

Default Mode Network: Self, Lateralização e Patologia

Pedro Santos¹, J.L. Pio Abreu²

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Palavras-chave: default mode network, self, lateralização, patologia

Pedro Jorge Henriques Santos

Tlm: +351910773260

Email: lohe18@gmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Metodologia.....	7
Resultados.....	8
I – Mapeamento do DMN.....	8
II – Como funciona o DMN: o “self”.....	12
III – DMN – evolução com a idade.....	16
IV – Lateralização e DMN.....	20
V – Patologia.....	25
Discussão e conclusão.....	30
Bibliografia.....	36

Resumo:

O “default mode network” (DMN) apareceu como um conjunto de regiões cerebrais cuja actividade diminuía, a partir de um estado passivo, quando um indivíduo executava uma tarefa externa. As primeiras pistas foram para que estivesse relacionado com funções do “self”. O objectivo deste trabalho foi demonstrar que o DMN é essencial na construção do “self”.

Regiões mediais do cérebro, como córtex pré-frontal medial, cíngulo posterior e parietal inferior, fazem parte do DMN. O DMN foi associado a recuperação de memória autobiográfica, evocação semântica, modulação emocional e cognição interna. Mostrou estar anticorrelacionado com tarefas que exigem atenção externa. A sua desactivação depende das características tarefa executada. Há uma subespecialização de funções dentro do DMN.

O DMN sofre alterações ao longo do desenvolvimento do indivíduo. Apresenta a maturidade após a adolescência e o declínio nos idosos. A lateralização hemisférica do DMN acompanha o desenvolvimento da sua conectividade funcional. Várias regiões do DMN apresentaram assimetria funcional. O estudo da correlação entre DMN e patologia demonstrou que estas regiões cerebrais estão implicadas na fisiopatologia de doenças psiquiátricas, como a esquizofrenia, o distúrbio de hiperactividade e défice de atenção, a depressão major e perturbação de stress pós-traumático.

Palavras-chave: default mode network, self, lateralização, patologia

Abstract:

The “default mode network” (DMN) has appeared as a set of brain regions with decreasing activity, from the resting-state, when a subject performed an external task. The first cues suggested it was related to “self” functions. The goal was to demonstrate that DMN has a key role in the construction of the “self”.

Midline brain regions, as medial prefrontal cortex, posterior cingulum and inferior parietal cortex, are within DMN. DMN was associated to autobiographical memory retrieval, semantic evocation, emotional modulation and internal cognition. It showed to be anticorrelated to external attentional demanding tasks. The deactivation depends on the executed task characteristics.

DMN suffers alterations through the subject’s development. It presents maturity after adolescence and decline in the elderly. Hemispheric DMN lateralization accompanies its functional connectivity development. Various DMN regions presented functional asymmetry. The correlation study between DMN and disease showed this brain regions are implicated in psychiatric disease physiopathology, as schizophrenia, hyperactivity and attention deficit disorder, major depression and post-traumatic stress disorder.

Key-words: default mode network, self, lateralization, disease

Introdução

Com o advento dos estudos de neuroimagem, PET e RMN funcional, na década de noventa do século XX, os investigadores observavam um conjunto de áreas cerebrais cuja actividade diminuía durante a execução de tarefas externas. O reconhecimento da importância dessas áreas foi inicialmente negligenciado (1). Pode dizer-se que o “default network” é uma parte da ciência acidental (2). Pouco a pouco, o interesse ia surgindo. Várias denominações surgiram, à medida que a sua anatomia e função foi melhor conhecida. Em 1995, Andreasen et al. notaram, por estudos de anatomia funcional, que as regiões activas durante o processo de recordação eram semelhantes à do estado de controlo, em descanso, denominando esse fenómeno “Random Episode Silent Thinking” (3). Por volta do ano 2000, Raichle atribuía-lhe a designação “Medial Mystery Parietal Area” (4) e Northoff chamava-lhe “Cortical Midline System” (5). Hoje em dia, o termo amplamente utilizado é “default mode network” (DMN). Em 2001, Raichle abria pistas para as suas funções: seriam o ponto de reunião de informação visual sobre o mundo envolvente e de integração dos processos emocionais e cognitivos (6). Greicius associou o DMN à manipulação de eventos passados, com vista ao desenvolvimento de planos futuros, através da recuperação de memória episódica (7).

