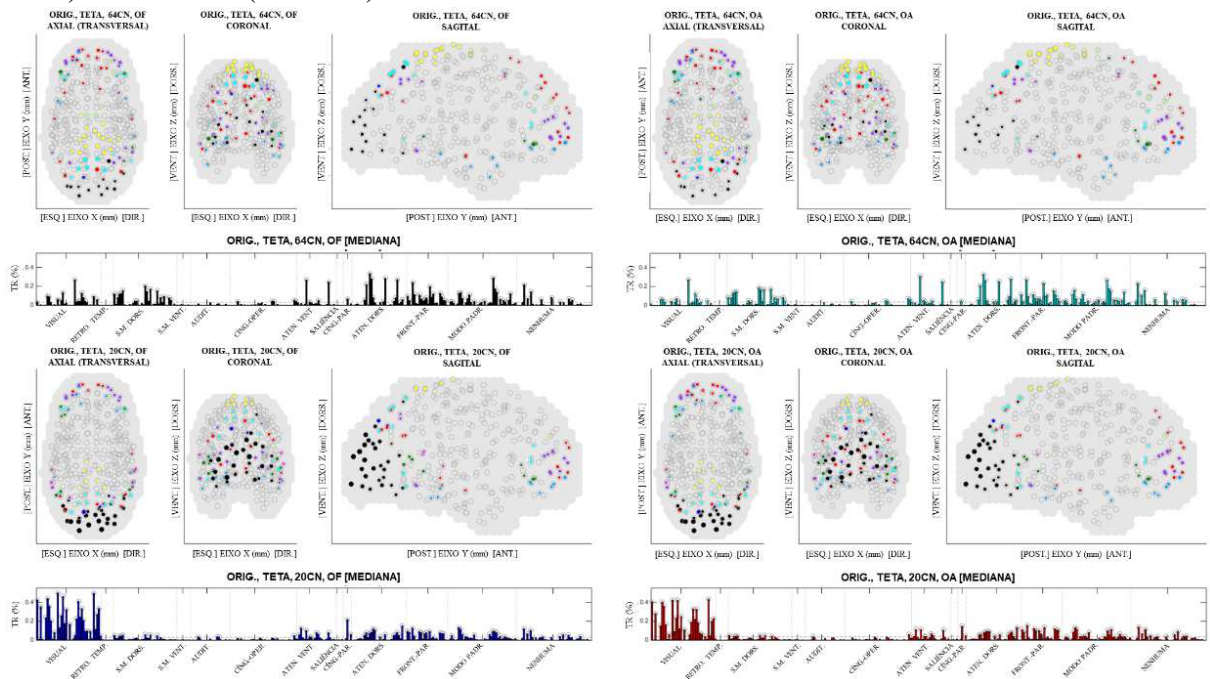
- BD1: 64 canais (primeira linha); 20 canais (segunda linha).



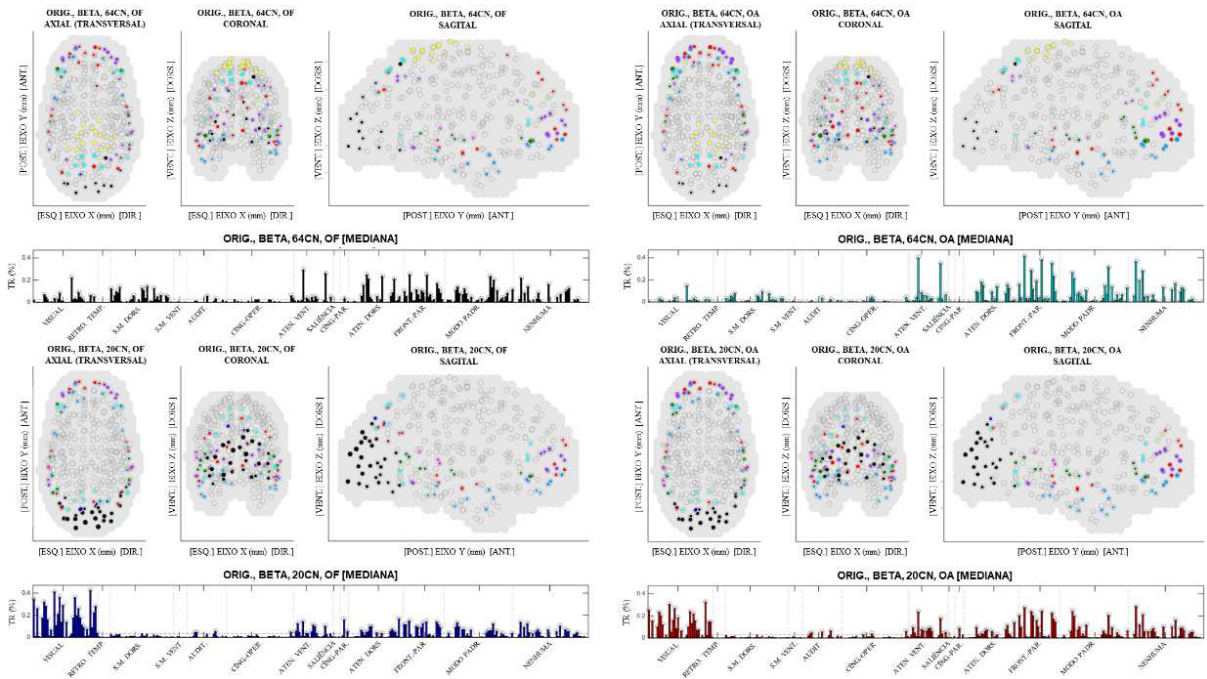
b) Banda delta (1,5 - 4 Hz):



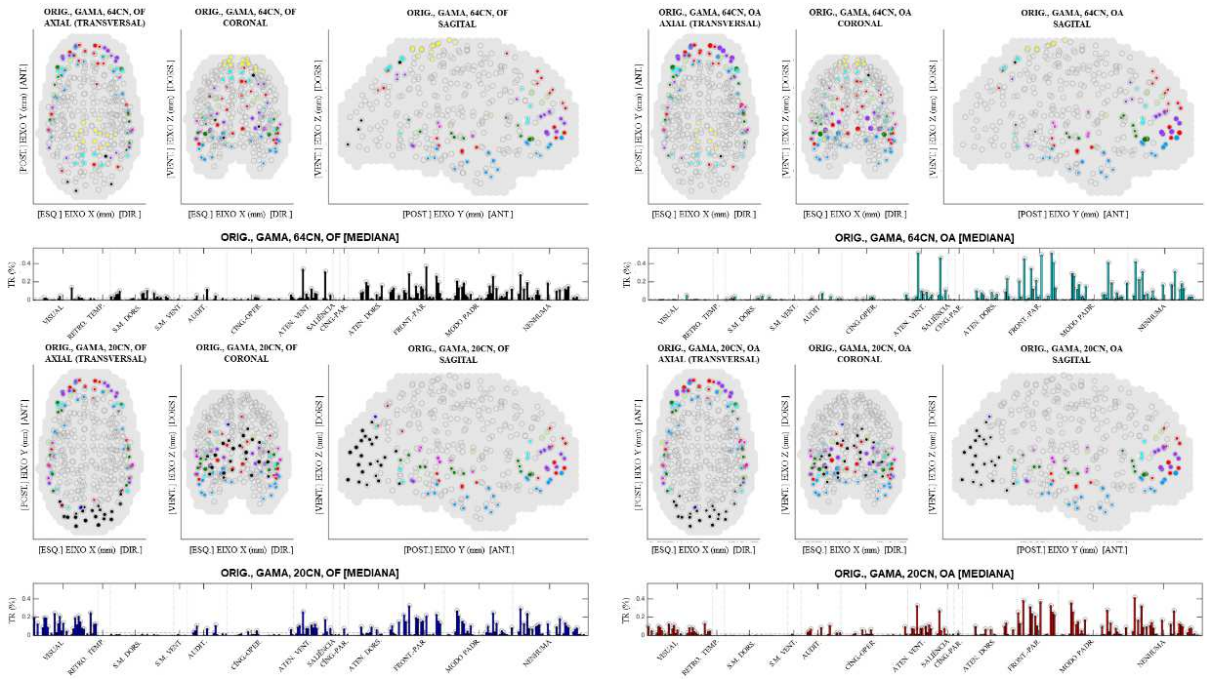
c) Banda teta (4 - 8 Hz):



d) Banda beta (13 – 30 Hz):



e) Banda gama (30 – 45 Hz):



 VISUAL	 SOMATO-MOTOR VENTRAL	 ATENCIONAL VENTRAL	 ATENCIONAL DORSAL	 NENHUMA
 RETROSPLENIAL TEMPORAL	 AUDITIVA	 SALIÊNCIA	 FRONTO-PARIETAL	
 SOMATO-MOTOR DORSAL	 CÍNGULO-OPERCULAR	 CÍNGULO-PARIETAL	 MODO PADRÃO	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro Supl. 3 – Índices de similaridade de Jaccard (J) e Correlação de Pearson (r) dos mapas estimados com 64 e 20 canais (*downscaling*) durante as condições de OF (A) e AO (B), em cada banda de frequência.

(A)

CONDIÇÃO A		CONDIÇÃO B	J	r	p
BD1 ORIG TOTAL 64CN OF	X	BD1 ORIG TOTAL 20CN OF	0,552	0,331	<0,01
BD1 ORIG DELTA 64CN OF	X	BD1 ORIG DELTA 20CN OF	0,516	0,336	<0,01
BD1 ORIG TETA 64CN OF	X	BD1 ORIG TETA 20CN OF	0,516	0,330	<0,01
BD1 ORIG ALFA 64CN OF	X	BD1 ORIG ALFA 20CN OF	0,590	0,573	<0,01
BD1 ORIG BETA 64CN OF	X	BD1 ORIG BETA 20CN OF	0,528	0,343	<0,01
BD1 ORIG GAMA 64CN OF	X	BD1 ORIG GAMA 20CN OF	0,481	0,687	<0,01

(B)

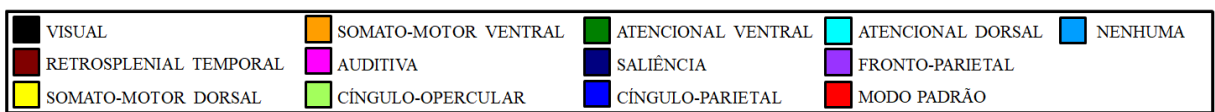
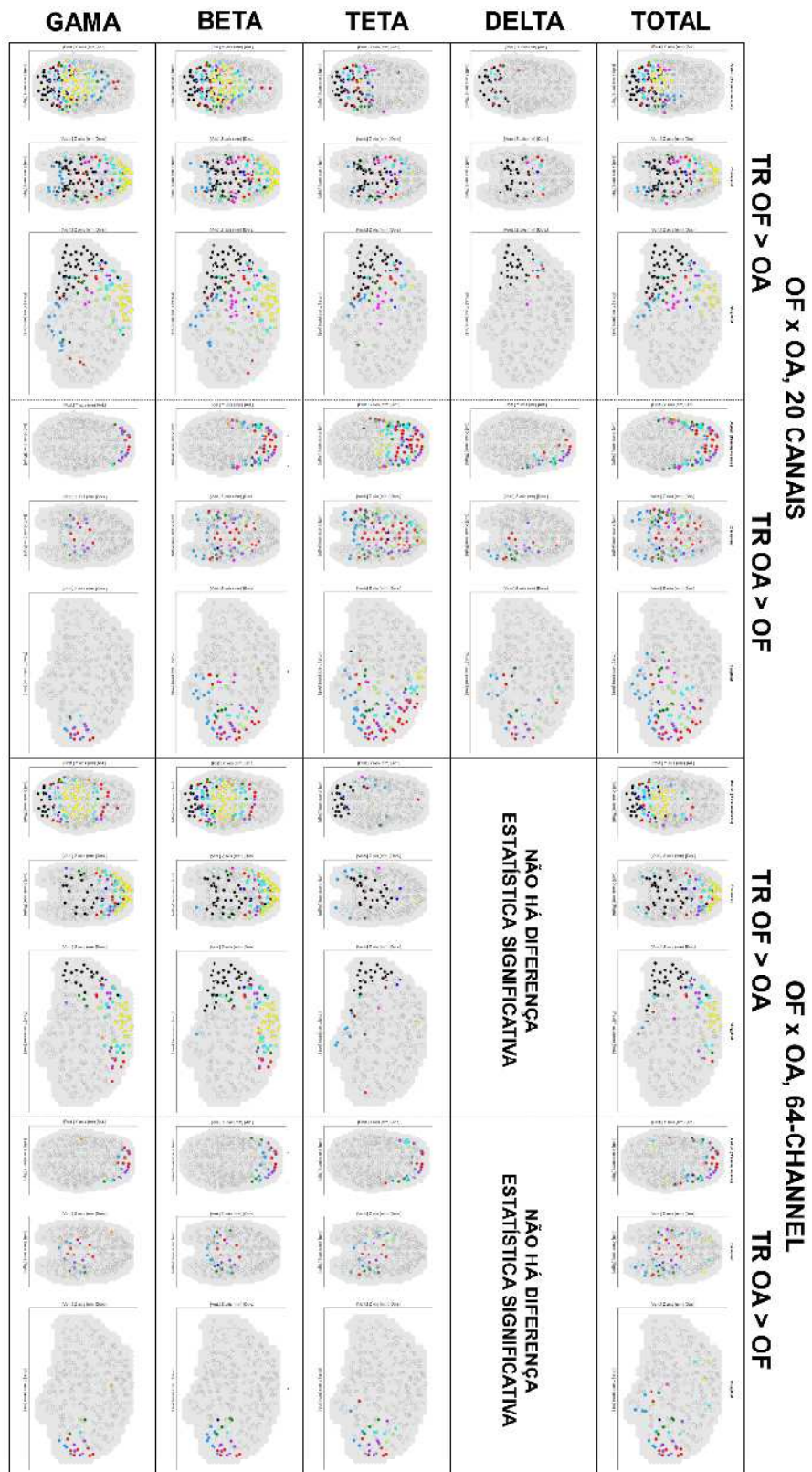
CONDIÇÃO A		CONDIÇÃO B	J	r	p
BD1 ORIG TOTAL 64CN OA	X	BD1 ORIG TOTAL 20CN OA	0,481	0,475	<0,01
BD1 ORIG DELTA 64CN OA	X	BD1 ORIG DELTA 20CN OA	0,504	0,369	<0,01
BD1 ORIG TETA 64CN OA	X	BD1 ORIG TETA 20CN OA	0,540	0,335	<0,01
BD1 ORIG ALFA 64CN OA	X	BD1 ORIG ALFA 20CN OA	0,577	0,366	<0,01
BD1 ORIG BETA 64CN OA	X	BD1 ORIG BETA 20CN OA	0,540	0,660	<0,01
BD1 ORIG GAMA 64CN OA	X	BD1 ORIG GAMA 20CN OA	0,528	0,907	<0,01

Nota: BD1 = banco de dados 1; ORIG = organização funcional original da EEG; CN = canais; OF = olhos fechados; OA = olhos abertos. Fonte: Elaborado pelo autor.

B6.2) Comparação entre as condições de OF e AO nos dados originais

A Figura Supl. 14 mostra o efeito funcional promovido pela manipulação da condição de OF e OA em cada banda de frequência (com exceção da banda alfa que está apresentada no material principal). Quando os mapas são estimados a partir da montagem de 64 canais, o efeito é observado nas bandas total (0,5 – 50 Hz), teta (4 – 8 Hz), beta (13 – 30 Hz) e gama (30 – 45 Hz). Nos mapas da banda total, as regiões posteriores mostram maiores valores de TR na condição de OF do que na condição de OA, enquanto que as regiões anteriores mostram maior atividade na condição de OA. O padrão é mantido quando o mapa foi estimado com a versão reduzida com 20 canais (*downscaling*). Há uma concentração maior de ROIs posteriores durante a condição de OF e de ROIs anteriores na condição de OA. Com esta montagem, a banda delta não é influenciada pela manipulação das condições dos olhos.

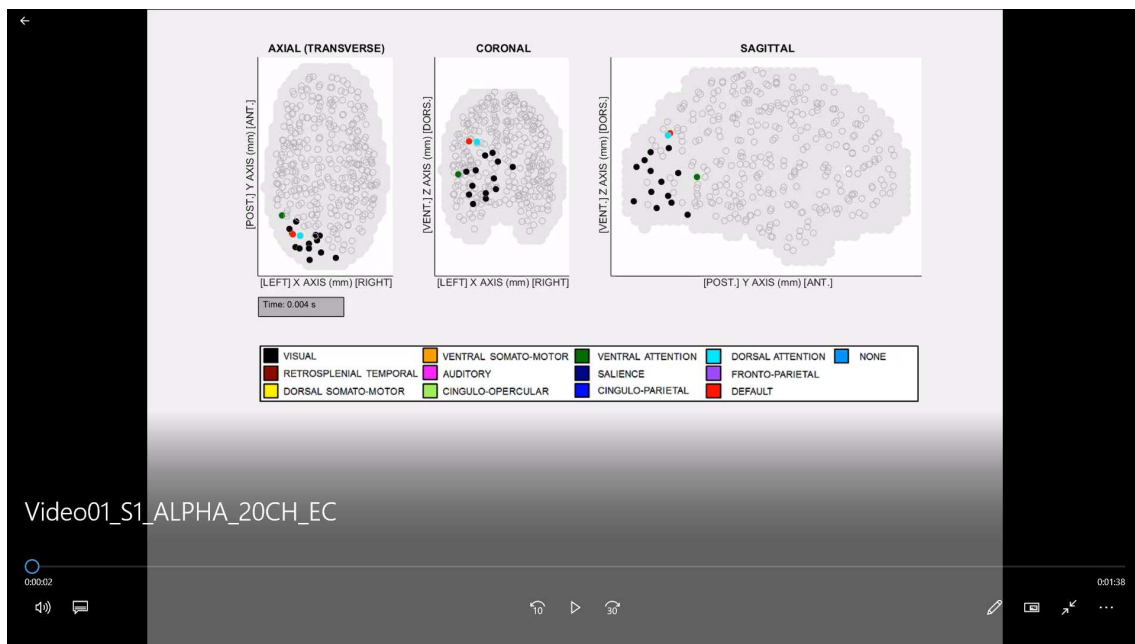
Figura Supl. 14 – Efeito da manipulação das condições de OF e OA sobre os valores de TR de ROIs pertencentes às RSN estimadas com 64 canais (coluna da direita, BD1 64CN) e com a versão reduzida de 20 canais (coluna da esquerda, *downscaling*, BD1 20CN), em cada banda de frequência. Testes de Wilcoxon pareados foram aplicados para comparar os valores de TR de cada ROI e o método False Discovery Rate (FDR = 0,1) foi utilizado para a correção de múltiplas comparações. Em cada coluna, os mapas da esquerda apresentam as ROIs com maiores valores de TR na condição de OF do que com OA, e os mapas da direita apresentam as ROIs com maiores valores de TR na condição de OA. Todos os círculos apresentam o mesmo diâmetro e as cores representam a RSN a qual cada ROI pertence. A distribuição espacial das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal.



Fonte: Elaborado pelo autor.

B7) VÍDEO:

Vídeo Suplementar 1 – Dinâmica espaço-temporal das ROIs obtidas pelo método eLORETA e *point-process*. Este vídeo mostra 4 segundos de atividade durante o estado de repouso de 1 participante selecionado arbitrariamente durante a condição de OF quando estimadas com uma montagem de 20 canais na banda alfa. Todos os círculos possuem o mesmo diâmetro e as cores representam a RSN a qual a ROI pertence. A distribuição espaço-temporal das ROIs está apresentada nos planos sagital, coronal e transversal. O vídeo pode ser acessado pelo link: <https://youtu.be/-13S3Bt82Yc>.



Fonte: Elaborado pelo autor.

APÊNDICE C – Material suplementar do Estudo II

POTÊNCIA MÉDIA ABSOLUTA DA EEG NA BANDA ALFA (PM α)

Tabela Suplementar 3 – ANOVA de medidas repetidas para a PM α (A) e os testes *posthoc* para as interações que apresentaram diferença estatisticamente significativa (B).

A) ANOVA de medidas repetidas:

Efeito	PM α			Sign.
	F	η_p^2	p	
Protocolos (P)	4,020	0,175	0,060	
Iluminação (I)	8,800	0,317	0,008	*
Condição dos Olhos (O)	43,190	0,694	0,000	*
P x I	0,090	0,005	0,762	
P x O	6,070	0,242	0,023	*
I x O	25,570	0,574	0,000	*
P x I x O	0,030	0,002	0,857	

B) Teste de *Posthoc*: Newman-Keuls

Interação: “Iluminação x Condição dos Olhos”.

Efeito	p	Sign.
OFE x OAE	0,101	
OFC x OAC	0,000	*
OFE x OFC	0,168	
OAE x OAC	0,000	*

Interação: “Protocolos x Condição dos Olhos”.