Os dados sugerem que o DMN seja importante para as tarefas cognitivas superiores. O que torna a espécie humana diferente das outras é a capacidade de interagir com o meio e os seus pares: criar cidades, comunicar, fazer arte. A lateralização hemisférica, particularmente das regiões cerebrais que controlam a linguagem, é apontada como o meio que permitiu esse salto evolutivo (8). A lateralização é exclusiva da espécie humana (9). Sendo a linguagem e a sua lateralização, avançada por Paul Broca, as forças motrizes do que torna a espécie humana diferente, sucede que o conhecimento da neurobiologia desses processos cognitivos é fulcral

para o entendimento do Homem. Parece, por isso, relevante saber em que medida a lateralização hemisférica e o DMN se correlacionam anatómica e funcionalmente.

A hipótese que vamos defender é que o DMN é uma peça chave para a construção do “self”. Para desenvolver essa ideia, vamos esclarecer a anatomia do DMN, as suas funções, evolução com a idade, relação com a lateralização hemisférica e significado patológico das suas anomalias.

Metodologia

Neste trabalho, revimos a literatura indexada no Pubmed, bem como bases de dados Medline oferecidas pela Biblioteca Central dos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Os termos de pesquisa foram “default network”, “self”, “lateralization” e “disease”.

Os estudos foram seleccionados com base em critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos. Foram usados, como critérios de inclusão, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos de caso sobre anatomia e função do “default network”, lateralização hemisférica e doenças relacionadas. Foram excluídos os artigos não escritos em inglês ou com data de publicação anterior a 1995.

Resultados

I - Mapeamento do DMN

Em 1995, Andreasen et al. realizaram um estudo sobre memória autobiográfica, utilizando PET (3). Os resultados, que comparavam as áreas activadas durante pensamento livre com as que ocorriam numa tarefa de recolha de memória episódica, mostraram uma partilha das regiões activadas. Em ambos os casos, as regiões frontais mediais e o córtex cingulado retrosplenial/precuneus foram usados. Estes resultados levaram à conclusão de que a actividade mental espontânea produzia activação dos córtices de associação. Esta conclusão levou os autores a cunhar a sigla irónica “REST” (Rest Episodic Silent Thinking).

Gordon Shulman, em 1997, reuniu os dados de nove estudos PET sobre o processamento de informação visual, com o objectivo de determinar que áreas consistentemente diminuía a sua actividade aquando da execução de uma ampla gama de tarefas verbais e não-verbais (10). Os resultados demonstraram que as áreas que cumpriam esse critério foram o cíngulo posterior/precuneus, córtex parietal inferior esquerdo e direito, córtex frontal dorso-lateral esquerdo, córtex frontal inferior lateral esquerdo, giro temporal inferior esquerdo, um conjunto de regiões frontais mediais e a amígdala direita. Este trabalho foi o primeiro a estudar directamente o fenómeno de activação passiva e é dele que surge a imagem célebre do DMN.

Em 2001, Raichle testou a hipótese de que a FEO (Fracção de Extracção de Oxigénio) média do cérebro definiria um nível basal de actividade neuronal (6). Para isso, comparou três grupos. Os grupos I e II consistiam em indivíduos que descansavam acordados com os olhos fechados e o grupo III de indivíduos que executaram a mesma tarefa dos grupos anteriores e que depois foram testados enquanto fixavam passivamente uma cruz num monitor. As áreas

que mostraram maior desvio absoluto da FEO média do hemisfério correspondente, significando maior desactivação a partir de um estado basal, foram as áreas de Brodmann 18 (córtex visual secundário V2) e 19 (córtex visual de associação V3, V4 e V5), seguidas da 31 (córtex cingulado posterior dorsal), 7 (córtex de associação somato-sensorial), 11 (área órbito-frontal), 17 (córtex visual primário V1) e 37 (giro fusiforme). Raichle concluiu também que a diminuição de actividade destas regiões se dava a partir de um nível de actividade basal e não ao retorno ao nível basal a partir de uma activação. Concluiria, portanto, que havia funções cerebrais próprias do estado basal que eram suspensas durante actividades específicas. O autor apontou também a que se considerasse a importância das áreas corticais parietais laterais, dado pertencerem ao DMN, algo que até então era negligenciado.

Greicius et al., em 2002, estudou a anatomia do DMN de uma forma diferente (7). Partindo da premissa de que o cíngulo posterior e o cíngulo anterior ventral mostravam maior actividade em estados passivos do que em tarefas cognitivas, testou-se a o mapa de conexão dessas duas áreas sob três tarefas. Os resultados demonstraram que o cíngulo anterior ventral estava conectado com o cíngulo posterior e com o córtex pré-frontal medial. O mapa de conexão do cíngulo posterior demonstrou maior sobreposição com o hipotético DMN: das oito regiões citadas por Shulman, o mapa incluiu todas, excepto a amígdala direita e o córtex frontal inferior lateral esquerdo. Os resultados mostraram que o cíngulo posterior foi a única região que desactivou em todas as três tarefas estudadas.

Este último ponto foi reforçado num estudo desenvolvido por Mayer et al., em 2010, que determinou que áreas desactivavam sob tarefas diferentes (11). Um dos resultados que ressaltou foi o de que nem todas as áreas do DMN respondiam às tarefas de forma semelhante. Apenas algumas áreas mostraram desactivação independente da tarefa. Para além do cíngulo posterior, também o precuneus, lobo temporal esquerdo e a ínsula, bilateralmente, mostraram essa característica. Mayer coloca a hipótese de existir um subgrupo de regiões,

dentro do próprio DMN, a que chamaria “core DMN”, que desactivaria sempre, ao invés de outras regiões do DMN que desactivariam consoante a tarefa executada. A existência desse “core DMN” é corroborada por Pallesen (12).

Nos dois estudos anteriores é realçada a importância do cíngulo posterior, a partir do dado de que é uma das regiões cerebrais metabolicamente mais activas durante o estado de descanso (6).

Título do artigo	Autor e ano de publicação	Metodologia	Resultados
Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography	Andreasen et al 1995 (3)	Comparação das áreas activadas durante pensamento livre e tarefas de recuperação de memória episódica	Sobreposição de activação de regiões frontais mediais e cíngulo retrosplenial/precuneus
Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex	Shulman et al 1997 (10)	Análise de 9 estudos PET sobre processamento de informação visual	Cíngulo posterior, parietal inferior esquerdo e direito, frontal dorso-lateral esquerdo, frontal inferior lateral esquerdo, temporal inferior esquerdo, frontal medial e amígdala direita diminuíram a actividade
A default mode of brain function	Raichle et al 2001 (6)	Comparação da Fração de Extração de Oxigénio em 3 grupos durante o descanso com olhos fechados e a fixação passiva de uma cruz num monitor	Maior desactivação no córtex visual secundário V2, córtex visual de associação V3, V4 e V5, cíngulo posterior dorsal, córtex de associação somato-sensorial, área órbita-frontal, córtex visual primário V1 e giro fusiforme
Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis	Greicius et al 2002 (7)	Teste do mapa de conexão do cíngulo posterior e cíngulo anterior ventral	Cíngulo anterior ventral conectado com cíngulo posterior e córtex pré-frontal medial. Cíngulo posterior conectado com as regiões citadas por Shulman (10), excepto amígdala direita e córtex frontal inferior lateral esquerdo
Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention	Mayer et al 2010 (11)	Determinação das áreas que desactivam em resposta a tarefas de atenção visual e memória de trabalho	As áreas do DMN não desactivaram de igual forma perante a mesma tarefa. Algumas áreas mostraram desactivação independente da tarefa: cíngulo posterior, precuneus, lobo temporal esquerdo e ínsula (“core DMN”)

Tabela 1: Resultados dos estudos do mapeamento do DMN.