Efeito	p	Sign.
P1OF x P1OA	0,000	*
P2OF x P2OA	0,000	*
P1OF x P2OF	0,012	*
P1OA x P2OA	0,486	

Nota: “*” $p \leq 0,05$; OF = Olhos Fechados; OA = Olhos Abertos; E = Escuro; C = Claro; P1 = Protocolo 1; P2 = Protocolo 2. Fonte: Elaborada pelo autor.

LIMIARES: VALORES MÉDIOS

Tabela Supl. 4 – ANOVA de medidas repetidas para os valores médios dos limiares (A) e os testes *posthoc* para as interações que apresentaram diferença estatisticamente significativa (B).

A) ANOVA de medidas repetidas:

Efeito	Valores Médios dos Limiares			Sign.
	F	η_p^2	P	
Protocolo (P)	0,861	0,043	0,365	
Iluminação (I)	2,325	0,109	0,144	
Condição dos Olhos (O)	16,416	0,464	0,001	*
P x I	0,660	0,034	0,427	
P x O	5,714	0,231	0,027	*
I x O	17,967	0,486	0,000	*
P x I x O	0,026	0,001	0,873	

B) Teste de *Posthoc*: Newman-Keuls

Interação: “Iluminação x Condição dos Olhos”.

Efeito	p	Sign.
OFE x OAE	0,079	
OFC x OAC	0,000	*
OFE x OFC	0,069	
OAE x OAC	0,001	*

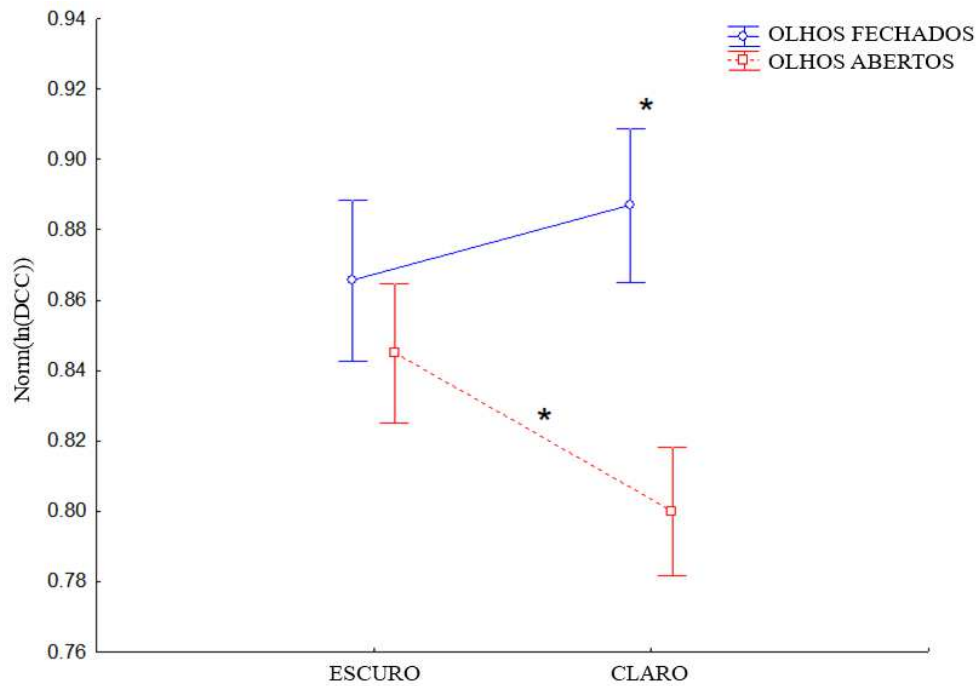
Interação: “Protocolos x Condição dos Olhos”.

Efeito	p	Sign.
P1OF x P1OA	0,000	*
P2OF x P2OA	0,000	*
P1OF x P2OF	0,003	*
P1OA x P2OA	0,908	

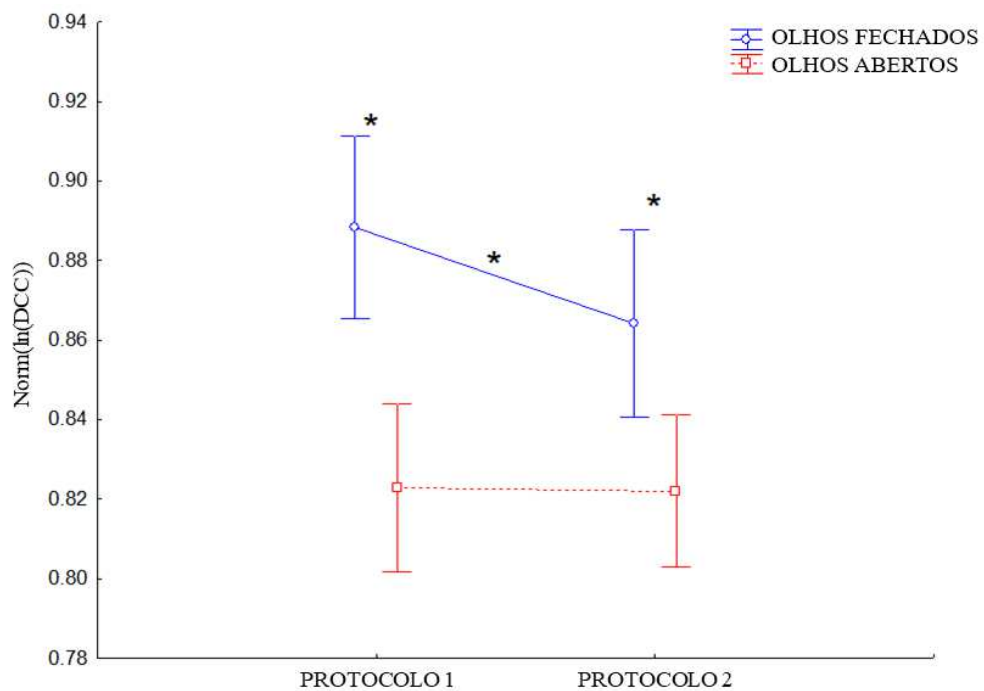
Nota: “*” $p \leq 0,05$; OF = Olhos Fechados; OA = Olhos Abertos; E = Escuro; C = Claro; P1 = Protocolo 1; P2 = Protocolo 2. Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura Supl. 15 – Valores médios dos limiares entre as condições. (A) Interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 17,967$; $\eta^2 = 0,486$; $p < 0,01$). (B) Interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” ($F(1,19) = 5,714$; $\eta^2 = 0,231$; $p = 0,027$). Os valores estão apresentados como média e erro padrão da média.

(A)



(B)



Nota: “*” $p \leq 0,05$; DCC = Densidade de Corrente Cortical; Norm = Normalizada; ln = log natural. Fonte: Elaborada pelo autor.

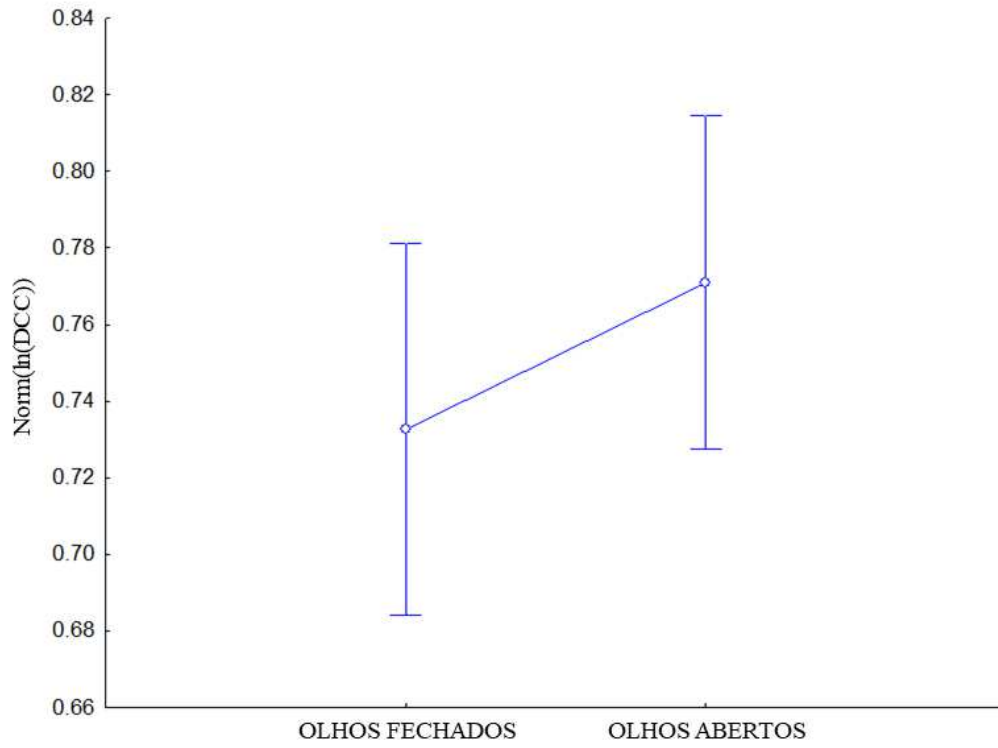
LIMIARES: DISPERSÃO (DESVIO PADRÃO)**Tabela Supl. 5** - ANOVA de medidas repetidas para a dispersão dos limiares.

Efeito	Dispersão dos Limiares			Sign.
	F	η_p^2	p	
Protocolo (P)	8,319	0,305	0,010	*
Iluminação (I)	0,164	0,009	0,690	
Condição dos Olhos (O)	7,501	0,283	0,013	*
P x I	0,131	0,007	0,721	
P x O	0,970	0,049	0,337	
I x O	1,711	0,083	0,207	
P x I x O	1,639	0,079	0,216	

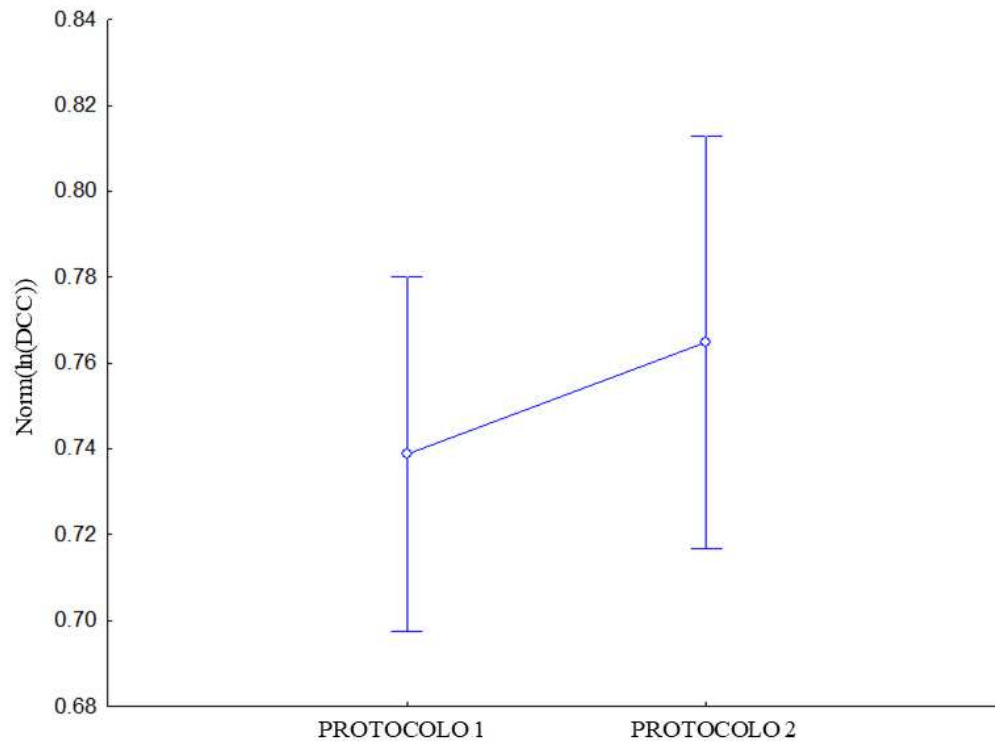
Nota: “*” p \leq 0,05. Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura Supl. 16 – Dispersão (desvio padrão) dos valores dos limiares entre as condições.

(A)



(B)



Fonte: Elaborada pelo autor.

COMPARAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES: INTERAÇÃO “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”:

Tabela Supl. 6 – Índices de similaridade de Jaccard (J) e correlação de Pearson (r) entre as condições na interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS” para os mapas da banda alfa.

<u>CONDIÇÃO</u>	<u>J</u>	<u>r</u>	<u>r (p)</u>
OFC x OFE	0,921	0,993	< 0,01
OAC x OAE	0,717	0,956	< 0,01
OFE x OAE	0,848	0,987	< 0,01
OFC x OAC	0,644	0,950	< 0,01

FONTE: Elaborada pelo autor.

Tabela Supl. 7 – Número de ROIs (absoluto e relativo ao total de ROIs da rede) de acordo com a RSN a qual eles pertencem, em cada condição.

Redes	nROIs	OFC	OFE	OAC	OAE
Visual	38	35 (92.1%)	34 (89.5%)	28 (73.7%)	35 (92.1%)
Retrosplenial temporal	7	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0 (0%)	3 (42.9%)
Somato-motor dorsal	37	17 (45.9%)	18 (48.6%)	18 (48.6%)	19 (51.4%)
Somato-motor ventral	8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Auditiva	23	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)	4 (17.4%)
Cíngulo-opercular	39	0 (0%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	0 (0%)
Atencional ventral	23	5 (21.7%)	6 (26.1%)	5 (21.7%)	5 (21.7%)
Saliência	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cíngulo-parietal	5	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)
Atencional dorsal	32	13 (40.6%)	13 (40.6%)	11 (34.4%)	12 (37.5%)
Fronto-parietal	24	5 (20.8%)	5 (20.8%)	11 (45.8%)	6 (25%)
Modo padrão	40	8 (20%)	8 (20%)	9 (22.5%)	8 (20%)
Nenhuma	44	4 (9.1%)	2 (4.5%)	5 (11.4%)	2 (4.5%)

Nota: nROIs = número total de ROIs na rede; OFC = Olhos Fechados no Claro; OFE = Olhos Fechados no Escuro; OAC = Olhos Abertos no Claro; OAE = Olhos Aberto no Escuro. Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela Supl. 8 – Comparação entre as condições da interação “ILUMINAÇÃO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”, na banda alfa. Número de ROIs (absoluto e relativo ao número total de ROIs na rede) com diferença estatisticamente significativa em cada condição.

A. OFE x OAE:

REDE	nROIs	OFE>OAE	OAE>OFE	Ñ SIGN.
Visual	38	3 (7.9%)	0 (0.0%)	35 (92.1%)
Retrosplénial temporal	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Somato-motor dorsal	37	10 (27.0%)	0 (0.0%)	27 (73.0%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100.0%)
Cíngulo-opercular	39	1 (2.6%)	3 (7.7%)	35 (89.7%)
Atencional ventral	23	0 (0.0%)	4 (17.4%)	19 (82.6%)
Saliência	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
Cíngulo-parietal	5	3 (60.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)
Atencional dorsal	32	9 (28.1%)	9 (28.1%)	14 (43.8%)
Fronto-parietal	24	3 (12.5%)	13 (54.2%)	8 (33.3%)
Modo padrão	40	3 (7.5%)	9 (22.5%)	28 (70.0%)
Nenhuma	44	0 (0.0%)	6 (13.6%)	38 (86.4%)

B. OFC x OAC:

REDE	nROIs	OFC>OAC	OAC>OFC	Ñ SIGN.
Visual	38	35 (92.1%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)
Retrosplénial temporal	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Somato-motor dorsal	37	2 (5.4%)	22 (59.5%)	13 (35.1%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)
Cíngulo-opercular	39	1 (2.6%)	36 (92.3%)	2 (5.1%)
Atencional ventral	23	2 (8.7%)	14 (60.9%)	7 (30.4%)
Saliência	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)
Cíngulo-parietal	5	3 (60.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)
Atencional dorsal	32	3 (9.4%)	19 (59.4%)	10 (31.3%)
Fronto-parietal	24	0 (0.0%)	19 (79.2%)	5 (20.8%)
Modo padrão	40	5 (12.5%)	31 (77.5%)	4 (10.0%)
Nenhuma	44	7 (15.9%)	28 (63.6%)	9 (20.5%)

C. OFE x OFC:

REDE	nROIs	OFE>OFC	OFC>OFE	Ñ SIGN.
Visual	38	0 (0.0%)	14 (36.8%)	24 (63.2%)
Retrosplénial temporal	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Somato-motor dorsal	37	21 (56.8%)	0 (0.0%)	16 (43.2%)
Somato-motor ventral	8	8 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Auditiva	23	2 (8.7%)	0 (0.0%)	21 (91.3%)
Cíngulo-opercular	39	19 (48.7%)	0 (0.0%)	20 (51.3%)
Atencional ventral	23	7 (30.4%)	0 (0.0%)	16 (69.6%)
Saliência	4	3 (75.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Cíngulo-parietal	5	0 (0.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Atencional dorsal	32	16 (50.0%)	1 (3.1%)	15 (46.9%)
Fronto-parietal	24	18 (75.0%)	0 (0.0%)	6 (25.0%)
Modo padrão	40	22 (55.0%)	1 (2.5%)	17 (42.5%)
Nenhuma	44	6 (13.6%)	0 (0.0%)	38 (86.4%)

D. OAE x OAC:

REDE	nROIs	OAE>OAC	OAC>OAE	Ñ SIGN.
Visual	38	31 (81.6%)	0 (0.0%)	7 (18.4%)
Retrosplénial temporal	7	5 (71.4%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Somato-motor dorsal	37	0 (0.0%)	21 (56.8%)	16 (43.2%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	16 (69.6%)	7 (30.4%)
Cíngulo-opercular	39	0 (0.0%)	36 (92.3%)	3 (7.7%)
Atencional ventral	23	2 (8.7%)	14 (60.9%)	7 (30.4%)
Saliência	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)
Cíngulo-parietal	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)
Atencional dorsal	32	2 (6.3%)	20 (62.5%)	10 (31.3%)
Fronto-parietal	24	0 (0.0%)	19 (79.2%)	5 (20.8%)
Modo padrão	40	3 (7.5%)	31 (77.5%)	6 (15.0%)
Nenhuma	44	7 (15.9%)	23 (52.3%)	14 (31.8%)

Nota: Testes de Wilcoxon pareados e correção para comparações múltiplas pelo método *False Discovery Rate* (FDR = 0,05). nROIs = número total de Regiões de Interesse pertencentes à rede; OFE = Olhos Fechados no Escuro; OFC = Olhos Fechados no Claro; OAE = Olhos Abertos no Escuro; OAC = Olhos Abertos no Claro; Ñ SIGN. = Sem diferença estatística significativa. Fonte: Elaborada pelo autor.

COMPARAÇÃO ENTRE AS CONDIÇÕES: INTERAÇÃO “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”:

Tabela Supl. 9 – Índices de similaridade de Jaccard (J) e correlações de Pearson (r) entre as condições avaliadas na interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”.

CONDIÇÃO	J	r	r (p)
P1OF x P2OF	0,902	0,995	< 0,01
P1OA x P2OA	0,884	0,986	< 0,01
P1OF x P1OA	0,830	0,984	< 0,01
P2OF x P2OA	0,780	0,982	< 0,01

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela Supl. 10 – Número de ROIs (absoluto e relativo ao total de ROIs da rede) de acordo com a RSN a qual pertencem, em cada condição da interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”.

REDE	nROIs	P1OF	P2OF	P1OA	P2OA
Visual	38	36 (94.7%)	34 (89.5%)	34 (89.5%)	34 (89.5%)
Retrosplenial temporal	7	4 (57.1%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)
Somato-motor dorsal	37	17 (45.9%)	18 (48.6%)	19 (51.4%)	16 (43.2%)
Somato-motor ventral	8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Auditiva	23	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)
Cíngulo-opercular	39	1 (2.6%)	0 (0%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)
Atencional ventral	23	5 (21.7%)	7 (30.4%)	5 (21.7%)	6 (26.1%)
Saliência	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cíngulo-parietal	5	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)
Atencional dorsal	32	13 (40.6%)	12 (37.5%)	12 (37.5%)	11 (34.4%)
Fronto-parietal	24	5 (20.8%)	5 (20.8%)	6 (25%)	8 (33.3%)
Modo padrão	40	8 (20%)	8 (20%)	7 (17.5%)	9 (22.5%)
Nenhuma	44	2 (4.5%)	3 (6.8%)	4 (9.1%)	4 (9.1%)

Nota: nROIs = número total de ROIs da rede; P1OF = Olhos Fechados no Protocolo 1; P2OF = Olhos Fechados no Protocolo 2; P1OA = Olhos Abertos no Protocolo 1; P2OA = Olhos Abertos no Protocolo 2. Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela Supl. 11 – Comparação entre as condições da interação “PROTOCOLO x CONDIÇÃO DOS OLHOS”. Número de ROIs (absoluto e relativo ao total de ROIs na rede) com diferença estatística significativa em cada condição.