Northoff divide o que denomina CMS (Cortical Midline System) em três clusters, ventral, dorsal e posterior, atribuindo-lhes especialização funcional (5). A parte ventral é constituída pelo córtex medial órbito-frontal, córtex pré-frontal ventromedial, cíngulo anterior sub e pré-genua. A parte dorsal é constituída pelo córtex pré-frontal dorsomedial e cíngulo anterior supra-genua. A parte posterior é constituída pelo cíngulo posterior, córtex retrosplenial e córtex parietal medial. Cada um dos clusters teria as suas próprias conexões, que lhe confeririam uma subespecialização. O resumo deste estudo, juntamente com outros resultados posteriormente descritos, encontra-se na Tabela 2.

Os resultados dos estudos encontram-se resumidos na Tabela 1.

II - Como funciona o DMN: o “self”

Seguindo a tradição dos primeiros achados, de que o DMN constituía um conjunto de áreas cerebrais que diminuía a sua actividade em resposta a tarefas externas, Fox propôs a existência de uma rede cerebral “task negative”, em oposição a outra “task positive” (13). Nessa rede “task negative” estavam incluídos, nos resultados deste estudo, o córtex pré-frontal medial, o cíngulo posterior/precuneus e o córtex parietal lateral – áreas que tipicamente compõem o DMN.

Num artigo de 2012, Spreng titula de falácia a designação “task negative network” (14). No seu entender, a dicotomia entre redes “task positive” e “task negative” perpetua a noção de que o DMN não está envolvido em processos cognitivos activos. Noutro estudo, Spreng já tinha desafiado a ideia de que o DMN era sempre suprimido durante os processos cognitivos activos (15). Utilizou duas tarefas: uma de planeamento visuoespacial e outra de planeamento autobiográfico. Os resultados demonstraram: o DMN está activo durante a tarefa de planeamento autobiográfico; o FCN (Frontoparietal Control Network) está activo em ambas as tarefas; o DAN (Dorsal Attention Network) está activo no planeamento visuoespacial. Sendo o FCN um mediador cortical dos processos de cognição dirigida, Spreng concluiu que suporta o DMN ou o DAN, dependendo se a cognição dirigida é interna ou externa, respectivamente.

Mayer deu um contributo interessante para esta discussão (11). Desafiando a ideia de que a desactivação do DMN é independente da tarefa executada, Mayer notou três achados importantes, ao comparar os padrões de desactivação do DMN durante tarefas de memória de trabalho e de atenção visual. Primeiro, as áreas típicas do DMN foram desactivadas e essa desactivação foi modulada pela exigência da tarefa. Segundo, os padrões de desactivação durante as tarefas sobrepuseram-se em regiões distribuídas, mas também mostraram selectividade considerável. Terceiro, as regiões desactivadas foram funcionalmente

conectadas com padrões específicos de tarefa. Os resultados sugerem que as desactivações dependem das características da atenção e da memória de trabalho. Mayer propõe que o DMN não representa um estado funcional homogéneo, mas antes que partes do DMN estão fraccionadas funcionalmente com diferentes contribuições para a atenção visual e memória de trabalho. É, como já foi referido anteriormente, levantada a hipótese de que exista um “core DMN” – facto que surge à luz de que houve áreas do DMN que mostraram padrão comum de desactivação nas duas tarefas simultâneas.

Num estudo sobre a modulação cognitiva e emocional do DMN, realizado por Pallesen, os resultados mostraram que a magnitude de desactivação do DMN é dependente da carga cognitiva (12). Essas áreas do DMN dependentes da carga cognitiva situavam-se preferencialmente fora do “core DMN”.

Como já referido, Andreasen registou a sobreposição das áreas que constituem o DMN com as que estão envolvidas na memória autobiográfica (3). Um passo importante na descoberta de funções do DMN foi dado por Binder et al., com um estudo publicado em 1999 (16). Testando a hipótese de que as áreas que desactivavam em resposta a tarefas externas estariam ligadas a “processos conceptuais”, Binder estudou, por ressonância magnética funcional, o que acontecia em três tarefas diferentes: uma tarefa controlo em descanso, uma tarefa de percepção e outra de evocação semântica. Os resultados demonstraram maior actividade nas regiões corticais polimodais do hemisfério esquerdo durante o descanso do que durante a tarefa de percepção e actividade semelhante no descanso e na tarefa semântica. Binder concluiu que as tarefas perceptuais interrompiam, portanto, processos que ocorriam durante o descanso. Esses processos envolviam as áreas ligadas à evocação semântica. Num trabalho mais recente, Binder aprofundou a correlação de áreas do DMN com a linguagem (17).

Spreng, noutro estudo, examinou a actividade cerebral durante recordação autobiográfica, prospecção e teoria da mente (18). Os resultados demonstraram que 81,42 % do padrão de actividade neuronal eram partilhados pelas três tarefas. Os resultados sugeriam, no entanto, uma especialização de certas áreas para cada uma das tarefas. As áreas frontais e parietais mediais, juntamente com o hipocampo, estavam activas na memória autobiográfica e prospecção. O córtex temporal lateral e a junção temporo-parietal direita estiveram activos na teoria da mente. O córtex pré-frontal medial esteve activo em todas as três tarefas.

Nesta sequência, Mano realizou um estudo que avaliava a funcionalidade cerebral em contextos de tomada de perspectiva (19). A tarefa consistia em ler pequenas histórias e depois uma frase que descrevia um evento a evocar uma resposta emocional no personagem principal, no caso de este estar presente. Nos cenários das histórias, o personagem podia estar presente no mesmo lugar ou num lugar distante. Os resultados demonstraram que nos casos de cenários em que o personagem estivesse presente, o cíngulo posterior e a junção temporo-parietal direita tiveram actividade superior à do cenário em que o personagem estivesse distante. Para além disto, em ambos os casos houve maior actividade das regiões conhecidas por estar envolvidas na teoria da mente, i.e., córtex pré-frontal dorsomedial, pólo temporal, cíngulo posterior e junção temporo-parietal direita.

Gusnard, em 2001, num estudo em que as tarefas consistiam em fazer juízos, um auto-referencial e o outro não, propôs o córtex pré-frontal medial dorsal, uma região do “core DMN”, como uma peça importante no processamento auto-referencial (20).

Northoff propôs que o processamento auto-referencial que ocorre nas estruturas corticais mediais, “CMS”, constitui o que denomina “mental self” (5). O que o autor denomina CMS partilha as características do que amplamente se denomina DMN, a saber: nível de actividade elevado sob condições de descanso, unidade anatómica e unidade funcional. A partir das conexões próprias de cada um dos clusters do CMS que definiu,

Northoff sugere uma subespecialização para cada um deles. O cluster ventral está densamente conectada com a amígdala, gânglios da base e regiões subcorticais, como o tronco cerebral e mesencéfalo. Este padrão de conectividade atribui ao cluster ventral uma ligação dos estímulos intero e exteroceptivos relacionados com o self. O cluster dorsal está conectado com o córtex pré-frontal lateral, o que sugere que esteja relacionado com a avaliação dos estímulos auto-relacionados e com formação de juízos. O cluster posterior está fortemente conectado com o hipocampo, devendo estar implicado em colocar os estímulos auto-referenciados num contexto temporal, ligando-os a outros estímulos do passado. Northoff sugere que o CMS faz parte de um sistema cortical-subcortical que permite que o “proto self” se transforme no “mental self” pela ligação do processamento sensorial ao processamento auto-referencial. A activação do CMS indicaria o predomínio do processamento auto-referencial, com o processamento de ordem superior em segundo plano. Ao invés, a desactivação do CMS indicaria o aumento do processamento de ordem superior, com o processamento auto-referencial diminuído. Este estudo encontra-se resumido na Tabela 2.