A. P1OF x P1OA:

REDE	nROIs	P1OF>P1OA	P1OA>P1OF	Ñ SIGN.
Visual	38	35 (92.1%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)
Retrosplénial temporal	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Somato-motor dorsal	37	6 (16.2%)	17 (45.9%)	14 (37.8%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)
Cíngulo-opercular	39	1 (2.6%)	35 (89.7%)	3 (7.7%)
Atencional ventral	23	1 (4.3%)	14 (60.9%)	8 (34.8%)
Saliência	4	0 (0.0%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)
Cíngulo-parietal	5	5 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Atencional dorsal	32	8 (25.0%)	18 (56.3%)	6 (18.8%)
Fronto-parietal	24	0 (0.0%)	19 (79.2%)	5 (20.8%)
Modo padrão	40	4 (10.0%)	30 (75.0%)	6 (15.0%)
Nenhuma	44	7 (15.9%)	26 (59.1%)	11 (25.0%)

B. P2OF x P2OA:

REDE	nROIs	P2OF>P2OA	P2OA>P2OF	Ñ SIGN.
Visual	38	18 (47.4%)	1 (2.6%)	19 (50.0%)
Retrosplénial temporal	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Somato-motor dorsal	37	6 (16.2%)	14 (37.8%)	17 (45.9%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	8 (100.0%)	0 (0.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	7 (30.4%)	16 (69.6%)
Cíngulo-opercular	39	2 (5.1%)	25 (64.1%)	12 (30.8%)
Atencional ventral	23	3 (13.0%)	12 (52.2%)	8 (34.8%)
Saliência	4	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
Cíngulo-parietal	5	5 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Atencional dorsal	32	8 (25.0%)	17 (53.1%)	7 (21.9%)
Fronto-parietal	24	1 (4.2%)	18 (75.0%)	5 (20.8%)
Modo padrão	40	5 (12.5%)	28 (70.0%)	7 (17.5%)
Nenhuma	44	8 (18.2%)	18 (40.9%)	18 (40.9%)

C. P1OF x P2OF:

REDE	nROIs	P1OF>P2OF	P2OF>P1OF	Ñ SIGN.
Visual	38	0 (0.0%)	0 (0.0%)	38 (100.0%)
Retrosplénial temporal	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Somato-motor dorsal	37	0 (0.0%)	0 (0.0%)	37 (100.0%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100.0%)
Cíngulo-opercular	39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	39 (100.0%)
Atencional ventral	23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100.0%)
Saliência	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
Cíngulo-parietal	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)
Atencional dorsal	32	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (100.0%)
Fronto-parietal	24	0 (0.0%)	0 (0.0%)	24 (100.0%)
Modo padrão	40	0 (0.0%)	0 (0.0%)	40 (100.0%)
Nenhuma	44	0 (0.0%)	0 (0.0%)	44 (100.0%)

D. P1OA x P2OA:

REDE	nROIs	P1OA>P2OA	P2OA>P1OA	Ñ SIGN.
Visual	38	0 (0.0%)	0 (0.0%)	38 (100.0%)
Retrosplénial temporal	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Somato-motor dorsal	37	0 (0.0%)	0 (0.0%)	37 (100.0%)
Somato-motor ventral	8	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (100.0%)
Auditiva	23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100.0%)
Cíngulo-opercular	39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	39 (100.0%)
Atencional ventral	23	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (100.0%)
Saliência	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (100.0%)
Cíngulo-parietal	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)
Atencional dorsal	32	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (100.0%)
Fronto-parietal	24	0 (0.0%)	0 (0.0%)	24 (100.0%)
Modo padrão	40	0 (0.0%)	0 (0.0%)	40 (100.0%)
Nenhuma	44	0 (0.0%)	0 (0.0%)	44 (100.0%)

Nota: Testes de Wilcoxon pareados e correção para comparações múltiplas pelo método *False Discovery Rate* (FDR = 0,05). nROIs = número total de ROIs da rede; P1OF = Olhos Fechados no Protocolo 1; P2OF = Olhos Fechados no Protocolo 2; P1OA = Olhos Abertos no Protocolo 1; P2OA = Olhos Abertos no Protocolo 2; Ñ SIGN. = Sem diferença estatística significativa. Fonte: Elaborado pelo autor.

APÊNDICE D – Manuscritos dos artigos científicos

Compatible brain resting-state maps extracted from a point-process analysis are preserved with reduced EEG electrode density.

Matheus Mangini Bertuzzo¹, Rodrigo Pereira Rocha², Ricardo Spyrides Boabaid Pimentel Gonçalves³, Adair Roberto Soares Dos Santos¹, Odival Cezar Gasparotto¹

¹Department of Physiological Sciences, Biological Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, SC, Brazil.

²Department of Physics, Center of Physical and Mathematical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, SC, Brazil.

³Institute of Biomedical Engineering and Informatics, Technische Universität Ilmenau, Germany.

ABSTRACT:

Functional attributes of the resting-state brain have been widely studied using source localization methods, which estimate cortical activity from electroencephalographic activity (EEG). In this study, the exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA) software was used to estimate the cortical current density (CCD) of Regions of Interest (ROIs) belonging to the Resting State Networks (RSN), and a point-process analysis was applied to select their spatiotemporal distribution. However, the relationship between the number of electrodes and the accuracy of the source localization is poorly understood. Initially, to investigate the effect caused by the number of electrodes, an EEG recorded with 64-channel montage and its downscaled 20-channel version were used to estimate the CCD in ROIs belonging to the RSN. Our results showed that downscaling 64-channel to 20-channel preserved the ROIs spatial distribution of the EEG 64-channel input. Furthermore, these patterns showed high similarity indexes with ROI's distribution observed from an independent EEG dataset originally recorded with 20-channel. Next, we investigated whether the proposed method could capture the functional effect of eyes-closed (EC) and eyes-opened (EO) manipulation. The functional effect of EC/EO was observed regardless of the number of electrodes and from the independent 20-channel montage. However, the spatiotemporal organization of ROIs influenced by the functional effect of the eye conditions was damaged when the original EEG signal organization was scrambled and when the CCD was estimated from a non-homogenous electrode's distribution over the scalp. These observations suggest that the eLORETA with the point-process method effectively discriminates spatiotemporal functional characteristics of the RSN in EC and EO conditions, even with a reduced number of electrodes.

Key-words: resting state, eyes-opened, eyes-closed, eLORETA, EEG downscaling

1 INTRODUCTION:

In the last few decades, the number of studies aiming to understand human brain activity during the resting state has been increasing. Neuroimaging modalities such as Positron Emission Tomography (PET) and, mainly, functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) have shown that brain activity is organized in complex spatiotemporal patterns during resting state (BISWAL; ZERRIN YETKIN; HAUGHTON; HYDE, 1995; RAICHLE; MACLEOD; SNYDER; POWERS *et al.*, 2001). Furthermore, methods used to analyze functional connectivity, such as clustering (THOMAS YEO; KRIENEN; SEPULCRE; SABUNCU *et al.*, 2011; VAN DEN HEUVEL; MANDL; HULSHOFF POL, 2008), correlation (GORDON; LAUMANN; ADEYEMO; HUCKINS *et al.*, 2016), principal component analysis (FRISTON; FRITH; LIDDLE; FRACKOWIAK, 1993), and independent component analysis (BECKMANN; DELUCA; DEVLIN; SMITH, 2005), revealed regions anatomically distributed, but also temporally correlated. These functionally engaged regions are called Resting State Networks (RSN) (see review HUTCHISON; WOMELSDORF; ALLEN; BANDETTINI *et al.*, 2013; VAN DEN HEUVEL; HULSHOFF POL, 2010).

PET and fMRI methods are characterized by their high spatial but low temporal resolution, indirectly reflecting cortical activity through metabolic and hemodynamic changes. These technique's lack of high temporal resolution has left a gap for electroencephalographic (EEG) approaches to contribute to understanding RSN dynamics. Source localization methods have been applied to reconstruct EEG activity into a three-dimensional topography brain structure (see review (MICHEL; BRUNET, 2019)). These methods allow the integration of the high temporal information of the EEG with an anatomical model of the head, improving the identification of the localization of EEG source activity.

The exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (eLORETA) method is a linear inverse solution that uses multichannel surface EEG recordings to reconstruct cortical electrical activity with correct functional localization (PASCUAL-MARQUI, 2007; PASCUAL-MARQUI; LEHMANN; KOUKKOU; KOCHI *et al.*, 2011). It has been used to identify the compatibility of EEG and fMRI techniques in characterizing the RSN. Application of independent component analysis in eLORETA, showed similarities of its components with 14 networks previously described in fMRI studies in which the individuals kept their eyes opened (EO) during the experiment. Furthermore, the analysis of narrower EEG frequency bands (delta, theta, alpha, beta, and gamma) allowed the detection of functional specificities of

each network (LIU; FARAHIBOZORG; PORCARO; WENDEROTH *et al.*, 2017; LIU; GANZETTI; WENDEROTH; MANTINI, 2018). Although the high density of electrodes improves source localization, the eLORETA method has been also applied to EEG recordings with 19-channel. This method identified five independent networks in the resting state with eyes-closed (EC) in the alpha, beta, and gamma frequency bands, including the visual network in the alpha frequency range (AOKI; ISHII; PASCUAL-MARQUI; CANUET *et al.*, 2015). The same procedure identified functional differences at rest between healthy individuals and patients with dementia (AOKI; KAZUI; PASCAL-MARQUI; ISHII *et al.*, 2019) and hydrocephalus (AOKI; KAZUI; PASCUAL-MARQUI; ISHII *et al.*, 2019).

Methods of source localization from EEG recordings have shown to be effective for estimating three-dimensional cortical activity. However, studies show a relationship between the accuracy of the source localization and the number of electrodes used on the EEG recording (SONG; DAVEY; POULSEN; LUU *et al.*, 2015), especially in studies involving the localization of an epileptic source (LANTZ; GRAVE DE PERALTA; SPINELLI; SEECK *et al.*, 2003; SOHRABPOUR; LU; KANKIRAWATANA; BLOUNT *et al.*, 2015). Therefore, different methods were developed to minimize source localization errors, such as the standardized (PASCUAL-MARQUI, 2002) and exact (PASCUAL-MARQUI, 2007; PASCUAL-MARQUI; LEHMANN; KOUKKOU; KOCHI *et al.*, 2011) methods of the LORETA family. These methods have been applied even with a reduced number of electrodes. In clinical practice, EEG recordings are often performed with fewer number of electrodes (lower spatial resolution) than academic approaches (higher spatial resolution).

In this study, we address the issue of quantifying the effect caused by the number of electrodes on the emerging spatiotemporal activity patterns of regions belonging to the RSN obtained through the estimation of cortical current density using eLORETA. For that, we start our analysis by investigating the effect of 20 and 64-channel montages on the spatiotemporal distribution of cortical current density in ROIs compatible with regions belonging to the RSN. Through a point-process analysis, we show that downscaling 64 to 20-channel montage preserves the ROI's spatial distribution of the original 64-channel EEG input. The robustness and extrapolation of this result were carefully tested. In particular, we show that similar activity patterns are obtained through an original and independent 20-channel EEG recording. Next, we investigate whether the proposed method (pipeline) can capture distinct brain state configurations as elicited while performing changing the eye condition during the resting state. In particular, we use the EC and EO paradigms and investigate their functional effect on

spatiotemporal activity patterns. We show that the functional effect of EC and EO is preserved regardless of the number of electrodes used to extract the current density, either from a downscaling procedure (64 to 20 channels) or from an independent 20-channel montage. Finally, we validate these results using null models. We show that the functional effect of eye conditions is lost when the functional organization of the original record is scrambled.

2 METHOD:

2.1 DATASET 1: Participants, data acquisition, and EEG recording:

EEG recordings of 16 undergraduate participants (8 female; mean age: 21.8; SD: 8; age range = 18 – 26) were selected from Texas Data Repository Dataverse (TRUJILLO, L., 2019; TRUJILLO, L. T., 2019). The participants were instructed to keep their eyes open or closed in 1-minute intervals, in an alternating order across participants, during 8 minutes of resting state. They remained seated in a comfortable chair in a darkened room and were instructed to remain relaxed and alert. One subject was excluded from the analysis due to excess muscular artifact.

Data were recorded with BioSemi Active II system; 24-bit DC mode; with sampling rate downsampled from 2048 Hz (online) to 256 Hz (offline). Seventy-two channels were recorded ('Fp1', 'AF7', 'AF3', 'F1', 'F3', 'F5', 'F7', 'FT7', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'C1', 'C3', 'C5', 'T7', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'P1', 'P3', 'P5', 'P7', 'P9', 'PO7', 'PO3', 'O1', 'Iz', 'Oz', 'POz', 'Pz', 'CPz', 'Fpz', 'Fp2', 'AF8', 'AF4', 'AFz', 'Fz', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FT8', 'FC6', 'FC4', 'FC2', 'FCz', 'Cz', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP8', 'CP6', 'CP4', 'CP2', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'P10', 'PO8', 'PO4', 'O2', 'M1', 'M2', 'NAS', 'LVEOG', 'RVEOG', 'LHEOG', 'RHEOG' and 'NFpz') and a common mode sense reference electrode was positioned between PO3 and POz sites. Additional information about this dataset can be found in Trujillo et al (2019).

2.2 DATASET 2: Participants, data acquisition, and EEG recording:

Thirty healthy male volunteers had their EEG activity recorded during controlled conditions of the eyes (open and closed) and room light (light and dark). The project was approved by the Human Being Research Ethics Committee (CEPSH) of the Federal University of Santa Catarina (UFSC, protocol: 19734913.5.0000.0121). The inclusion criteria were met by 20 participants aged between 18 and 27 years old (median 22, interquartile range: 20 - 25.3), mostly undergraduate (13 / 65%) and graduate (7 / 35%) students at UFSC. They declared not

to present any diagnosed neurological, psychiatric, and psychological disorder, in addition to not using any type of medication or stimulating/calming substances. See the supplementary material for more details.

The EEG recording - sampled with 1000 Hz - was performed in a room prepared exclusively for the experiment, with a seal to prevent the entry of external lighting. Twenty EEG electrodes were placed on the participant's scalp according to the International 10-20 System (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3/T7, C3, Cz, C4, T4/T8, T5/P7, P3, Pz, P4, T6/P8, O1, Oz, O2). Participants were seated during the experiment, facing an opaque beige panel positioned approximately 90 cm in front of them. EEG data were recorded with Neuron-Spectrum-5 electroencephalograph (Neurosoft, São Paulo, SP, Brazil) and Neuron-Spectrum (v. 2.3.70.0) software. The ground electrode was positioned at CPz, and the ipsilateral ears lobe was adopted as the reference. The impedance of EEG electrodes was assessed (acceptable < 8 k Ω), and the notch filter (60 Hz) was turned ON. Bipolar channels were used to record electrocardiographic (ECG) activity and electrooculogram (EOG).

2.3 Data processing:

The raw data were preprocessed through Fieldtrip Toolbox (OOSTENVELD; FRIES; MARIS; SCHOFFELEN, 2011), and scripts were written in MATLAB software (MATHWORKS Inc., <http://www.mathworks.com/>, version R2014b). Although similar processing steps (FIGURE 1) were utilized in Datasets 1 and 2, some adjustments were made due to their characteristics. The recording was re-referenced to the mastoid average, and a band-stop (notch) filter was applied (48 – 52 Hz) in Dataset 1. Dataset 2 was re-referenced to earlobe average. Independent Component Analysis (ICA) was applied to the data ('runica' method), and ICA components with cardiac and ocular movement characteristics were visually identified and subtracted from the data. Periods of 1 second before and 2 seconds after the transition marker between conditions were also excluded from the analysis. Next, band-pass filter was applied on EEG data in different bandwidths (all: 0.5 – 50 Hz; delta: 1.5 – 4 Hz; theta: 4 – 8 Hz; alpha: 8 – 13 Hz; beta: 13 – 30 Hz; and gamma: 30 – 45 Hz). The remaining artifacts were visually removed based on the “all band” EEG data, and then the same artefactual periods were removed from the other bands.

The remaining continuous and without artifact data was fragmented in 4-second epochs (Dataset 1) or 4.096-second epochs (Dataset 2) with no overlapping. The size of the epochs was

defined according to the sampling frequency of each dataset. Subsequently, a downscaled subset of data was generated from the fragmented epochs of Dataset 1, wherein the 20 EEG channels (according to the 10-20 international system, except Fpz) were selected from the original 64-channel montage. For this article, the analysis in Dataset 2 was restricted to alpha-band filtered EEG data, recorded with EC and EO in a light environment. Other specifications can be found in the supplementary material.

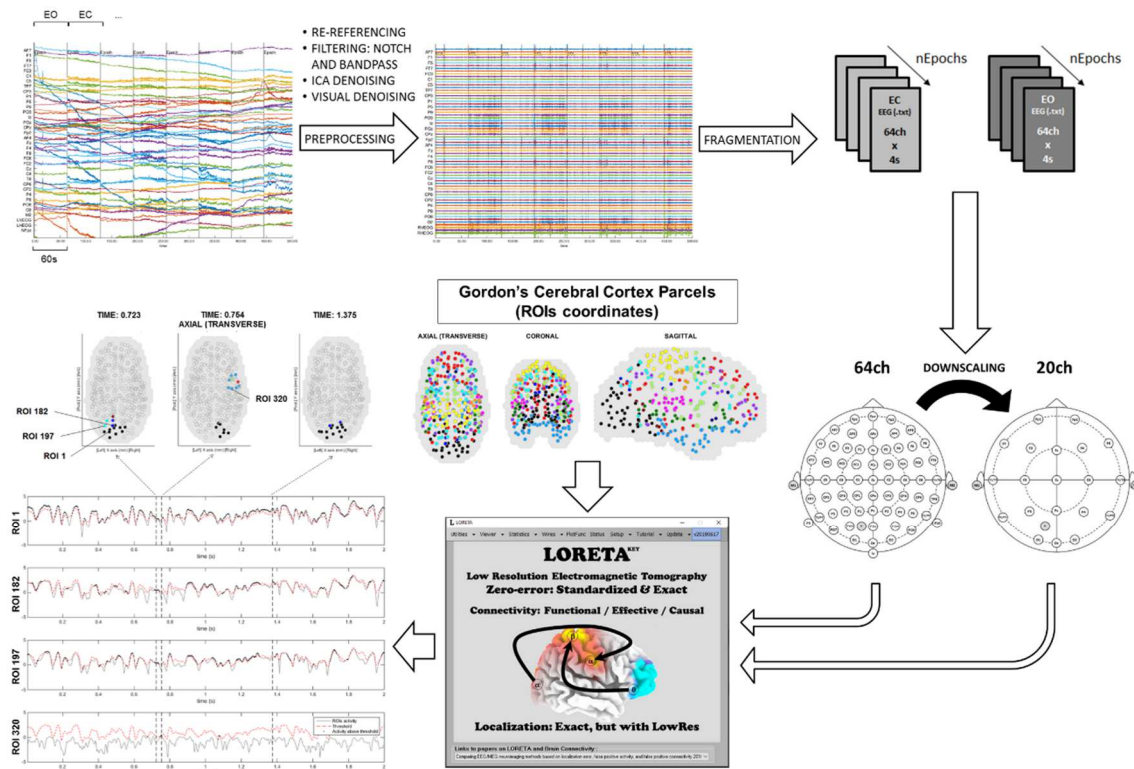


Figure 1 - EEG raw data were re-referenced to mastoids average, filtered and denoised. The remaining data was fragmented into epochs, organized according to the resting-state condition in which it was recorded (eyes-closed, EC; or eyes-opened, EO). Two subsets of epoched data were made, one with 64-channel montage and another with spatial downsampling to 20-channel montage. Both montage subsets were exported to eLORETA software, where the cortical current density was estimated for 324 ROIs belonging to the resting-state networks, according to Gordon's cortical parcellation. A point process method was applied to reduce the data dimensionality and select the highest current density values per instant. The relative time of ROI's activity above the threshold (RT) was adopted as the parameter for analysis and calculated individually for each eye's conditions (closed or opened), number of electrodes (20 or 64-channel), and band frequency (all, delta, theta, alpha, beta or gamma).

2.4. Null model:

Two null model analyses were performed based on the Dataset 1 records. Due to the time required for data processing and storage space, the processing was restricted to the alpha band, and five randomizations were applied to all the 15 participants analyzed. In the null model

1, known as “random organization (RAND.)”, the spatial distribution of the electrodes in each montage (64 or 20-channel) was preserved, but the EEG signal assigned to each location was randomized. The randomization of the electrodes was carried out in two stages: the electrodes belonging to the 10-20 international system were randomized, followed by the randomization of the remaining electrodes. In this model, the downscaling method maintains the same randomization in the subset of 20 electrodes as the montage with 64 electrodes. A characteristic of this model is that the functional relationship between the electrodes is lost (S.I. FIGURE 1 – A1 and A2). The null model 2, called “random system (RSyst.)”, twenty EEG electrodes were randomly selected from the 64 original channels (S.I. FIGURE 1 – B). In this model, the functional relationship of the electrodes and their original location is preserved, but with a heterogeneous distribution across the scalp. The original data was randomized by the function “randperm” in MATLAB software.