Cluster	Regiões do cluster	Conexões principais	Função presumível
Ventral	Córtex medial órbito-frontal Córtex pré-frontal ventromedial Cíngulo anterior sub e pré-genua	Amígdala Gânglios da base Regiões subcorticais: tronco cerebral e mesencéfalo	Ligação dos estímulos intero e exteroceptivos relacionados com o “self”
Dorsal	Córtex pré-frontal dorsomedial Cíngulo anterior supra-genua	Córtex pré-frontal lateral	Avaliação dos estímulos auto-relacionados Formação de juízos
Posterior	Cíngulo posterior Córtex retrosplenial Córtex parietal medial	Hipocampo	Dar contexto temporal aos estímulos auto-referenciados Ligação desses estímulos a outros estímulos do passado

Tabela 2: Resumo do artigo “Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self.” (5).

III - DMN - evolução com a idade

Damien Fair, perante o facto de que os estudos que vinham sendo realizados acerca do DMN e das suas funções se cingiam a indivíduos adultos, publicou em 2008 um estudo sobre o DMN em crianças (21). Através de ressonância magnética funcional, 210 indivíduos foram examinados durante condições de descanso e execução de tarefas. Dos 210 indivíduos, 66 tinham idade compreendida entre 7 e 9 anos, 53 entre os 10 e 15 anos e 91 entre os 19 e 31 anos. Os resultados mostraram que a estrutura do DMN em crianças é substancialmente diferente da dos adultos. As várias regiões do DMN estão dispersamente conectadas em crianças, apesar de cada uma delas se apresentar intacta em idades relativamente baixas. O mapa de conectividade do córtex pré-frontal medial está muito correlacionado com as outras regiões do DMN, em adultos. Ao contrário, em crianças, a conexão com as regiões parietais que pertencem ao DMN são mínimas. De salientar que os resultados mostraram que as mudanças nas correlações inter-hemisféricas foram mínimas dos 7-9 anos até à idade adulta. O autor sugere que o aumento da conectividade entre as várias regiões do DMN se dá através de um processo de integração por sincronização, em que um longo período de co-activação regional leva a um reforço hebbiano da conexão funcional entre as regiões cerebrais. Neste sentido, é proposto que a integração progressiva do DMN ajudaria na capacidade de incorporar um maior número de estratégias alternativas ou organização estratégica de ordem superior, de modo a melhorar o desempenho cognitivo ao longo da idade.

Sambataro comparou a funcionalidade do DMN e a sua relação com a performance cognitiva entre indivíduos jovens e idosos (22). 57 indivíduos, dos quais 29 com idade compreendida entre 21 e 35 anos e 28 entre os 55 e 90 anos, foram examinados por ressonância magnética funcional durante a execução de tarefas de memória de trabalho. Os resultados demonstraram diminuição significativa da desactivação do DMN, em extensão e magnitude, bem como da cooperação entre as regiões no grupo com idade superior. Este

grupo também falhou em demonstrar aumento da desactivação na interacção no cíngulo posterior e hipocampo posterior, comparando com o grupo com idade inferior. Neste último, a desactivação dessas regiões foi dependente da dificuldade da tarefa. Observou-se uma diminuição relacionada com a idade na conectividade do DMN, acompanhada por um declínio no desempenho da tarefa. Outro resultado evidenciado foi o de que quanto maior a desactivação no cíngulo posterior, maior a desactivação no córtex pré-frontal medial, estando este facto associado a melhor performance na execução da tarefa. O grupo mais novo teve melhor performance e melhor cooperação dentro do DMN. Este grupo mostrou maior cooperação funcional negativa entre o cíngulo posterior e as regiões implicadas na tarefa, como o córtex pré-frontal ventral e dorsal. Apesar de ambos os grupos demonstrarem o mesmo padrão de desactivação, no grupo mais velho essa desactivação teve menor magnitude. O autor propõe que a redução da inervação dopaminérgica relacionada com a idade, no córtex pré-frontal, pode afectar a modulação e sincronização do DMN e das vias relacionadas com a tarefa.