2.5. eLORETA and ROIs:

The fragmented EEG data was exported to eLORETA software (v. 20200106) (PASCUAL-MARQUI, 2007), which estimates cortical current density from a linear weighted sum of the electric potential distribution in the scalp, creating a low-resolution image. The resolution space consists of 6239 voxels at 5 mm spatial resolution, restricted to gray matter, based on the realistic head model with the Montreal Neurological Institute-152 template (MNI-152). Considering the centroid coordinates of resting-state cortical parcellation described by Gordon *et al.* (2016) (see on the website: “<https://sites.wustl.edu/petersenschlaggarlab/resources/>”), 324 regions of interest (ROIs) were grouped by averaging all voxels within a 10 mm radius without overlapping. The ROI’s cortical current density values were log-transformed normalized (scaled). Each ROI was labeled according to the RSN to which it belongs: visual, retrosplenial temporal, dorsal and ventral somato-motor, auditory, cingulo-opercular, dorsal and ventral attention, salience, cingulo-parietal, fronto-parietal, default network, and “none”.

The cortical surface parcellation generated by Gordon *et al.* (2016) is based on mapping the boundaries of resting-state functional magnetic resonance images. It achieves full cortical coverage and optimal region homogeneity. The original parcellation includes 333 regions. However, 324 ROIs were used in this analysis (159 in the left hemisphere and 165 in the right hemisphere) because all regions less than 20 vertices (approx. 50 mm²) were excluded.

2.6. Point process and individual threshold:

The eLORETA/ROIs data was exported to MATLAB software, and a point process method was applied to reduce the data dimensionality and select the highest current density values per instant of time. The point process analysis was adapted for the ROI's cortical current density signals (TAGLIAZUCCHI; BALENZUELA; FRAIMAN; CHIALVO, 2011; TAGLIAZUCCHI; SINIATCHKIN; LAUFS; CHIALVO, 2016) by setting an individual threshold based on the 95th percentile value of all 324 ROIs at each instant of time. This threshold was chosen to select the topographic distribution of the highest current density values, despite temporal variations in cortical excitability (See Supplementary Material for VIDEO 1). Once 5% of the ROIs are selected at each time point, it is possible to assess whether the number of electrodes (20 or 64-channels) used to estimate the current source density with eLORETA affects the temporal and spatial topographic distribution. It results in a 2-D binary matrix with 324 (ROIs) x N time points (size may vary between individuals) which serves as a basis for calculating the evaluated parameters. The adopted parameter was the relative time each ROI presented activity above the threshold (RT), related to the total recording time. In this sense, ROIs with more prolonged activity above the threshold show higher RT values. This parameter was calculated independently and individually for each eye condition (closed or opened), the number of electrodes (20 or 64-channel), and band frequency (all, delta, theta, alpha, beta, or gamma).

2.7. Statistical analysis:

2.7.1. Individual Threshold for point-process:

A 2.2 two-way repeated-measures ANOVA was applied separately for each frequency band (Statistica 12.5 - STATSOFT Inc., Tulsa, OK, USA), designed to analyze means and variation (standard deviation) of the individual thresholds with the eyes opened or closed as levels of the eye conditions and the number of electrodes (20- or 64-channels) as levels of the montage factor. For the omnibus ANOVA, a significance level of $\alpha = 5\%$ was adopted, and the Newman-Keuls posthoc test was used for pairwise comparisons when appropriate. The results are represented as mean \pm S.E.M., and the symbol '*' in the figures represents

comparisons where the p-values are lower than 5% ($p < 0.05$). The effect size was referred to by the partial-eta-squared (η^2). All F tests have (1, 14) degrees of freedom.

2.7.2. Spatiotemporal patterns of ROIs with higher RT:

The similarity between spatiotemporal patterns of ROIs was assessed with Pearson's correlation (r) and Jaccard similarity index (J). RT values were averaged (median) for each ROI considering all participants, and Pearson's correlation (r) was applied to assess the relationship of ROI's RT intensities between the compared conditions. For the Jaccard index, 30% of the ROIs (97 of 324 ROIs) with the highest RT values were selected in each condition. It generated a binary vector for each condition where the value "1" was assigned for the ROIs with the highest RT values and "0" for the others. Jaccard similarity index (J) was used to quantify the topographical equivalence across maps obtained in each condition evaluated (BETTINARDI, 2021; PONCE-ALVAREZ; DECO; HAGMANN; ROMANI *et al.*, 2015).

2.7.3. Functional effect of EC and EO:

MATLAB software was used to implement statistical analysis to compare the functional effect of EC and EO conditions. Wilcoxon signed-rank tests were applied to compare the RT values of each ROI belonging to the RSN. Since 324 hypothesis tests were performed, the False Discovery Rate (FDR) method was applied as a correction for multiple comparisons (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995). Thus, the Benjamini and Hochberg (B-H) procedure was adopted to calculate critical values and control an FDR with $\alpha = 0.1$ for the 324 hypothesis tests performed. The procedure followed the steps: 1) individual p-values were ordered and ranked from smallest to largest; 2) each individual p-value was compared to its B-H critical value, obtained with the formula $(i/m)\alpha$, where "i" is rank position, "m" represents the total number of tests ($m = 324$) and " α " is the FDR value; 3) all tests until the largest ranked test with p-value \leq B-H critical value were considered significant (MCDONALD, 2014).

Based on the hypothesis tests, a vector was constructed for the EO condition and another for the EC condition. In the EO condition, ROIs received a value of "1" when the null hypothesis was rejected, and the median RT value was higher than in the EC condition. A similar criterion was utilized for ROIs in the EC condition, when the median RT value in the EC

condition was higher than in the EO condition. ROIs that did not meet the criteria were assigned to value “0”. Finally, these vectors were used to calculate the Jaccard Similarity between maps.

Pearson’s correlation (r) was applied to assess the relationship of RT differences in the EC and EO conditions estimated with 20-channels (Diff. EC – EO, 20-ch) and with 64-channels (Diff. EC – EO, 64-ch). For Pearson’s correlation, all 324 ROIs were considered, regardless of the significance in the hypothesis tests.

3 RESULTS:

This section presents the results obtained from the pipeline described in the previous section. First, we studied the number of electrode’s effect on the spatiotemporal activity patterns of ROIs belonging to different RSNs. Then, the spatial patterns of ROIs activation between 64 electrodes were compared to their rescaled version (downscaled) with 20 channels and with an independently extracted 20-channel montage. Next, we investigated the functional effect by comparing the spatial patterns of the eyes-opened (EO) and eyes-closed (EC) paradigms.

“Original data” (ORIG.) refers to data in which the functional relationship and the homogeneous distribution of electrodes through the scalp were kept according to the original recording. EC and EO conditions significantly affect the EEG alpha band synchronization. Due to a large amount of data, only results from the alpha band are shown in this spatial and functional analysis. The other bands are available in the supplementary material.

3.1 Spatial analysis: comparison between the number of electrodes.

To analyze the spatiotemporal pattern of activity, we applied the 95th percentile to the current density time series. It implies that each subject had its current density threshold value. The individual thresholds and their variations were affected by the number of electrodes (20 or 64-channels) and the eye conditions. The effects differed between frequency bands, but generally, the threshold averages were predominantly higher, with lower variations (standard deviation) in the 64-channel compared with the 20-channel montage. In addition, the threshold averages and their variations were higher with the EO than with the EC (S.I. TABLE 1 summarizes part of the statistics and the supplementary material - S.I. FIGURE 02 and S.I. FIGURE 03 - provide detailed information).

Next, we analyzed the spatial configuration of ROIs with the highest Relative Time above the Threshold (RT). We employed a functional-motivated cortical parcellation based on Gordon *et al.* (2016), where each ROI is assigned to a given resting-state network. FIGURE 2 shows the spatial maps and the corresponding medians of the RT for the 64-channel system (top), its downscaled 20-channel counterpart (central), and the 20-channel system obtained from an independent record (bottom). The colored dots represent distinct RSNs (see caption at the bottom of FIGURE 2), while their sizes (diameter) represent the RT median value.

A qualitative analysis based on visual inspection suggests that the three systems share common activity patterns. For the 64-channel system, regions comprising the visual, dorsal somato-motor, dorsal attention, default mode, and fronto-parietal networks dominated the participant's neural activity, while the ventral somato-motor, auditory, cingulo-opercular, and salience networks did not exhibit significant activation across participants. Interestingly, this spatial configuration was very similar to the downscaled system, where only a subset of electrodes (20) following the international 10-20 system was used to infer the current density. However, differences exist, as an overall reduction in frontal (anterior) activity and increased RT values within the visual network in the 20-channel downscaled map. Despite these differences, the spatial configuration of the two maps is qualitatively quite similar.

The Jaccard similarity index (J) quantified the spatial similarity between the previous maps through the degree of marked ROIs that coincided between the two maps (PONCE-ALVAREZ; DECO; HAGMANN; ROMANI *et al.*, 2015). We also computed the Pearson correlation between the respective RT values as an additional metric. Both indices exhibited high values ($J=0.590$ and $r=0.573$), confirming the remarkable similarity between the two maps suggested by the qualitative analysis.

DATASET1 (DT1) , ALPHA BAND [EYES-CLOSED, EC]

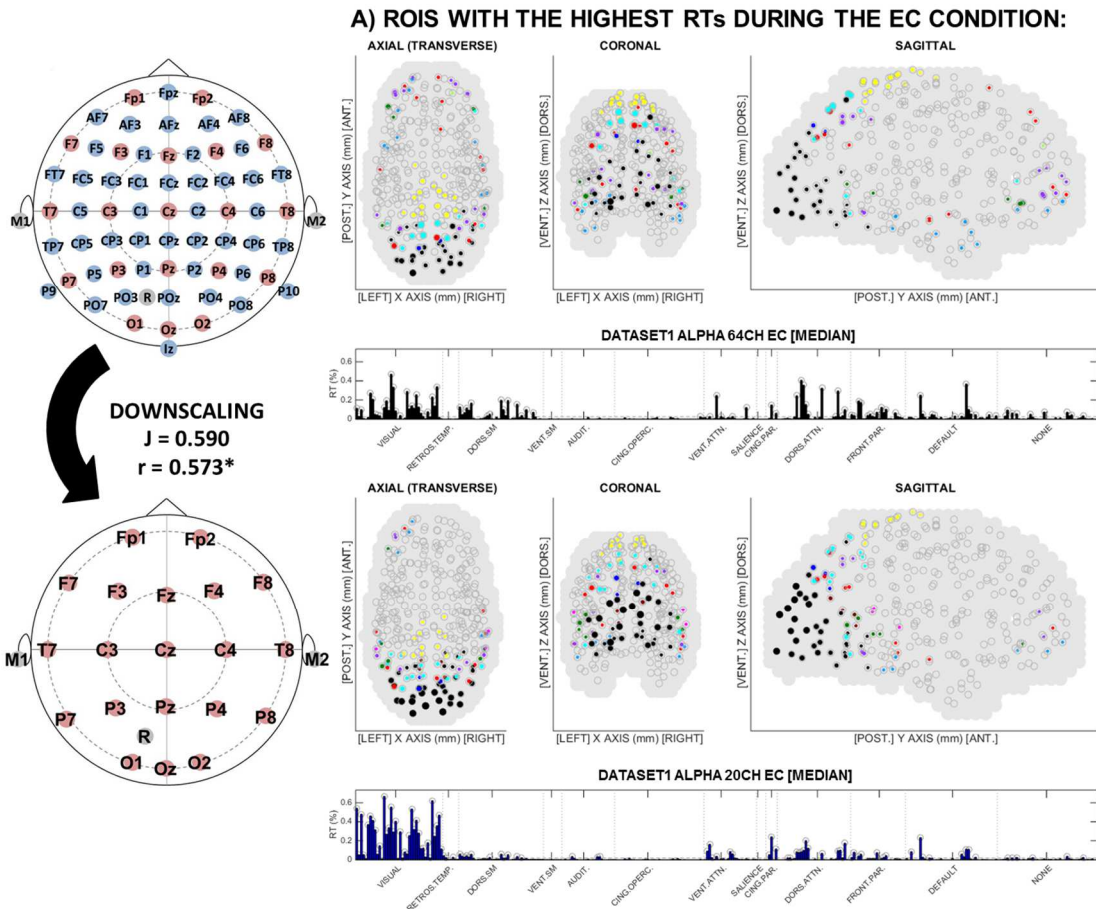


Figure 2 - Spatial pattern of ROIs with highest RT values in the EC condition, when estimated from a 64-channel montage (first line, DT1 64CH), from a downsampled 20-channel montage (second line, DT1 20CH), and an independent approach recorded with 20-channel montage (third line). The diameter of the circles represents the intensity of the RT values, and the colors inform the network to which the ROI belongs. The bar graph below the

maps shows the median value of the RTs for each ROI. The printed Jaccard index between the first and second lines shows the similarity of ROIs between the map estimated from 64-channel and 20-channel downsampled montage. Jaccard's index printed on the third line shows the similarity between the map estimated from the independent approach with 20 channels and the maps from Dataset 1 with 64 and 20 channels. The Pearson's correlation (r) also was shown as a similarity index of RT values between maps.

The input time-series used in the downsampled system is not independent of the original 64-channel setup. The issue of interference during EEG recording at different levels of electrode coverage (LU; YANG; WORRELL; HE, 2012; MICHEL; MURRAY; LANTZ; GONZALEZ *et al.*, 2004; RYYNÄNEN; HYTTINEN; MALMIVUO, 2004), due to impedance, inter-electrode spacing/aliasing (RYYNÄNEN; HYTTINEN; MALMIVUO, 2004; SPITZER; COHEN; FABRIKANT; HALLETT, 1989), volume conduction (BURLE; SPIESER; ROGER; CASINI *et al.*, 2015), the inverse model chosen (MICHEL; MURRAY; LANTZ; GONZALEZ *et al.*, 2004), might, invariably, affect the ROIs' activity pattern as extracted by the aggregated modeling with eLORETA and the point process. Further, what is the effect of the spatial configuration of the electrodes on the rescaling process? Would a different configuration other than the international 10-10 system produce similar results? We addressed these and other relevant issues to test our result's robustness in the following.

First, we tackled the issue of independence of the input time series. For this purpose, we employed 20-channel EEG recordings (from an independent dataset). Our results are illustrated in FIGURE 2 (bottom). A quick visual inspection suggests that the ROIs spatial configuration was quite similar to the other two maps already discussed previously. Such expectation is corroborated quantitatively by the Jaccard and Pearson indices. The Jaccard (Pearson) index between the 20-channel independent (Dataset 2) map and the 20-channel downsampled (Dataset 1) map was $J=0.702$ ($r=0.787$), and $J=0.516$ ($r=0.631$) when compared with the 64-channel (Dataset 1). Despite the absence of frontal activity, the map obtained with the Dataset 2 showed a robust pattern with Dataset 1 in which the parietooccipital ROIs were preserved. This result shows that downscaling the EEG data from 64- to 20-channel can produce compatible maps with EEG data originally recorded with 20-channel.

Next, we addressed the issue of randomness in electrode configuration. To this end, we tested two distinct paradigms of null models. The first one, we fixed the electrode's (original) spatial arrangement but scrambled the input signals with each other. It eliminates the functional identity of the expected input signals (FIGURE 3 shows an arbitrary trial, top/center). In the second one, we preserved the functional identity of the signals (no scrambling), but we used a random 20-channel spatial arrangement not necessarily obeying any international standard

(such as the 10-20 system). An arbitrary example of this system can be seen in FIGURE 3 (bottom).

When the scrambling was performed (null model 1), the ROIs' activity profile was corrupted, and the map similarity with the not scrambled arrangement was reduced (64-channel: $J=0.416$; 20-channel: $J=0.445$). This means that the patterns observed in FIGURE 2 were not random and, therefore, hold a biological content. Furthermore, the similarity between maps with 64 and 20-channel (downscaled) was lower ($J=0.402$) than that obtained in the not scrambled data ($J=0.590$). In short, the inversion problem solved by eLORETA to infer the (voxels) current density was sensitive to the organization of the input signals.

However, when the functional identity of the electrodes was preserved, but a random electrode configuration was used (null model 2), the result was promising since the spatial activity pattern was preserved relative to the original data (20-channel: $J=0.514$; 64-channel: $J=0.470$). For the particular trial shown in FIGURE 3 (bottom), the map was estimated from a montage with a greater density of EEG electrodes positioned over the central (medial) and frontal (left) regions. Similar to the original map (FIGURE 2, middle), the ROIs with the highest RT were concentrated in the centro-parieto-occipital regions along with discrete participation of frontal ROIs in the random electrode map. Nevertheless, the density of somato-motor ROIs was visually more evident when compared to the original map with 20-channel, and the anterior ROIs were concentrated in the left hemisphere. These results reinforce the need to maintain a homogeneous distribution between the electrodes so as not to favor (or disfavor) the identification of ROIs activity in a given region.

and the colors inform the network to which the ROI belongs. The bar graph below the maps shows the median value of the RTs for each ROI. The printed Jaccard index between the first and second maps (arrow) shows the similarity of ROIs between the map estimated from the randomly organized 64-channel and the 20-channel downscaled montage. Jaccard's index printed on the first, second, and third maps show the similarities between the maps estimated from the randomly organized montage and the original maps.

3.2 Functional analysis: comparison between eyes closed and opened.

So far, our results strongly suggest the compatibility between brain-wide neural profiles obtained with a different number of electrodes, as revealed by our aggregated modeling combining eLORETA and point-process. However, it is unclear whether the method can capture differences between brain states, caused, for example, by manipulating eye conditions (opened/closed) or changes in the sensorial input. We adopted the eyes-open and eyes-closed paradigm to test this hypothesis and applied our modeling to each dataset separately (DT1 and DT2). FIGURE 4 shows the ROIs' activation topography with higher RT during eyes-closed (left) and eyes-opened condition (right). For the sake of clarity, we also show the ROIs that were not influenced by the eyes condition (S.I. FIGURE 4).

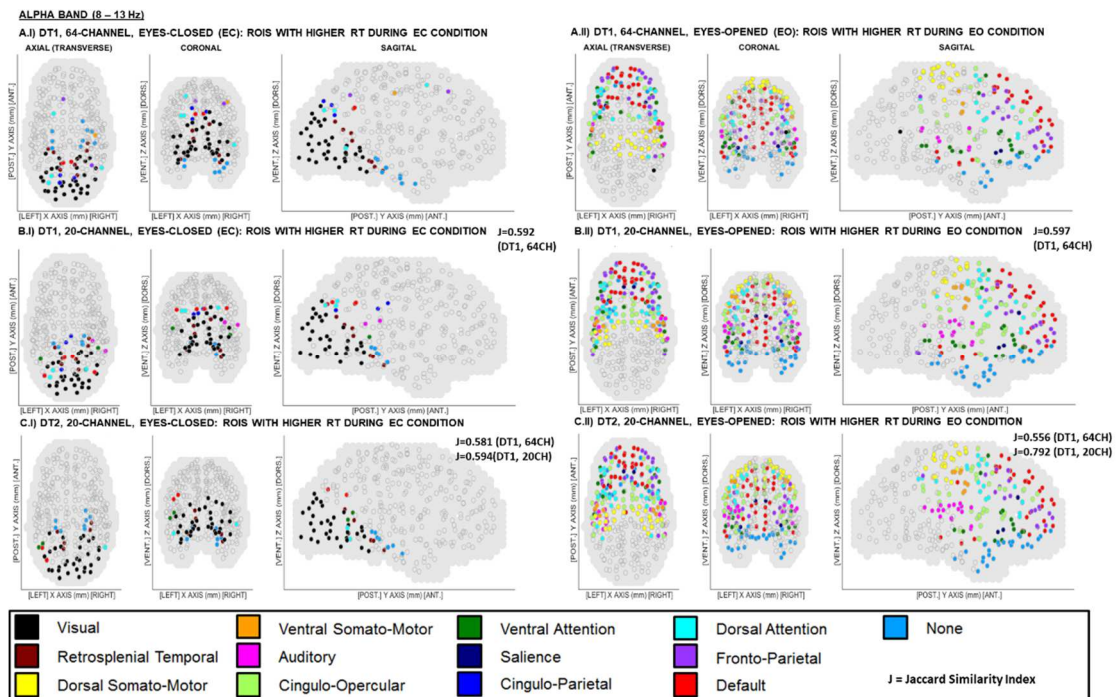


Figure 4 – Spatial pattern of ROIs influenced by the eye conditions (closed vs. opened). Effect of the eye conditions (closed vs. opened) on the relative time of activity above the threshold (RT) on regions of interest (ROIs) belonging to the resting state networks (RSN), when estimated with 64-channel, its downscaled 20-channel version from Dataset 1 (DT1), and with an independent 20-channel data (Dataset 2, DT2), at alpha frequency band (8 - 13 Hz). ROIs with higher RT during the eyes-closed (EC, left) or the eyes-opened (EO, right) condition. All circles show the same diameter, and the color represents the RSN in which the ROIs belong. The spatial distribution of ROIs is

presented in the sagittal, coronal, and transverse planes. The Jaccard index (J) represents the similarity level between each map and the maps obtained with Dataset 1 (20-channel and 64-channel).

First, consider the 20-channel downscaled system (DT1, FIGURE 4, center). The eyes condition produced topographic patterns that were quite distinct from each other. Interestingly, they maintained global characteristics similar to some systems reported in previous studies (AOKI; ISHII; PASCUAL-MARQUI; CANUET *et al.*, 2015; MARX; STEPHAN; NOLTE; DEUTSCHLANDER *et al.*, 2003; XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014). For the eyes closed condition, the pattern was essentially formed by ROIs within the posterior region but comprising networks, such as the visual (which dominates the topography), retrosplenial temporal, cingulo-parietal, and a few ROIs within the default mode, dorsal attention, ventral attention, and “none” networks. However, for the eyes opened condition, the ROI’s activity had a strong frontal (anterior) bias but was distributed across many RSNs, for instance, the dorsal somato-motor, ventral somato-motor, cingulo-opercular, ventral attention, dorsal attention, salience, fronto-parietal, among others (S.I. TABLE 2). The pattern was similar to the 64-channel setup (DT1, FIGURE 4, top), as attested by the Jaccard index (eyes closed: $J=0.592$, eyes opened: 0.597). Nevertheless, the topography features of the two conditions were preserved: ROI’s activity mainly concentrated in the occipital and temporal posterior regions for the eyes-closed condition; and, for the eyes opened condition, the more prominent activity was distributed over the frontal, temporal lobes, and the somato-motor cortex.

To test the robustness of these results against the size effect (i.e., number of electrodes), it was still necessary to examine the 20-channel system from Dataset 2, which does not suffer from the independence issue (as the input time-series were taken initially from 20-channel recordings and not from the downscaling process based on 64-channel). FIGURE 4 (DT2, bottom) shows the activation pattern’s topology. The general features were preserved for the two eye conditions shown above. Indeed, we obtained a great match with the previous maps: 20-channel (eyes closed $J=0.594$; eyes opened $J=0.792$); 64-channel (eyes closed $J=0.581$; eyes opened $J=0.556$). We also computed the Pearson correlation between the RT differences between Dataset 1 (64ch & 20ch) with Dataset 2 (20ch) (S.I. FIGURE 5) in the alpha band. The agreement was very high; therefore, the time spent by the ROIs within networks was similar across setups.

Finally, we examined the null models to test whether the spatiotemporal patterns shown in FIGURE 4 were caused by instrumental error or if the eye conditions generated a biological phenomenon. For this purpose, we scrambled the label of the electrodes, but we kept fixed their

position (consistent with the international 10x20 system). To reduce the computational load, we limited our analysis to Dataset 1 (20-ch), and only five randomizations were applied to all subjects. Our results are shown in the supplementary material (S.I. FIGURE 6). As expected, the original ROIs' topography was lost due to scrambling; the Jaccard index between the original maps and the random version was reduced (S.I. FIGURE 6). Further, the striking signature of activity within the visual network (for eyes closed) and the frontal (anterior) activity (for eyes opened) were destroyed. The temporal correlation was also lost (S.I. FIGURE 7), indicating a lower agreement of ROIs between the random and the original maps. Jaccard indices were generally lower for EC (left column) than for EO (right column). This difference in the Jaccard index value observed between the EO and EC conditions may have occurred due to the amount of ROIs marked on each map. In the EO condition, the activity level (EEG signal amplitude / cortical current density) is more homogeneous across the electrodes reflecting a more distributed activity in the cortex. Thus, the threshold value is lower than in the EC condition, and increasing the probability that other regions will pass the threshold.

4. Discussion:

This study aimed to investigate the use of eLORETA and point process analysis to assess the activity of regions of interest (ROIs) belonging to the resting state networks (RSN) from EEG recordings in a 20-channel montage obtained during the resting state. Before the functional test, the impact of reducing the number of EEG recording electrodes on cortical current density was evaluated. The analysis was based on a 64-channel montage, a 20-channel downsampled version, and 20-channel standalone recordings. The point process method applied to cortical current density values effectively tracks the spatiotemporal dynamics of the ROIs belonging to the RSN. Reducing the number of electrodes from a high-density montage made it possible to quantify the losses caused by such a reduction. Despite the particularities observed in each montage, consistent activity patterns were observed between 64 and 20 channels. Furthermore, when EEG input information was randomized, spatiotemporal patterns with a biological/physiological content were lost. Physiological differences triggered by eye conditions were identified with this method. However, their spatiotemporal pattern of activity was consistent and preserved across different datasets.

4.1. Threshold and point process method:

The threshold value was individually defined for each participant, condition, and band frequency, adopting the 95th percentile value at each time point as the cutoff value. It results in a temporal variation of the threshold value. However, it allows us to select the same quantity of ROIs (5%) with the highest current density value at each time, reflecting the regions with the highest temporal synchronization. The functional characteristics of each condition assessed are preserved, as suggested by the high markers of the posterior cortical ROIs in the eyes-closed condition in the alpha bandwidth, a hallmark of the Berger effect.

The point-process method is applied in studies of RSN with fMRI approaches to reduce the data dimensionality by selecting the maximum activities. The time-space reduction occurs normalizing each BOLD signal by its standard deviation, and then, the time points at which the signal crosses a certain threshold are selected (TAGLIAZUCCHI; BALENZUELA; FRAIMAN; CHIALVO, 2011; TAGLIAZUCCHI; SINIATCHKIN; LAUFS; CHIALVO, 2016). This method is appropriate when data shows a symmetrical distribution. However, the cortical current density signals estimated from EEG recordings do not have such a characteristic. Therefore, the approach selected the time points where the signal crosses the threshold based on the current density distribution of 324 ROIs at each time point. In this way, the 95th percentile, defined as the threshold value, preserves the non-symmetrical characteristic of the signal. The method also allows comparing the compatibility of the ROIs when estimated from 64-channel and 20-channel montages. Furthermore, with the same amount of information considered above the threshold in each instant, the approach allows the temporal and spatial tracking of the ROIs with the highest current density value.

4.2. Effect of electrodes setup:

The effects of the number of EEG electrodes on the accuracy of source localization have been widely studied to identify epileptic foci (LU; YANG; WORRELL; HE, 2012; SOHRABPOUR; LU; KANKIRAWATANA; BLOUNT *et al.*, 2015; SONG; DAVEY; POULSEN; LUU *et al.*, 2015). The literature indicates that montages with high-density electrodes can improve the spatial resolution of surface EEG signals, reflecting in better localization accuracy when compared to surgical resection (LU; YANG; WORRELL; HE, 2012; SOHRABPOUR; LU; KANKIRAWATANA; BLOUNT *et al.*, 2015) and with intracranial electrodes positioned in the onset seizure zone (SOHRABPOUR; LU;

KANKIRAWATANA; BLOUNT *et al.*, 2015). A common characteristic of patients in these studies is the epileptic focus located in the inferior temporal and medial regions. In patients with an epileptic focus, the precise localization of the source of activity is critical. However, based on the high amplitudes of alpha oscillations commonly observed in the parietooccipital regions during the EC condition, for example, we can infer that the patterns of brain activity during the resting state occur at more global or regional levels. So this suggests that resting-state patterns may be less susceptible to inaccuracies in the exact source localization. By grouping the voxels into ROIs, we increase the area where activity can be located and reduce the probability of source localization error. Topographically, the regions showing the highest RT values are consistent with patterns described in other studies. As in AOKI *et al.* (2015), which applied the eLORETA method and identified independent components related to the visual network in the alpha band in the EC condition.

The uniform (homogeneous) distribution of the EEG electrodes over the scalp is important in estimating the correct source localization. However, montages with a lower density of EEG electrodes restricted to specific regions compromise the distribution of current density values. It is compensated with the electrodes homogeneously distributed across the scalp, according to MICHEL *et al.* (2004) and our results. We observed patterns that resemble the original map in our “null model 2” analysis, in which 20 electrodes were randomly selected from a 64-channel setup (5 trials of randomizations). However, trials whose EEG montage presented a higher density of electrodes in the central regions showed a more robust marking of ROIs belonging to the dorsal somato-motor network. On the other hand, trials whose setup had a higher electrode density in the anterior regions reflected an increased marking in the anterior ROIs (see the topics 5.2 and 6.3 from the supplementary material). This evidences that the source localization analysis is sensitive to the localization/distribution of the electrodes.

4.3. Effect of eye conditions (eyes-closed vs. –opened):

In terms of electroencephalographic activity, alpha is the most described cortical rhythm in terms of its reactivity with EC and EO (BARRY; CLARKE; JOHNSTONE; MAGEE *et al.*, 2007; see review CLAYTON *et al.*, 2018). Our results showed that cortical activity at alpha rhythm was consistently influenced by EO and EC conditions, reflected in two distinct patterns: 1) the EC condition was mainly characterized by having an increased activity (or higher RT) of ROIs belonging to the visual network and some posterior ROIs from the default network. It is

in line with fMRI studies which showed that during the EC condition, regions belonging to sensory systems and some regions belonging to the default network operate together. These regions constitute a network that reflects an “interoceptive” state characterized by the “internal” state processing (MARX; STEPHAN; NOLTE; DEUTSCHLANDER *et al.*, 2003; XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014). In studies performed with EEG and source localization methods, the analysis can be performed in frequency bands, showing specificities in the activity of these regions. In this study, ROIs belonging to the auditory and somato-motor network contributed most significantly to the EC condition through the beta and gamma bands.

2) The EO condition was characterized by increased activity from anterior ROIs. In the alpha band, many of these ROIs belong to networks related to the attentional processes, such as the dorsal attentional network, ventral attentional, fronto-parietal, salience, and default network. These data are in line with the hypothesis that the EO condition is characterized by an “exteroceptive” network, which reflects “external” processing, composed of regions of the attentional, ocular motor, and alert system (MARX; STEPHAN; NOLTE; DEUTSCHLANDER *et al.*, 2003; XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014).

4.4. Limitations:

The results of this study must be interpreted based on limitations. 1) The reduction in spatial resolution (number of electrodes) may result in a possible violation of the Nyquist theory (SPITZER; COHEN; FABRIKANT; HALLETT, 1989). Nevertheless, methods of reducing the number of electrodes are recurrently used to investigate the impact on source localization (LU; YANG; WORRELL; HE, 2012; SOHRABPOUR; LU; KANKIRAWATANA; BLOUNT *et al.*, 2015; SONG; DAVEY; POULSEN; LUU *et al.*, 2015). 2) We assume that the participants who had the EEG registered have a functional connectivity pattern compatible with that described in the cortical division of GORDON *et al.* (2016) since the study was carried out with hundreds of participants within an age group compatible with that of the participants in this study. 3) It must be considered that the relatively small number of electrodes (20 channels) and the use of a real anatomical model of the head affect the localization of the source. Despite this, our data show that functional differences between EC and EO conditions are consistent and that the influenced regions corroborate other neuroimaging studies. 4) Considering that Dataset 1 corresponds to EEG record data obtained from an online database, our knowledge of the

characteristics of the record is restricted to the information described by the authors of the dataset.

The approach presented in this study can contribute to understanding the RSN using a direct measure of cortical activity with an excellent temporal resolution. Information obtained in studies with fMRI and EEG can be associated. The RSN is characterized by functional connectivity within and between components of the networks. Nonetheless, the characterization of the activity also can contribute to understanding its functionality in different brain states. In addition to the high temporal resolution, the EEG recordings analysis allows for discrimination of this activity in frequency sub-bands providing additional information that cannot be obtained through the fMRI. Future studies should investigate the method described in this article using other source localization methods than eLORETA. In addition, the limitations of the method should be investigated using recordings with an even greater number of electrodes. The method's effectiveness should also be investigated by applying the analysis in different functional conditions during rest, in populations such as individuals with different clinical symptoms, sensory disabilities such as blindness or deafness, compromised brain development, or while performing cognitive tasks. The simultaneous recordings of fMRI and EEG applying the methodology described here can confirm the method's effectiveness in characterizing RSN with good spatiotemporal definition.

5. CONCLUSION:

Estimating the current density in the cortical regions of interest belonging to the resting state networks is influenced by the number of EEG recording electrodes. However, the association of the eLORETA and point-process methods effectively discriminates spatial and temporal functional characteristics arising from the EC and EO conditions, even with a reduced number of electrodes. Such differences analyzed in the alpha band, are shown in 64-channel acquisition, its derived 20-channel version and the independent data acquisition with 20 channels. Otherwise, they were lost when the original organization of the physiological signals was randomized. These results help to understand the feasibility of using clinical EEG, a low-cost and portable technique, in the brain resting state investigation.

6. REFERENCES:

AOKI, Y.; ISHII, R.; PASCUAL-MARQUI, R. D.; CANUET, L. *et al.* Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA- ICA method. **Frontiers in human neuroscience**, 9, p. 31, 2015.

AOKI, Y.; KAZUI, H.; PASCUAL-MARQUI, R. D.; ISHII, R. *et al.* EEG Resting-State Networks in Dementia with Lewy Bodies Associated with Clinical Symptoms. **Neuropsychobiology**, 77, n. 4, p. 206-218, 2019.

AOKI, Y.; KAZUI, H.; PASCUAL-MARQUI, R. D.; ISHII, R. *et al.* EEG Resting-State Networks Responsible for Gait Disturbance Features in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Clin EEG Neurosci**, 50, n. 3, p. 210-218, May 2019.

BARRY, R. J.; CLARKE, A. R.; JOHNSTONE, S. J.; MAGEE, C. A. *et al.* EEG differences between eyes- closed and eyes- open resting conditions. **Clinical Neurophysiology**, 118, n. 12, p. 2765-2773, 2007.

BECKMANN, C. F.; DELUCA, M.; DEVLIN, J. T.; SMITH, S. M. Investigations into resting- state connectivity using independent component analysis. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, 360, n. 1457, p. 1001, 2005.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, 57, n. 1, p. 289-300, 1995.

BETTINARDI, R. G. **getJaccard Matlab script**. MATLAB Central File Exchange, 2021.

BISWAL, B.; ZERRIN YETKIN, F.; HAUGHTON, V. M.; HYDE, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. **Magnetic Resonance in Medicine**, 34, n. 4, p. 537-541, 1995.

BURLE, B.; SPIESER, L.; ROGER, C.; CASINI, L. *et al.* Spatial and temporal resolutions of EEG: Is it really black and white? A scalp current density view. **Int J Psychophysiol**, 97, n. 3, p. 210-220, Sep 2015.

CLAYTON, M. S.; YEUNG, N.; COHEN KADOSH, R. The many characters of visual alpha oscillations. **European Journal of Neuroscience**, 48, n. 7, p. 2498-2508, 2018.

FRISTON, K. J.; FRITH, C. D.; LIDDLE, P. F.; FRACKOWIAK, R. S. J. Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, 13, n. 1, p. 5-14, 1993.

GORDON, E. M.; LAUMANN, T. O.; ADEYEMO, B.; HUCKINS, J. F. *et al.* Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations. **Cerebral Cortex**, 26, n. 1, p. 288-303, 2016.

HUTCHISON, R. M.; WOMELSDORF, T.; ALLEN, E. A.; BANDETTINI, P. A. *et al.* Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. **NeuroImage (Orlando, Fla.)**, 80, p. 360-378, 2013.

LANTZ, G.; GRAVE DE PERALTA, R.; SPINELLI, L.; SEECK, M. *et al.* Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? **Clinical neurophysiology**, 114, n. 1, p. 63-69, 2003.

LIU, Q.; FARAHIBOZORG, S.; PORCARO, C.; WENDEROTH, N. *et al.* Detecting large-scale networks in the human brain using high- density electroencephalography. APOLLO - UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, R.: Apollo - University of Cambridge Repository 2017.

LIU, Q.; GANZETTI, M.; WENDEROTH, N.; MANTINI, D. Detecting Large- Scale Brain Networks Using EEG: Impact of Electrode Density, Head Modeling and Source Localization.(Electroencephalography)(Brief article). **Frontiers in Neuroinformatics**, 12, 2018.

LU, Y.; YANG, L.; WORRELL, G. A.; HE, B. Seizure source imaging by means of FINE spatio- temporal dipole localization and directed transfer function in partial epilepsy patients. **Clinical neurophysiology**, 123, n. 7, p. 1275-1283, 2012.

MARX, E.; STEPHAN, T.; NOLTE, A.; DEUTSCHLANDER, A. *et al.* Eye closure in darkness animates sensory systems. **Neuroimage**, 19, n. 3, p. 924-934, 2003.

MCDONALD, J. H. **Handbook of Biological Statistics**. 3rd. ed. Sparky House Publishing, Baltimore, Maryland, 2014.

MICHEL, C. M.; BRUNET, D. EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps.(Report). **Frontiers in Neurology**, 10, 2019.

MICHEL, C. M.; MURRAY, M. M.; LANTZ, G.; GONZALEZ, S. *et al.* EEG source imaging. **Clin Neurophysiol**, 115, n. 10, p. 2195-2222, Oct 2004.

OOSTENVELD, R.; FRIES, P.; MARIS, E.; SCHOFFELEN, J.-M. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. **Computational Intelligence and Neuroscience**, 2011, 2011.

PASCUAL-MARQUI, R. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. **arXiv.org**, 2007.

PASCUAL-MARQUI, R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *In: Methods Find Exp Clin Pharmacol*. Spain, 2002. v. 24 Suppl D, p. 5-12.

PASCUAL-MARQUI, R. D.; LEHMANN, D.; KOUKKOU, M.; KOCHI, K. *et al.* Assessing interactions in the brain with exact low- resolution electromagnetic tomography. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, 369, n. 1952, p. 3768-3784, 2011.

PONCE-ALVAREZ, A.; DECO, G.; HAGMANN, P.; ROMANI, G. L. *et al.* Resting-state temporal synchronization networks emerge from connectivity topology and heterogeneity. **PLoS Comput Biol**, 11, n. 2, p. e1004100, Feb 2015.

RAICHLER, M. E.; MACLEOD, A. M.; SNYDER, A. Z.; POWERS, W. J. *et al.* A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 98, n. 2, p. 676, 2001.

RYYNÄNEN, O.; HYTTINEN, J.; MALMIVUO, J. Study on the spatial resolution of EEG--effect of electrode density and measurement noise. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, 2004, p. 4409-4412, 2004.

SOHRABPOUR, A.; LU, Y.; KANKIRAWATANA, P.; BLOUNT, J. *et al.* Effect of EEG electrode number on epileptic source localization in pediatric patients. **Clinical Neurophysiology**, 126, n. 3, p. 472-480, 2015.

SONG, J.; DAVEY, C.; POULSEN, C.; LUU, P. *et al.* EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. **Journal of neuroscience methods**, 256, p. 9-21, 2015.

SPITZER, A. R.; COHEN, L. G.; FABRIKANT, J.; HALLETT, M. A method for determining optimal interelectrode spacing for cerebral topographic mapping. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, 72, n. 4, p. 355-361, 1989.

TAGLIAZUCCHI, E.; BALENZUELA, P.; FRAIMAN, D.; CHIALVO, D. R. Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. **Frontiers in physiology**, 2011.

TAGLIAZUCCHI, E.; SINIATCHKIN, M.; LAUFS, H.; CHIALVO, D. R. The voxel-wise functional connectome can be efficiently derived from co-activations in a sparse spatio-temporal point-process. **Frontiers in neuroscience**, 10, 2016.

THOMAS YEO, B. T.; KRIENEN, F. M.; SEPULCRE, J.; SABUNCU, M. R. *et al.* The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. **Journal of Neurophysiology**, 106, n. 3, p. 1125-1165, 2011.

TRUJILLO, L. Raw EEG Data Files. Texas Data Repository Dataverse 2019.

TRUJILLO, L. T. K- th nearest neighbor (KNN) Entropy estimates of complexity and integration from ongoing and stimulus- evoked electroencephalographic (EEG) recordings of the human brain. **Entropy**, 21, n. 1, 2019.

VAN DEN HEUVEL, M.; MANDL, R.; HULSHOFF POL, H. Normalized Cut Group Clustering of Resting- State fMRI Data (Group Clustering of RS fMRI). **PLoS ONE**, 3, n. 4, p. e2001, 2008.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; HULSHOFF POL, H. E. Exploring the brain network: A review on resting- state fMRI functional connectivity. **European Neuropsychopharmacology**, 20, n. 8, p. 519-534, 2010.

XU, P.; HUANG, R.; WANG, J.; VAN DAM, N. T. *et al.* Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed. **NeuroImage**, 90, p. 246-255, 2014.

Beyond the eye manipulation in the resting-state: what can we learn with the resting-state networks?

Matheus Mangini Bertuzzo¹, Rodrigo Pereira Rocha², Ricardo Spyrides Boabaid Pimentel Gonçalves³, Adair Roberto Soares Dos Santos¹, Odival Cezar Gasparotto¹

¹Department of Physiological Sciences, Biological Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, SC, Brazil.

²Department of Physics, Center of Physical and Mathematical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, SC, Brazil.

³Institute of Biomedical Engineering and Informatics, Technische Universität Ilmenau, Germany.

ABSTRACT:

The resting-state is characterized by anatomically distributed, but functionally engaged regions that operate as networks. Named Resting-State Networks (RSN), they have distinct functional correlates. Considering that attentional allocation, lighting level and endogenous factors influence the resting-state Electroencephalographic activity (EEG) in the alpha rhythm, our hypothesis is that this is also reflected in the activity of the RSN. Thus, networks related to attentional and sensory processing, belonging to the RSN, would present distinct activity patterns regarding the controlled manipulation of these factors. Our goal is to investigate the effect of the eye condition, illumination and endogenous positioning on the activity of Regions of Interest (ROIs) belonging to the RSN. EEG of 20 participants were recorded during controlled conditions of resting state. The eLORETA method was used together with point-process analysis to select ROIs with the highest Relative Time of activity above the threshold (RT). We show that in the absence of sensorial visual input, the EC condition is characterized by centro-parietal ROIs belonging to networks as cingulo-parietal, dorsal attention and dorsal somato-motor, related to internalized processing. The EO condition is characterized by frontal ROIs from fronto-parietal, dorsal attention, default mode and ventral attention, related to attentional processing. It supports the hypothesis of internally and externally attentional allocation. We also show that the sensorial visual input (light) decreases the EEG alpha mean power. Furthermore, ROIs from the visual network predominates in darkness, and may reflect reduction in the cortical excitability of visual cortex compared to lighting. Finally, the EO condition was stable, however, the EC condition was susceptible to the endogenous positioning. It was reflected in the decreased EEG alpha mean power in P2 compared to P1, but without significant influence on ROIs activity. These results support the need for adequate control of the resting conditions in studies and help to understand the functional role of each RSN during the resting-state.

Key-words: eyes-opened; eyes-closed; light; endogenous; EEG resting-state; eLORETA.

1 – INTRODUCTION:

The resting state is often used as a baseline condition in various studies. However, this state presents a highly complex functional organization that reflects each individual's spontaneous behavioral and electrophysiological activity during periods of reduced stimulation. For decades, the scientific community has been mobilized to understand brain activity during rest and to discriminate the effects that influence its activity.

Manipulating the opening and closing of the eyes causes changes in brain activity, showing distinct functional states even during rest. From an electrophysiological perspective, the Berger effect is one of the foremost functional correlates. It is characterized by the amplitude suppression of the electroencephalographic activity (EEG) in the alpha rhythm (~8 – 13 Hz) with eye-opening in relation to the eyes-closed condition (ADRIAN, E. D.; MATTHEWS, B. H. C., 1934; ADRIAN; YAMAGIWA, 1935). The Berger effect was observed in darkness, showing that the effect occurs despite visual sensorial input. Consequently, suppression was attributed more to the allocation of visual attention than to visual sensorial input (ADRIAN, E. D.; MATTHEWS, B. H., 1934; BEN-SIMON; PODLIPSKY; OKON-SINGER; GRUBERGER *et al.*, 2013; BOYTSOVA; DANKO, 2010). However, an increase in alpha rhythm amplitude is also associated with a reduction in visual sensorial input, suggesting that ambient lighting acts as an independent modulating factor (BENEDETTO; LOZANO-SOLDEVILLA; VANRULLEN, 2018; CHAPMAN; SHELBURNE; BRAGDON, 1970). Endogenous factors also modulate the alpha rhythm independently of manipulating eye-opening and closing (BEN-SIMON; PODLIPSKY; ARIELI; ZHDANOV *et al.*, 2008). Although it is not clear which components contribute to the endogenous factor, the arousal level may be involved, once it reflects the current level of energy in a specific state and may influence the EEG alpha rhythm (BARRY; CLARKE; JOHNSTONE; MAGEE *et al.*, 2007; BARRY; DE BLASIO, 2017; BARRY; DE BLASIO; FOGARTY; CLARKE, 2020). Locus Coeruleus (LC) is an important region for arousal control. DAHL *et al.* (2022) suggest that the noradrenaline levels secreted by the LC modulate the thalamic rhythmic activity and the cortical synchronization of fronto-parietal regions involved in selective attention processes. Then, during periods of reduced stimulation, alpha oscillations are observed in the fronto-parietal regions and indicate a state of relative inhibition. Attending to relevant stimuli promotes an increase in LC activity, modifies the thalamic rhythmic activity, and desynchronize the cortical

activity. Thus, arousal changes may be associated with changes in the attentional networks but in a parallel and independent process than the attentional allocation.

The effects of manipulating eye-opening and closing, regardless of visual sensory input, have also been described in approaches using fMRI (JAO; VÉRTES; ALEXANDER-BLOCH; TANG *et al.*, 2013; MARX; STEPHAN; NOLTE; DEUTSCHLANDER *et al.*, 2003; XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014). Distinct states of mental activity are attributed to Eyes-Opened (EO) and Eyes-Closed (EC) conditions. An interoceptive state characterized by an internalized imagination and sensorial processing was associated with the EC condition. Conversely, an exteroceptive state characterized by external information processing, attention, and eye movement, was associated with the EO condition (MARX; STEPHAN; NOLTE; DEUTSCHLANDER *et al.*, 2003). Similar features were identified in congenitally blind (HÜFNER; STEPHAN; FLANAGIN; DEUTSCHLÄNDER *et al.*, 2009), supporting the idea that the effect occurs independently of visual sensory input. In an illuminated environment, the visual cortex showed larger activation in the EO condition compared with the EC condition (MARX; DEUTSCHLÄNDER; STEPHAN; DIETERICH *et al.*, 2004), indicating a complementary effect of lighting on the visual sensorial cortex processing.

In parallel, fMRI and PET scan studies identified anatomically distinct regions but functionally engaged, and organized as networks, called Resting State Networks (RSN) (BISWAL; ZERRIN YETKIN; HAUGHTON; HYDE, 1995; GREICIUS; KRASNOW; REISS; MENON, 2003; RAICHLE, 2011; 2015b; RAICHLE; MACLEOD; SNYDER; POWERS *et al.*, 2001; ROCHA; KOÇILLARI; SUWEIS; CORBETTA *et al.*, 2018; VAN DEN HEUVEL; HULSHOFF POL, 2010). Consistent patterns of interaction across regions were observed regardless of the adopted mathematical method and the lack of standardization, such as eye condition or lighting level (BECKMANN; DELUCA; DEVLIN; SMITH, 2005; GORDON; LAUMANN; ADEYEMO; HUCKINS *et al.*, 2016; VAN DEN HEUVEL; MANDL; HULSHOFF POL, 2008). Through the fMRI exam, AGCAOGLU *et al.* (2019) showed an increase in the functional connectivity of the visual network between its components (intra-network) and with the components of other RSN (inter-networks) in the EO condition. In contrast, the EC condition showed an increase in the connectivity of the auditory and sensorimotor networks with the other networks. COSTUMERO *et al.* (2020) observed an increase in the connectivity of the primary visual cortex with regions of the default mode and sensorimotor networks in the EC condition and with the salience network in the EO condition.

These data suggest that despite the consistency of the RSN patterns, its activity is sensitive to the eye state.

The exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (eLORETA) has been used to check the compatibility of EEG and fMRI technique in the RSN characterization. The application of ICA in eLORETA resulted in the identification of similarities of its components with 14 networks previously described in fMRI studies during the EO condition. In addition, the EEG fragmentation in frequency sub-bands (delta to gamma) showed functional specificities (LIU; FARAHIBOZORG; PORCARO; WENDEROTH *et al.*, 2017; LIU; GANZETTI; WENDEROTH; MANTINI, 2018). In the EC condition, five independent networks were identified in the alpha, beta, and gamma frequency bands, including a visual network in the alpha frequency band (AOKI; ISHII; PASCUAL-MARQUI; CANUET *et al.*, 2015). The previous mentioned studies showed that the eLORETA method can capture electrophysiological signatures of the brain related to the fMRI-RSN. In addition, it allows to refine the understanding of RSN activity through frequency band analysis.

Based mainly on the EEG alpha rhythm, the studies above indicate that the resting state is influenced by at least three concomitant factors: 1. An attentional allocation effect is guided by the manipulation of eye-opening and closing; 2. A lighting effect; and, 3. Endogenous processing reflecting the individual's current activation state. Nevertheless, there is still considerable variability in the resting condition adopted in RSN studies. Therefore, there are at least two gaps in which this study is designed to contribute: 1. To emphasize the need for adequate control of the resting conditions adopted during the studies, and 2. To allow evaluation of the compatibility of information obtained with fMRI and EEG.

Spontaneous activity during rest is not random, but organized in anatomically distinct regions that present functional engagement grouped in RSNs. Considering the distinct functional correlates of each network, we submitted participants at rest to protocols with relatively controlled eye condition (attentional allocation), lighting, and endogenous positioning factors to identify the contribution of each network to this particular behavioral state. Thus, we hypothesize that networks related to attentional and sensory processing, belonging to the RSN, would present distinct activity patterns regarding the controlled manipulation of these factors. Therefore, the effects may prevail in some networks, with greater or lesser overlap, depending on the entrainment power of each of them in the context of the moment of the approach.

Then, in this study we investigated the influence of eye condition, lighting, and endogenous positioning on the spatiotemporal brain activity in Regions of Interest (ROIs) belonging to the RSN. The aggregated method eLORETA and point-process was applied to estimate and select the ROIs with the highest activity in controlled conditions of resting state. We demonstrate that the EO/EC manipulation (when environmental lighting is absent) is characterized by distinct ROI's topographic patterns supporting the current hypothesis of external and internal attentional allocation. Furthermore, the activity of ROIs from the sensorial visual network contributes more effectively to the lightning condition, however, is almost absent in the darkness. Finally, the EC condition showed to be more vulnerable to endogenous positioning than the EO condition.

2 - METHODS:

2.1 - Participants:

The EEG of thirty healthy subjects was recorded in the morning, from 9 am to noon, during controlled conditions of the resting state. Twenty participants met the inclusion criteria, and ten were excluded: due to failures in the electrocardiogram recording (1), little alpha suppression with the opening of the eyes (5), very atypical spectrum of activity or excessive delta and theta oscillations (4). The selected participants were between 18 and 27 years old (median: 22, interquartile range: 20 – 25.3), undergraduate (13 / 65%) and graduate (7 / 35%) students at the Federal University of Santa Catarina (UFSC). Two days before the EEG recording, every participant received a letter with preparation instructions for the EEG recording. They were instructed not to use medication or psychoactive or calming substances, and avoid sleep deprivation. They declared a sleep time average of 07h11min (SD: 34min, range: 6h - 8h), and none of the participants practiced intense physical activity in the 24 hours before the EEG recording. In addition, they all declared not to present any diagnosed neurological, psychiatric, or psychological disorder. The project was approved by the Human Being Research Ethics Committee (CEPSH) of UFSC (protocol: 19734913.5.0000.0121).

2.2 – Data acquisition and recording procedures:

Participants were submitted to twenty minutes of EEG recordings during two recording protocols, each subdivided into two blocks, applied randomly for each participant (S.I. Figure 3). In one protocol, named P1, participants were instructed to open and close their eyes following an auditory command, in 30-seconds intervals, totaling 5 minutes in a bright environment (P1, block A) and 5 minutes in complete darkness (P1, block B). In the other protocol, named P2, the lighting in the room automatically switched between light and dark in 30-seconds intervals. At the same time, the participant remained for 5 minutes with their eyes opened (P2, block A) and 5 minutes with their eyes closed (P2, block B). There was a 2 minutes interval between each recording blocks. The brightness of the room from the ceiling was kept at 144 lux (SEKONIC L-758 Cine Digital Master Equipment, Hakodate, Japan).

The data was recorded with Neuron-Spectrum-5 electroencephalograph (Neurosoft, São Paulo, SP, Brazil), Neuron-Spectrum (v. 2.3.70.0) software, and with a sampling rate of 1000 Hz. First, the scalp was prepared to receive the electrodes with a NuprepTM abrasive paste (D.O. Weaver & Co., Aurora, CO, USA) in gauze. Then, the electrodes were fixed to the scalp using a Ten-20 fixative and conductive paste (D.O. Weaver & Co., Aurora, CO, USA). The ground electrode was positioned at CPz, and the ipsilateral ears lobe was adopted as a reference. Next, the impedance of EEG electrodes was assessed (acceptable < 8 k Ω), and the notch filter (60 Hz) was turned ON. Twenty monopolar EEG channels were placed according to the International 10-20 System (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3/T7, C3, Cz, C4, T4/T8, T5/P7, P3, Pz, P4, T6/P8, O1, Oz, O2), one bipolar ECG (electrocardiogram) and one EOG (electrooculogram) bipolar channels were simultaneously recorded. Electrodes positioned below the right clavicle near the outer end, and another below the left clavicle close to the central part of the clavicle body, recorded the ECG. For the EOG and eyeblinks recordings, electrodes were positioned in the upper corner of the left eye and the other on the lower corner of the right eye.

The experiment was performed in a room prepared exclusively for the experiment, with a seal to prevent the entry of external lighting. Participants were seated during all the experiment, facing an opaque beige panel positioned approximately 90 cm in front of them. Before starting the EEG recording, the participants viewed their real-time EEG activity on a monitor. They were instructed to minimize artifacts such as eye movements, muscle contractions, and body movements. During the EEG recording, only the participant remained in the recording room while the researcher (B., M. M. and G., O. C.) monitored it in an adjacent room.

2.3 – Data processing:

The EEG recordings were re-referenced to the average ear lobe in the Neuron-Spectrum software and later exported to the MATLAB software (MATHWORKS Inc., <http://www.mathworks.com/>, version R2014b). The EEG raw data was preprocessed offline mainly with scripts written in MATLAB software using the Fieldtrip Toolbox (OOSTENVELD; FRIES; MARIS; SCHOFFELEN, 2011). The data processing can be summarized in three stages. In the first stage, we applied Independent Component Analysis (ICA) in the raw data (the ‘runica’ method) to remove ocular and cardiac artifacts. Independent components containing artifacts were identified using information from the power spectrum and correlation of the EEG with EOG and ECG. The EEG data was band-pass filtered at 0.5 – 50 Hz, and the remaining artifacts were removed visually (e.g. muscular artifacts). Periods of 1 second before and 2 seconds after the transition between conditions were also excluded from the analysis. In the second stage, the same EEG data was band-pass filtered in sub-bands (delta: 1.5 – 4 Hz; theta: 4 – 8 Hz; alpha: 8 – 13 Hz; beta: 13 - 30 Hz; and gamma: 30 – 45 Hz) and the same artifactual periods identified previously were removed. The remaining continuous data without artifact, in each frequency band, was fragmented in 4.096 seconds epochs without overlapping. The epochs were used for spectral analysis and exported to eLORETA software (PASCUAL-MARQUI, 2007; PASCUAL-MARQUI, 2002). Just the EEG data filtered in the alpha band was used for eLORETA analysis in this study. The Fast Fourier Transform (FFT) was calculated through the method of multitaper frequency transformation using the “Hanning” taper, with no zero padding (FFT calculated based on the maximal length of each epoch) and with a frequency resolution 0.2441 Hz. The power spectra were averaged across all epochs and then averaged across all individuals for each condition: Protocol 1 with Eyes-Closed in the light (P1_ECL) and the dark (P1_ECD); with Eyes-Opened in the dark and the light (P1_EOL and P1_EOD); and Protocol 2 (P2_ECL, P2_EOL, P2_ECD, P2_EOD). Next, we calculated the mean alpha power (8 – 13 Hz) and averaged across all electrodes (See Figure 1).

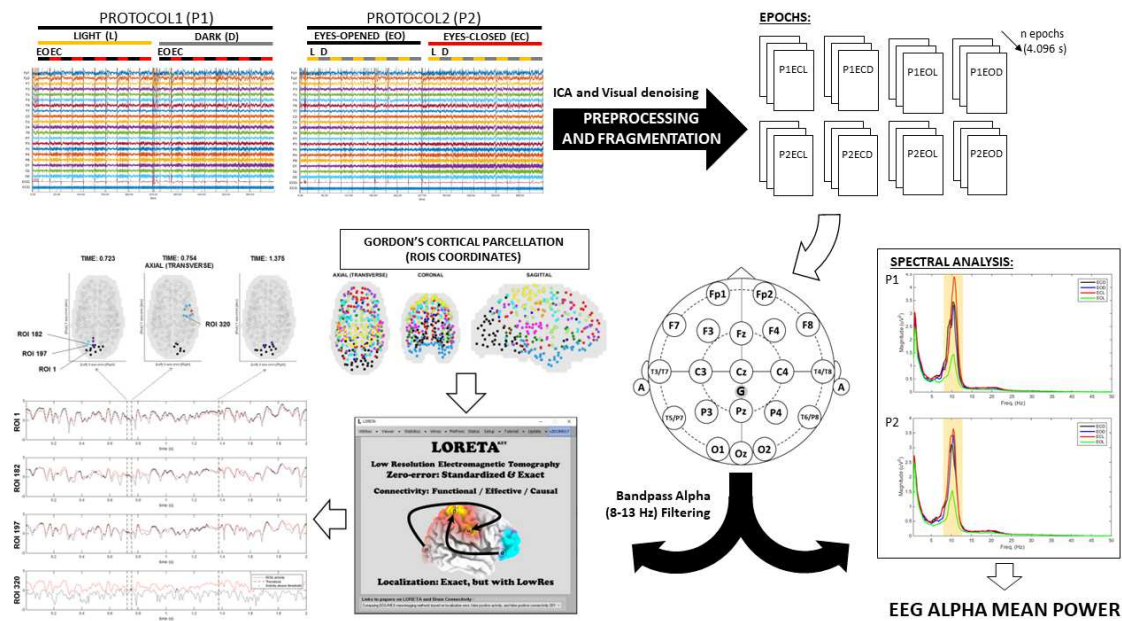


Figure 1 – Data processing steps. The participants' EEG was recorded during controlled periods of eye condition (eyes-opened and closed) and lighting (light and dark) in two separate protocols (P1 and P2). Independent Component Analysis (ICA) was used to remove artifacts related to heartbeat and eye or eyelid movements. Remaining artifacts were visually removed. Data were filtered in the 0.5-50 Hz band and fragmented into 4.096 second epochs. The spectral analysis was based on the averaged 20 EEG recorded channels, used to calculate the absolute mean power in the alpha band (8-13Hz) for each recorded condition. The same epochs were filtered in the alpha band and exported to the eLORETA software. The log-normalized Cortical Current Density was estimated for 324 ROIs belonging to the RSNs, based on Gordon's Cortical Parcellation. A threshold based on the 95th percentile of ROI's activity was defined as the cut-off value for selecting “active” regions. The total time that each ROI remained “active” in relation to the total recording time, in each condition, was used to define the Relative Time of Activity Above Threshold (RT).

The effects of the eye conditions (attentional allocation), illumination, and endogenous positioning (protocols) are better described as modulators of the EEG alpha rhythm. Before investigating the effects of these factors on the ROIs from the RSNs, we analyzed the EEG alpha mean power as a guide to identify the most relevant interactions or main effects. We averaged the EEG alpha power across all electrodes once source analysis uses all electrodes to estimate the voxels activity that compose ROIs.

2.4 – eLORETA software and regions of interest:

The cortical current density for 6239 voxels was temporally estimated with the eLORETA software (more information about the eLORETA method see: ‘<http://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/Methods/MethodsEloretta.htm>’). Regions of interest (ROIs) were formed by grouping all voxels within a 10 mm radius from their centroid coordinate without overlapping. The ROI's cortical current density values were log-

transformed normalized (scaled). All 324 ROIs belong to a given Resting-State Network (visual, retrosplenial temporal, dorsal and ventral somato-motor, auditory, cingulo-opercular, dorsal and ventral attention, salience, cingulo-parietal, fronto-parietal, default network, and “none”), and the centroid coordinates were obtained from the parcellations of the cortical surface generated by Gordon *et al.* (2016). The relevant data for the original Gordon’s parcellation (network assignment of each ROI, MNI coordinates, and other information) can be accessed on the website: ([‘https://sites.wustl.edu/petersenschlaggarlab/resources/’](https://sites.wustl.edu/petersenschlaggarlab/resources/)).

2.5 – Threshold and parameters analyzed:

The cortical current density estimated with eLORETA software was exported and analyzed through scripts developed in the MATLAB software. First, a point-process method was applied to analyze the temporal dynamic of the cortical current density. Based on a matrix (324 ROIs x N time frame), an *individual threshold* was defined as the 95th percentiles of current density magnitude calculated in each time window, developed for each subject, band frequency, and condition. The cutoff threshold value was used to establish the regions considered “active”. Next, we calculated the Relative Time Above the Threshold (RT) consisting of the relative number of frames (time) that each ROI was above the threshold compared to the total number of frames. For a detailed description and application of the method see Bertuzzo *et al.* (In submission)).

2.6 – Statistical analysis:

2.6.1 – EEG alpha mean power and threshold values:

Separated repeated-measures ANOVA with the within-factors protocol (P1, P2), eyes (closed, opened), and light (light, dark) were applied to compare differences for EEG alpha mean power and threshold values (average and standard deviation). A significance level of $\alpha = 5\%$ was adopted, and the Newman-Keuls posthoc test was used for pairwise comparisons when appropriate. The analyzes were conducted using the Statistica software (Statistica 12.5 - STATSOFT Inc., Tulsa, OK, USA). The results are represented as mean \pm SEM, and the symbol ‘*’ in the figures represents comparisons where the p-values are lower

than 5% ($p < 0.05$). The effect size was referred to by the partial-eta-squared (η_p^2). All F tests had (1, 19) degrees of freedom.

2.6.2 – Spatiotemporal patterns of ROIs with highest RT values:

RT values were first averaged (median) for each ROI across all participants. Then, two indexes were applied to quantify similarities between the two maps. First, Pearson's correlation (r) was applied to quantify the equivalence between RT values. Next, the Jaccard similarity index was used to quantify the topographical equivalence across maps (BETTINARDI, 2021), considering the ROIs with the highest RT values. Finally, 30% of the ROIs (97 of 324 ROIs) with the highest RT values in each condition were assigned the value "1" and "0" for the others, generating a binary vector.

2.6.3 – Comparison across conditions:

The comparison across conditions were made applying paired tests corrected for multiple comparisons. Wilcoxon signed-rank tests were applied to compare the RT values of each ROI belonging to the RSN. The False Discovery Rate (FDR) method was applied to correct multiple comparisons (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995). Thus, the Benjamini and Hochberg (B-H) procedure was adopted to calculate critical values and control an FDR with $\alpha = 0.05$ for the 324 hypothesis tests performed. The procedure followed the steps: 1. Individual p-values were ordered and ranked from smallest to largest; 2. Each individual p-value was compared to its B-H critical value, obtained with the formula $(i/m)\alpha$, where "i" is rank position, "m" represents the total number of tests ($m = 324$) and " α " is the FDR value; 3. All tests until the highest ranked test with $p\text{-value} \leq \text{B-H critical value}$ were considered significant (MCDONALD, 2014).

3 – RESULTS:

3.1. EEG alpha power:

The repeated-measures ANOVA of EEG alpha mean power showed no significant differences in the interaction "PROTOCOL x EYES x LIGHT" ($F(1,19) = 0.03$, $\eta_p^2 = 0.002$, $p = 0.857$) (S.I. Table 1). However, there were significant differences in the interactions "LIGHT

x EYES” ($F(1,19) = 25.57$, $\eta_p^2 = 0.574$, $p < 0.01$) and “PROTOCOL x EYES” ($F(1,19) = 6.07$, $\eta_p^2 = 0.242$, $p = 0.023$). The results show the high modulation power promoted by lighting on the EEG alpha synchronization. Figure 2 refers to the “LIGHT x EYES” interaction and shows that the EEG alpha mean power with EO was significantly lower than that with EC in a bright environment. However, being with the EC or EO in complete darkness did not significantly impact the EEG alpha mean power. It indicates that the effect of eye condition is more subtle than lighting.

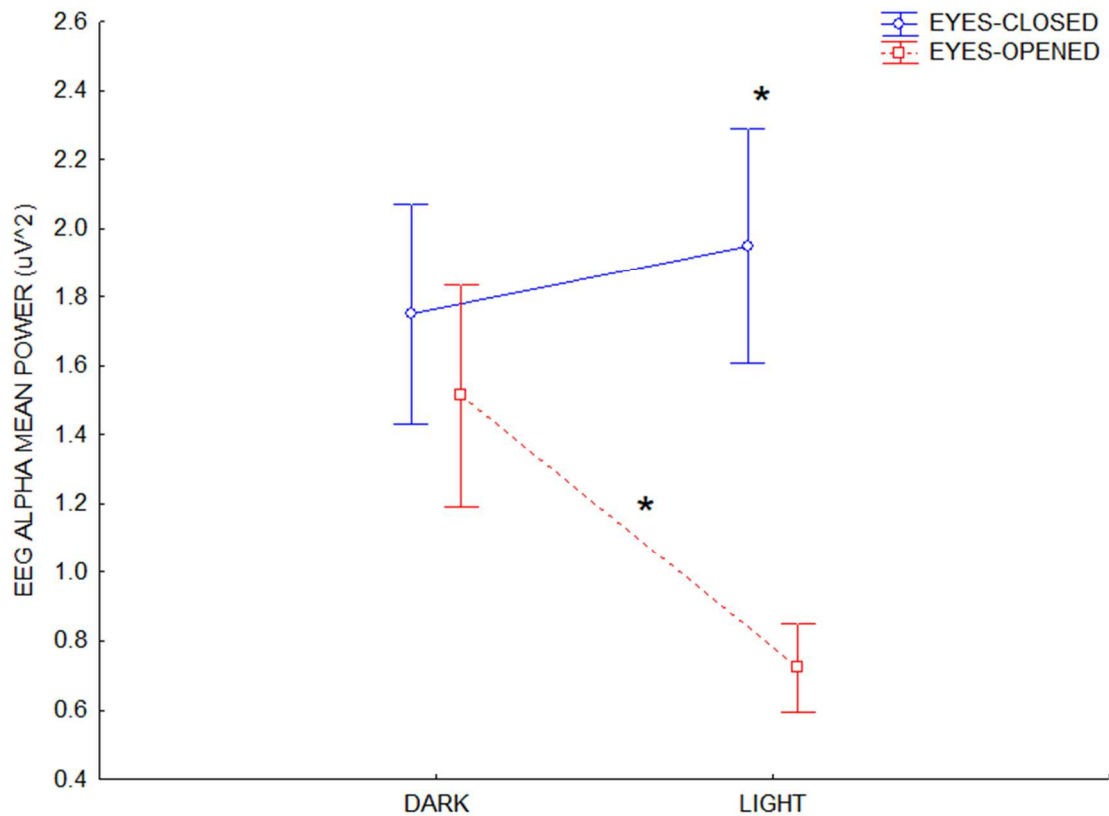


Figure 2 - Effect of the eye condition (eyes-opened, EO, or eyes-closed, EC) above the EEG alpha mean power in the light and dark conditions. “LIGHT x EYES” interaction ($F(1,19) = 25.57$, $\eta_p^2 = 0.574$, $p < 0.01$). Values are presented as mean and standard error of mean “*” = $p < 0.05$.

The eye condition also interacted significantly with the protocol (Figure 3, “PROTOCOL X EYES” interaction). In this interaction, the EEG alpha mean powers with EO were significantly lower than that with EC, regardless of the recording protocol. And the EEG alpha mean power during the EC condition was significantly higher in protocol 1 than protocol 2. Protocol 1 required active manipulation of the EO and EC conditions by the volunteers, in response to an audible command. In protocol 2, the periods of EO and EC were continuously

maintained by the participants during the EEG recording, without the need for active manipulation of the eye condition.

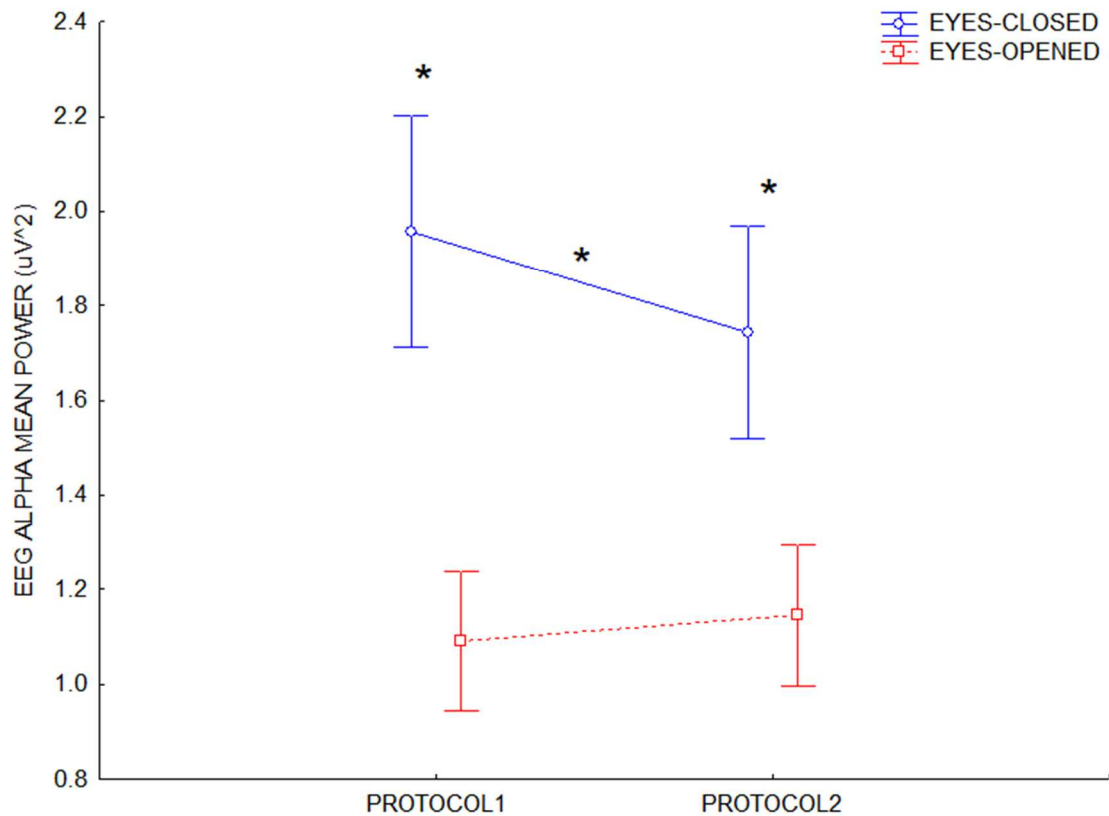


Figure 3 - Effect of the eye condition (eyes-opened, EO, or eyes-closed, EC) above the EEG alpha mean power in the Protocols 1 and 2. “PROTOCOL x EYES” interaction ($F(1,19) = 6.07$, $\eta^2 = 0.242$, $p = 0.023$). Values are presented as mean and standard error of mean “*” = $p \leq 0.05$.

3.2. Point-process analysis:

3.2.1. Threshold values:

Next, we investigated the effects of the eye condition, illumination, and endogenous positioning above the threshold values set for the point-process analysis. We hypothesized that the averaged values of the thresholds and their variance (standard deviation), would reflect the individual state of each condition evaluated since the current density values derive from the alpha EEG activity. Therefore, we set the threshold individually and in each time frame. It allowed us to select the maximum activities that preserve each condition’s functional characteristic.

The averaged threshold value's statistical analysis was similar to the EEG alpha mean power analysis. There was a significant difference on the interaction "Light x Eyes" ($F(1,19) = 17.967$, $\eta_p^2 = 0.486$, $p < 0.01$, S.I. Table 2 and S.I. Figure 1A) and "Protocol x Eyes" ($F(1,19) = 5.714$, $\eta_p^2 = 0.231$, $p = 0.027$, S.I. Figure 1B). The averaged threshold values were lower in the EO condition during the illuminated environment.

The standard deviation was used as a variance measure of the threshold values. The threshold variance was lower during the EC compared to the EO condition ('Eyes' main effect; $F(1,19) = 7.501$, $\eta_p^2 = 0.283$, $p = 0.013$, S.I. Table 3 and S.I. Figure 2A), and lower in the Protocol 1 compared to the Protocol 2 ('Protocol' main effect; $F(1,19) = 8.319$, $\eta_p^2 = 0.305$, $p = 0.010$, S.I. Figure 2B).

These results show that: 1) the effects of the eye condition, illumination, and endogenous positioning influence the threshold values, showing equivalent statistical differences between the averaged threshold value and the EEG alpha mean power; 2) even after data transformation by the eLORETA software, the effects observed in the alpha band are preserved in the cortical current density.

3.2.2. Spatiotemporal patterns of ROIs and comparison across conditions:

The analysis of the spatiotemporal pattern of ROIs and the differences across conditions were made based on the previous statistical investigation of EEG alpha mean power. We focused on the 'light x eyes' and 'protocol x eyes' interactions. The RT values from the "absent" factor were averaged in each condition.

3.2.2.1. 'Light x Eyes' interaction:

Results from the 'Light x Eyes' interaction are shown in Figure 4, where the RT values from the 'protocol' effect were averaged. The maps in the middle (gray box) show the ROIs with the highest RT values in each condition: Eyes-Closed in the Darkness (ECD), Eyes-Closed in the Light (ECL), Eyes-Opened in the Darkness (EOD), Eyes-Opened in the Light (EOL). The Jaccard index ($J \geq 0.644$) and Pearson's correlation ($r \geq 0.950$, $p < 0.01$) indicates high spatiotemporal similarities across the maps (see S.I. Table 4 for more details). All maps share expressive number of ROIs located in the posterior part of the brain, which belongs to the visual,

from the visual, default mode, and cingulo-opercular networks. During the EO in the darkness (EOD > ECD), the ROIs were concentrated in the frontal region, belonging to the fronto-parietal, dorsal attention, default mode, ventral attention, 'none' and cingulo-opercular networks.

The lighting effect on the ROIs RT values was evaluated by comparing 'EOL' x 'EOD' conditions (Figure 4 – bottom). In these conditions, we assume that the attentional allocation is directed in the same direction (externally, with the EO); therefore, the predominant modulation factor is lighting. We hypothesized that the lighting effect would impact mainly ROIs from networks related to visual sensorial processing. The results showed that when visual sensory input is diminished (by darkness), RT values increase from ROIs belonging to the visual, retrosplenial temporal, none, dorsal, and ventral attention networks (EOD > EOL). Conversely, when visual sensory input is increased by lighting, anterior ROIs predominate from somato-motor ventral, salience, cingulo-opercular, fronto-parietal, default mode, auditory, dorsal and ventral attention, dorsal somato-motor, and none (EOL > EOD).

When the factors eye condition and illumination are included together (ECL x EOL, Figure 4 - right), ROIs from the retrosplenial temporal, visual and cingulo-parietal networks predominate during the eyes-closed condition (ECL>EOL). It also promotes an increase of ROIs in the anterior part of the brain from ventral somato-motor, salience, cingulo-opercular, fronto-parietal, auditory, 'none', ventral attention, dorsal somato-motor, and dorsal attention networks (EOL>ECL).

In the 'ECD x ECL' comparison (Figure 4 – upper), attention is also assumed to be allocated in the same direction (internally). ROIs from the visual network contributes significantly to the light condition, and anterior ROIs contribute to the dark condition. Could it be an eyelid transillumination effect?

3.2.2.2. 'Protocol x Eyes' interaction:

Figure 5 shows results from the 'Protocol x Eyes' interaction, in which the RT values from the light effect were averaged across conditions. High similarity index ($J \geq 0.780$; $r \geq 0.982$, $p < 0.01$; see S.I. Table 7 for more details) were observed across the four maps (gray box): Eyes-Closed during Protocol 1 (P1EC) and Protocol 2 (P2EC), Eyes-Opened during Protocol 1 (P1EO) and Protocol 2 (P2EO). ROIs with the highest RT values were seen in the

parietooccipital region in all maps (S.I. Table 8). However, ROIs localized at frontal regions were seen just in the EO condition.

INTERACTION PROTOCOL*EYES [LIGHT AVERAGED]

ALPHA (8 - 13Hz)

FDR = 0.05

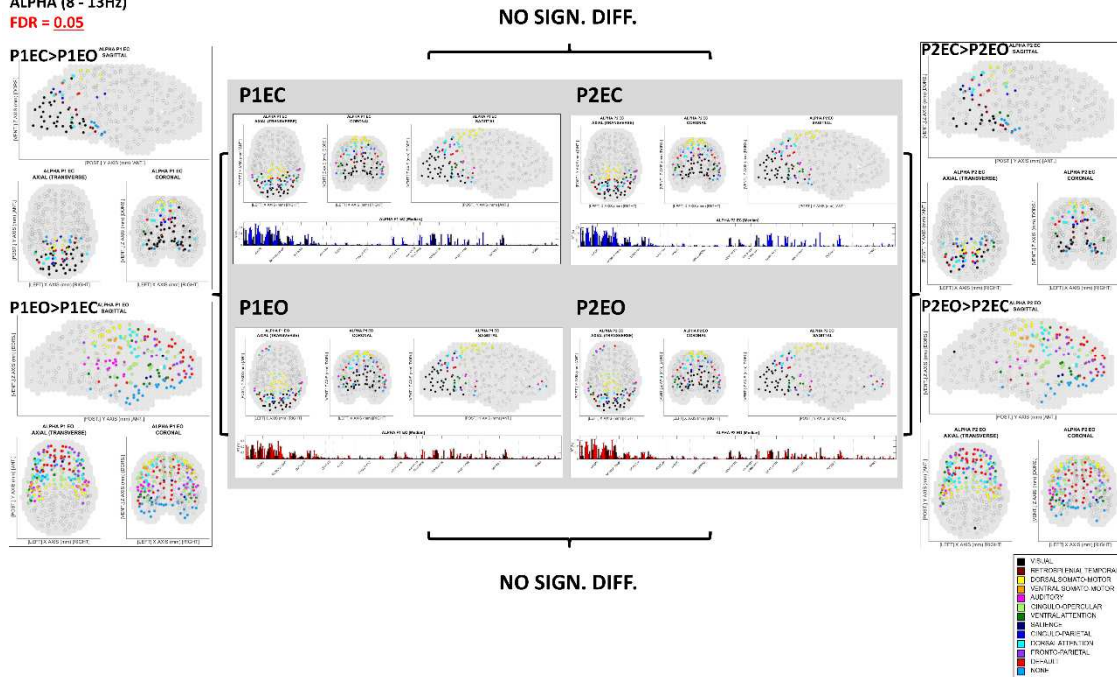


Figure 5 - Influence of the eye condition (eyes-opened, EO, or eyes-closed, EC) above the RT values of ROIs in the Protocol1 (P1) and Protocol2 (P2), in the alpha band (8-13 Hz). The maps inside the gray box shows the spatiotemporal distribution of ROIs in each condition, selecting 30% of ROIs with the highest RT values. The diameter of the circles represents the intensity of the RT values, and the colors inform the network to which the ROI belongs. The bar graph below the maps shows the median value of the RTs for each ROI. The maps outside the gray box shows the comparison across conditions. Wilcoxon signed-rank tests were applied to compare the RT values of each ROI and False Discovery Rate method (FDR = 0.05) to correct multiple comparison. For these outside maps, all circles show the same diameter. The spatial distribution of ROIs is presented in the sagittal, coronal, and transverse planes.

The eye condition functional effect was observed in protocols P1 (P1ECxP1EO, Figure 5 – left) and P2 (P2ECxP2EO, Figure 5 – right). The EC condition (P1EC>P1EO and P2EC>P2EO, S.I. Table 9) showed prevalent activation of posterior ROIs from networks as retrosplenial temporal, cingulo-parietal, visual, and dorsal attention. The EO condition (P1EO>P1EC and P2EO>P2EC) showed activation of anterior ROIs from networks as ventral somato-motor, salience, cingulo-opercular, fronto-parietal, default mode, dorsal and ventral attention. Nevertheless, no significant differences were found between Protocol 1 and Protocol 2.

4 - DISCUSSION:

Previous studies have shown that the EEG alpha rhythm is modulated by eye manipulation (EO vs. EC), in which the effect occurs independently of the visual sensorial input and, consequently, is attributed to attentional allocation (BEN-SIMON; PODLIPSKY; OKON-SINGER; GRUBERGER *et al.*, 2013). Concomitantly, alpha oscillations are influenced by an endogenous effect, which occurs despite the effect induced by EO and EC (BEN-SIMON; PODLIPSKY; ARIELI; ZHDANOV *et al.*, 2008). The lack of control for these variables in studies investigating brain activity during the resting state results in discrepant brain activity patterns. It limits identifying each factor's contribution within this period of reduced stimulation. In this study, we investigate the effects of the eye condition (attentional allocation), lighting, and endogenous positioning on the activity pattern of ROIs belonging to the RSN. A controlled recording protocol was developed to decompose these effects while the EEG activity was recorded. We observed that: 1. In the darkness, the EO condition was characterized by the highest RT values at ROIs located mainly in the frontal regions, and the EC condition by ROIs located in the central-parietal regions. However, this change was not significant in the EEG alpha mean power; 2. Changes in environmental lighting while eyes were opened resulted in a significant modulation of ROIs from the visual network, with a lower EEG alpha mean power in the light compared to darkness; 3. Protocol differences were identified only in the EEG alpha mean power, in which the Berger effect was reduced in the Protocol 2 compared to Protocol 1.

4.1 - Eyes-closed/eyes-opened manipulation and attentional allocation:

In the ECD condition, the activity of ROIs predominated in the centro-parietal region which belongs to dorsal somato-motor, dorsal attention, cingulo-parietal networks and posterior ROIs of the default mode network. Studies with fMRI described increases in activity in somatosensory areas (WEI; CHEN; LI; LIU *et al.*, 2018), in sensorimotor network connectivity with other networks (AGCAOGLU; WILSON; WANG; STEPHEN *et al.*, 2019), and in regional connectivity (between nodes belonging to the same network) (XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014) during EC related to EO condition. However, these studies were not conducted during the complete darkness or did not show this information. It limits the result's interpretation as it avoids discriminating the overlapping effects of attentional allocation and visual sensory input. Despite this, our results align with these results insofar as the RT value of ROIs belonging to the somato-motor network were higher in the ECD than EOD condition.

According to Brodoehl et al. (2015), visual processing switches to somatosensory processing during the ECD condition, improving somatosensory perception.

ROIs located over the parietal lobe (mainly at the precuneus) and in the posterior cingulate cortex belong to the cingulate-parietal and the default mode networks (TORO; FOX; PAUS, 2008). Their contribution to brain activity occurs mainly when the individual is not engaged in a task (FOX; SNYDER; VINCENT; CORBETTA *et al.*, 2005; GREICIUS; KRASNOW; REISS; MENON, 2003). The dorsal attentional network is recruited when attention is directed externally. In this way, it sends information through “top-down” processing and influences the processing of characteristics and location of stimuli in the sensory cortex (CORBETTA; PATEL; SHULMAN, 2008). In the EC condition, the somatosensory, visual, auditory, and default mode networks are described as components of an “interoceptive” network, associated with an internally focused state of imagination and sensory processing (XU; HUANG; WANG; VAN DAM *et al.*, 2014). In this study, in addition to the somato-motor network, we identified few ROIs belonging to the visual and default mode networks during the ECD condition.

The EOD condition was characterized by ROIs with the highest RT values in the frontal regions. Part of these ROIs belongs to the fronto-parietal network composed of voxels located in Brodmann's areas 10 and 46, which correspond to the anterior and dorsal prefrontal cortex. The dorsolateral prefrontal cortex is critical for keeping behavioral goals in working memory and protecting them from distracting information, an important mechanism for exercising top-down control (PTAK, 2012). The ROIs from Default Mode Network (DMN) present in the EOD condition contain voxels located in the Brodmann areas 10 and 32, which correspond to the regions of the Anterior Prefrontal Cortex (Medial Ventral) and Dorsal Anterior Cingulate Cortex, respectively. In the DMN, the Ventral Medial Prefrontal Cortex (VMPF) is essential for the dynamic balance between the attentional focus and the individual's emotional state (RAICHLE, 2015a). Internal and external sensory information is sent from the orbitofrontal cortex to the VMPF and then sent to structures such as the hypothalamus, amygdala and periaqueductal gray (ÖNGÜR; PRICE, 2000). Because of this, VMPF is considered fundamental in processing information associated with social behavior, mood control, and motivational direction (RAICHLE, 2015a).

Our results support the hypothesis that the functional effect caused by manipulating the eyes conditions occurs due to the attentional allocation when visual sensory input is absent. In the darkness, the EC condition was composed by ROIs from networks that reflect an

internalized processing such as the cingulate-parietal, default mode and somatosensory networks, in addition to ROIs of the dorsal attentional network. The EO condition was composed by anterior ROIs belonging to attentional networks, such as ventral attentional, dorsal attentional and fronto-parietal networks. Two other interesting patterns support this hypothesis: 1) few ROIs from the visual network were influenced by EO and EC in the darkness, suggesting a reduced influence of visual sensory input. In the lightning condition, where visual sensory input was present, the EO and EC influenced visual network activity. 2) Specific ROIs belonging to the default mode network respond differently to manipulation of EO and EC. ROIs located posteriorly, in regions corresponding to the posterior cingulate cortex and medial precuneus, increase activity in the EC condition. Functionally, these regions are related to autobiographical memory retrieval (MAZZONI; CLARK; DE BARTOLO; GUERRINI *et al.*, 2019), and internal mentation (see review ANDREWS-HANNA, (2012)). Conversely, the ROIs located in the anterior regions, related to the reception of external information (ÖNGÜR; PRICE, 2000), stand out in the EO condition.

4.2 – Illumination effect:

Lighting influenced the EEG alpha absolute mean power and the activity of the ROIs belonging to the RSN, independently of the effects caused by attentional allocation and endogenous positioning. Our results corroborate previous studies that show an increase in spontaneous EEG alpha amplitude in the face of reduced ambient lighting or visual sensory input (BENEDETTO; LOZANO-SOLDEVILLA; VANRULLEN, 2018; CHAPMAN; SHELBURNE; BRAGDON, 1970). Furthermore, studies have shown that posterior EEG alpha power is inversely related to visual excitability (ROMEI; BRODBECK; MICHEL; AMEDI *et al.*, 2008) and associated with metabolic deactivation (MOOSMANN; RITTER; KRASTEL; BRINK *et al.*, 2003). The increased EEG alpha mean power in the dark condition may reflect reduced excitability of posterior cortical regions relative to the bright condition. In our results, this was also expressed in the ROIs of the visual network, which showed higher RT values in the dark condition compared to the illuminated condition.

4.3 – Endogenous positioning:

The purpose of using two recording protocols in this study was to submit participants to different levels of endogenous positioning. Protocol 1 required participants to actively switch the EC/EO conditions at relatively short intervals (30 seconds). Protocol 2 required passive positioning of the participants, who maintained the eye conditions for longer periods (5 minutes) and were susceptible to short interval changes in the room's lighting. Thus, due to the dynamic characteristic of Protocol 1, we inferred that it required higher participant's attention and arousal level compared to Protocol 2, which had a more "monotonous" characteristic.

Lower EEG mean alpha power was observed in the EO condition compared to the EC condition in both Protocols 1 and 2. This indicates that the effect promoted by attentional allocation was preserved in both protocols, regardless of the room's lighting level. Differences between the two protocols were observed only in the EC condition, where the EEG alpha mean power was higher in Protocol 1 than in Protocol 2. Increases in alpha rhythm amplitude have been mainly attributed to inhibition processes (KLIMESCH; SAUSENG; HANSLMAYR, 2007). In this interpretation, regions not engaged in tasks present increased alpha amplitude as an active process to avoid the influence of irrelevant or distracting information on current processing. On the other hand, the reduction of alpha amplitude (desynchronization) reflects a release of this inhibition (KLIMESCH; SAUSENG; HANSLMAYR, 2007). These mechanisms are important for spatial, selective and sustained attention (see reviews FOSTER *et al.* (2019); FOXE *et al.* (2011)). Although these evidences were reported during the task (Event Related Desynchronization [ERD] or Synchronization [ERS]), the tonic level of EEG alpha also was shown to be indicative of alertness and good attentional task response. DOCKREE *et al.* (2007) showed that individuals with higher levels of tonic EEG alpha power exhibited higher amplitude of late positive ERP component and predicted good performance in sustained attention task. Based on these evidences, we speculate that the higher EEG mean power seen in Protocol 1 reflects a state of tonic inhibition adopted by the individual while waiting for an auditory command to perform the eye condition manipulation. In Protocol 2, that does not need to respond to any command, the individual releases this inhibition reflecting in the reduction of EEG alpha mean power. Differences between protocols were not significant on RSN ROIs. Despite this, it was possible to observe a reduced contribution of ROIs of the visual network due to opening and closing the eyes in Protocol 2 compared to Protocol 1.

Two methodological precautions were adopted to maintain the stability of the endogenous state adopted in each protocol: 1) conditions were interleaved in 30-second periods; 2) conditions were randomized among participants. These measures were adopted to prevent

an inducing effect of one condition on the other, or a possible drowsiness or boredom during the recording. We also discard circadian variations by recording the EEG data at the same morning shift for all participants.

4.4 - Limitations:

In this study, we restricted our analysis to recordings performed on male subjects. This decision was taken to avoid menstrual cycle influences as a fourth factor on alpha rhythm modulation, which has been shown to influence the magnitude of the Berger effect in the alpha sub-band (BAZANOVA; NIKOLENKO; BARRY, 2017) and the individual alpha frequency (BRÖTZNER; KLIMESCH; DOPPELMAYR; ZAUNER *et al.*, 2014).

The results of this study must be interpreted based on limitations. First, it should be considered that the relatively small number of electrodes (20 channels, but see Bertuzzo, M. M. *et al.* (In submission)) and the use of an individual anatomical model of the head affect the location of the source. Despite this, our data indicate that: 1 - the differences between the conditions are consistent; 2 - the influenced regions corroborate other neuroimaging studies. Second, the ROIs were formed by clustering voxels located within a 10mm radius from a central coordinate, so some voxels in the ROIs may not necessarily correspond to the original shape of the region.

5 - CONCLUSION:

The manipulation of the eye conditions (open and closed) influenced the activity of the RSN, evidenced by groups of ROIs distinct and independent to the influences of the visual sensorial input and the endogenous positioning. The eye-closed condition is characterized by the activity of posterior regions related to internalized processing, and the eyes-open condition by anterior regions related to attentional processing, supporting the hypothesis of internally and externally attentional allocation, respectively. The lighting effect is manifested in ROIs of the visual sensory network, which shows the highest activity in the darkness and reflects a cortical excitability reduction compared to lighting. Adopting an active or passive endogenous positioning, even at rest, reduces the alpha mean power but does not manifest itself in ROIs activity. These results help to understand the individual functional role of each RSN and the regions that compose them during the resting state. However, complementary analyzes are still

necessary, such as extending the analysis to female individuals and considering other factors with the potential to influence the resting condition, such as the menstrual cycle or circadian rhythm.

6 – REFERENCES:

ADRIAN, E. D.; MATTHEWS, B. H. The interpretation of potential waves in the cortex. **The Journal of physiology**, 81, n. 4, p. 440, 1934.

ADRIAN, E. D.; MATTHEWS, B. H. C. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. **Brain**, v.57, p. 355-385.

ADRIAN, E. D.; YAMAGIWA, K. The origin of the Berger rhythm. **Brain**, v.58, n. 3, p. 323-351.

AGCAOGLU, O.; WILSON, T. W.; WANG, Y. P.; STEPHEN, J. *et al.* Resting state connectivity differences in eyes open versus eyes closed conditions. **Human Brain Mapping**, 40, n. 8, p. 2488-2498, 2019.

ANDREWS-HANNA, J. R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. **Neuroscientist**, 18, n. 3, p. 251-270, Jun 2012.

AOKI, Y.; ISHII, R.; PASCUAL-MARQUI, R. D.; CANUET, L. *et al.* Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA- ICA method. **Frontiers in human neuroscience**, 9, p. 31, 2015.

BARRY, R. J.; CLARKE, A. R.; JOHNSTONE, S. J.; MAGEE, C. A. *et al.* EEG differences between eyes- closed and eyes- open resting conditions. **Clinical Neurophysiology**, 118, n. 12, p. 2765-2773, 2007.

BARRY, R. J.; DE BLASIO, F. M. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing. **Biol Psychol**, 129, p. 293-304, Oct 2017.

BARRY, R. J.; DE BLASIO, F. M.; FOGARTY, J. S.; CLARKE, A. R. Natural alpha frequency components in resting EEG and their relation to arousal. **Clin Neurophysiol**, 131, n. 1, p. 205-212, Jan 2020.

BAZANOVA, O. M.; NIKOLENKO, E. D.; BARRY, R. J. Reactivity of alpha rhythms to eyes opening (the Berger effect) during menstrual cycle phases. **Int J Psychophysiol**, May 03 2017.

BECKMANN, C. F.; DELUCA, M.; DEVLIN, J. T.; SMITH, S. M. Investigations into resting- state connectivity using independent component analysis. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, 360, n. 1457, p. 1001, 2005.

- BEN-SIMON, E.; PODLIPSKY, I.; ARIELI, A.; ZHDANOV, A. *et al.* Never resting brain: Simultaneous representation of two alpha related processes in humans. **PLoS ONE**, 3, n. 12, 2008.
- BEN-SIMON, E.; PODLIPSKY, I.; OKON-SINGER, H.; GRUBERGER, M. *et al.* The dark side of the alpha rhythm: fMRI evidence for induced alpha modulation during complete darkness. **European Journal of Neuroscience**, 37, n. 5, p. 795-803, 2013.
- BENEDETTO, A.; LOZANO-SOLDEVILLA, D.; VANRULLEN, R. Different responses of spontaneous and stimulus- related alpha activity to ambient luminance changes. **European Journal of Neuroscience**, 48, n. 7, p. 2599-2608, 2018.
- BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, 57, n. 1, p. 289-300, 1995.
- BETTINARDI, R. G. **getJaccard Matlab script**. MATLAB Central File Exchange, 2021.
- BISWAL, B.; ZERRIN YETKIN, F.; HAUGHTON, V. M.; HYDE, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. **Magnetic Resonance in Medicine**, 34, n. 4, p. 537-541, 1995.
- BOYTSOVA, Y. A.; DANKO, S. G. EEG differences between resting states with eyes open and closed in darkness. **Human Physiology**, 36, n. 3, p. 367-369, 2010.
- BRODOEHL, S.; KLINGNER, C. M.; WITTE, O. W. Eye closure enhances dark night perceptions. **Scientific reports**, 5, n. 1, p. 10515, 2015.
- BRÖTZNER, C. P.; KLIMESCH, W.; DOPPELMAYR, M.; ZAUNER, A. *et al.* Resting state alpha frequency is associated with menstrual cycle phase, estradiol and use of oral contraceptives. **Brain Research**, 1577, p. 36-44, 2014/08/19/ 2014.
- CHAPMAN, R. M.; SHELBURNE, S. A., JR.; BRAGDON, H. R. EEG alpha activity influenced by visual input and not by eye position. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 28, n. 2, p. 183-189, Feb 1970.
- CORBETTA, M.; PATEL, G.; SHULMAN, G. L. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. **Neuron**, 58, n. 3, p. 306-324, 2008.
- COSTUMERO, V.; BUEICHEKÚ, E.; ADRIÁN-VENTURA, J.; ÁVILA, C. Opening or closing eyes at rest modulates the functional connectivity of V1 with default and salience networks. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 9137, Jun 4 2020.
- DAHL, M. J.; MATHER, M.; WERKLE-BERGNER, M. Noradrenergic modulation of rhythmic neural activity shapes selective attention. **Trends in cognitive sciences**, 26, n. 1, p. 38-52, 2022.

- DOCKREE, P. M.; KELLY, S. P.; FOXE, J. J.; REILLY, R. B. *et al.* Optimal sustained attention is linked to the spectral content of background EEG activity: greater ongoing tonic alpha (approximately 10 Hz) power supports successful phasic goal activation. **Eur J Neurosci**, 25, n. 3, p. 900-907, Feb 2007.
- FOSTER, J. J.; AWH, E. The role of alpha oscillations in spatial attention: limited evidence for a suppression account. **Current Opinion in Psychology**, 29, p. 34-40, 2019/10/01/ 2019.
- FOX, M. D.; SNYDER, A. Z.; VINCENT, J. L.; CORBETTA, M. *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 102, n. 27, p. 9673-9678, Jul 5 2005.
- FOX, J.; SNYDER, A. The Role of Alpha-Band Brain Oscillations as a Sensory Suppression Mechanism during Selective Attention. **Frontiers in Psychology**, 2, 2011-July-05 2011. Review.
- GORDON, E. M.; LAUMANN, T. O.; ADEYEMO, B.; HUCKINS, J. F. *et al.* Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations. **Cerebral Cortex**, 26, n. 1, p. 288-303, 2016.
- GREICIUS, M. D.; KRASNOW, B.; REISS, A. L.; MENON, V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 100, n. 1, p. 253-258, Jan 7 2003.
- HÜFNER, K.; STEPHAN, T.; FLANAGIN, V. L.; DEUTSCHLÄNDER, A. *et al.* Differential effects of eyes open or closed in darkness on brain activation patterns in blind subjects. **Neurosci Lett**, 466, n. 1, p. 30-34, Nov 27 2009.
- JAO, T.; VÉRTES, P. E.; ALEXANDER-BLOCH, A. F.; TANG, I. N. *et al.* Volitional eyes opening perturbs brain dynamics and functional connectivity regardless of light input. **NeuroImage**, 69, p. 21-34, 2013.
- KLIMESCH, W.; SAUSENG, P.; HANSLMAYR, S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. **53**: 63-88 p. 2007.
- LIU, Q.; FARAHIBOZORG, S.; PORCARO, C.; WENDEROTH, N. *et al.* Detecting large-scale networks in the human brain using high-density electroencephalography. APOLLO - UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, R.: Apollo - University of Cambridge Repository 2017.
- LIU, Q.; GANZETTI, M.; WENDEROTH, N.; MANTINI, D. Detecting Large- Scale Brain Networks Using EEG: Impact of Electrode Density, Head Modeling and Source Localization.(Electroencephalography)(Brief article). **Frontiers in Neuroinformatics**, 12, 2018.
- MARX, E.; DEUTSCHLÄNDER, A.; STEPHAN, T.; DIETERICH, M. *et al.* Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. **Neuroimage**, 21, n. 4, p. 1818-1824, 2004.

MARX, E.; STEPHAN, T.; NOLTE, A.; DEUTSCHLANDER, A. *et al.* Eye closure in darkness animates sensory systems. **Neuroimage**, 19, n. 3, p. 924-934, 2003.

MAZZONI, G.; CLARK, A.; DE BARTOLO, A.; GUERRINI, C. *et al.* Brain activation in highly superior autobiographical memory: The role of the precuneus in the autobiographical memory retrieval network. **Cortex**, 120, p. 588-602, 2019/11/01/ 2019.

MCDONALD, J. H. **Handbook of Biological Statistics**. 3rd. ed. Sparky House Publishing, Baltimore, Maryland, 2014.

MOOSMANN, M.; RITTER, P.; KRASTEL, I.; BRINK, A. *et al.* Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. **Neuroimage**, 20, n. 1, p. 145-158, Sep 2003.

OOSTENVELD, R.; FRIES, P.; MARIS, E.; SCHOFFELEN, J.-M. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. **Computational Intelligence and Neuroscience**, 2011, 2011.

PASCUAL-MARQUI, R. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. **arXiv.org**, 2007.

PASCUAL-MARQUI, R. D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *In: Methods Find Exp Clin Pharmacol*. Spain, 2002. v. 24 Suppl D, p. 5-12.

PTAK, R. The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain: Action, Saliency, and a Priority Map of the Environment. **The Neuroscientist**, 18, n. 5, p. 502-515, 2012.

RAICHLE, M. E. The Restless Brain. **Brain Connectivity**, 1, n. 1, p. 3-12, 2011.

RAICHLE, M. E. The Brain's Default Mode Network. **Annual Review of Neuroscience**, 38, n. 1, p. 433-447, 2015a.

RAICHLE, M. E. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, 370, n. 1668, 2015b.

RAICHLE, M. E.; MACLEOD, A. M.; SNYDER, A. Z.; POWERS, W. J. *et al.* A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 98, n. 2, p. 676, 2001.

ROCHA, R. P.; KOÇILLARI, L.; SUWEIS, S.; CORBETTA, M. *et al.* Homeostatic plasticity and emergence of functional networks in a whole-brain model at criticality. **Scientific Reports**, 8, n. 1, p. 15682, 2018/10/24 2018.

ROMEI, V.; BRODBECK, V.; MICHEL, C.; AMEDI, A. *et al.* Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. **Cereb Cortex**, 18, n. 9, p. 2010-2018, Sep 2008.

TORO, R.; FOX, P. T.; PAUS, T. Functional coactivation map of the human brain. **Cereb Cortex**, 18, n. 11, p. 2553-2559, Nov 2008.

VAN DEN HEUVEL, M.; MANDL, R.; HULSHOFF POL, H. Normalized Cut Group Clustering of Resting- State fMRI Data (Group Clustering of RS fMRI). **PLoS ONE**, 3, n. 4, p. e2001, 2008.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; HULSHOFF POL, H. E. Exploring the brain network: A review on resting- state fMRI functional connectivity. **European Neuropsychopharmacology**, 20, n. 8, p. 519-534, 2010.

WEI, J.; CHEN, T.; LI, C.; LIU, G. *et al.* Eyes- Open and Eyes- Closed Resting States With Opposite Brain Activity in Sensorimotor and Occipital Regions: Multidimensional Evidences From Machine Learning Perspective.(Report). **Frontiers in Human Neuroscience**, 12, 2018.

XU, P.; HUANG, R.; WANG, J.; VAN DAM, N. T. *et al.* Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed. **NeuroImage**, 90, p. 246-255, 2014.

ÖNGÜR, D.; PRICE, J. L. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. **Cerebral Cortex**, 10, n. 3, p. 206-219, 2000.