No contexto do artigo anterior, surge uma publicação de Gordon, em 2011, que procura desvendar se a conectividade entre o cíngulo posterior e o córtex pré-frontal medial depende da maturação da substância branca adjacente e se a conectividade funcional depende da maturidade da substância branca entre o córtex pré-frontal lateral bilateral dentro do “executive control network” (23). Foram estudados 18 indivíduos com idades compreendidas entre os 9 e 13 anos, sob o desempenho de várias tarefas. Os resultados demonstraram que a força da conectividade do DMN foi relacionada positivamente com a integridade do feixe do cíngulo adjacente, sendo mais forte e estatisticamente significativa nas crianças mais velhas. Estas medidas não predisseram a performance comportamental. A conectividade funcional inter-hemisférica do lobo frontal não foi associada com a microestrutura da substância branca adjacente, sendo que não houve influência da idade. A maior maturidade do feixe do cíngulo

relacionou-se com uma comunicação mais eficiente entre o cíngulo posterior e o córtex pré-frontal medial. A idade não se correlacionou com a conectividade funcional, mas moderou a força da relação estrutura-função. Esta relação foi mais forte dos 11-13 anos do que dos 9-11 anos. Apesar de esta relação emergir aos 9 anos, é mais fidedigna nos anos pré-adolescência. A conectividade funcional do DMN não foi inferior nos mais novos do que nos mais velhos, apesar da fraca relação estrutura-função.

Jessica Damoiseux, num artigo publicado em 2007, testou a hipótese de que o envelhecimento fisiológico afecta a actividade intrínseca do DMN e que esse facto se relaciona com a função cognitiva (24). Um grupo mais novo com 10 indivíduos, com idade média de 22,8 anos, foi comparado com outro mais velho de 22 indivíduos, com média de idade de 70,7. Utilizou-se ressonância magnética funcional para examinar as propriedades funcionais do DMN baseada nas flutuações espontâneas dessa área. Os resultados demonstraram actividade menor, no grupo mais velho, no giro frontal medial e superior, cíngulo posterior, temporal medial e parietal superior. Estas áreas estão incluídas no DMN. A diminuição de funcionalidade foi acompanhada de diminuição de volume na substância cinzenta. O desempenho de funções cognitivas foi inferior no grupo mais velho, com velocidade e eficácia inferior no processamento executivo.

Nielsen referiu haver pequenos aumentos na lateralização de várias regiões, incluindo o DMN, ao longo da idade, num estudo que envolveu indivíduos com idades entre os 7 e os 29 anos (25).

Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 3.

Título	Autor e data de publicação	Metodologia	Resultados
The maturing architecture of the brain's default network	Fair et al. 2008 (21)	Comparação de três grupos, em descanso e execução de tarefas: 66 com 7-9 anos; 53 com 10-15 anos; 91 com 19-31 anos	DMN intacto em idades baixas. DMN das crianças dispersamente conectado.
Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance	Sambataro et al. 2010 (22)	Comparação de dois grupos, durante execução de tarefas de memória de trabalho: 29 com 21-35 anos e 28 com 55-90 anos.	Diminuição da desactivação do DMN, em extensão e magnitude, no grupo com idade superior. Diminuição da cooperação entre as regiões no grupo com idade superior. A diminuição da conectividade do DMN associou-se a pior performance da tarefa.
Strength of default mode resting-state connectivity relates to white matter integrity in children	Gordon et al. 2011 (23)	Estudo da maturidade da substância branca em 18 indivíduos (9-13 anos), durante a execução de várias tarefas.	A força da conectividade do DMN correlaciona-se com a integridade do feixe cingulado adjacente. Esta correlação é mais forte nas crianças mais velhas. A idade modera a força da relação estrutura-função. Esta relação foi mais forte dos 11-13 anos do que dos 9-11.
Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging.	Damoiseaux et al. 2008 (24)	Comparação da actividade do DMN em dois grupos: 10 com média de idade de 22,8 anos e 22 com média de 70,7 anos.	Menor actividade do DMN no grupo com idade superior. A diminuição da função associou-se a diminuição de volume da substância cinzenta. Desempenho de funções cognitivas inferior no grupo com idade superior.

Tabela 3: Resumo dos resultados dos estudos sobre a relação do DMN com a idade.

IV – Lateralização e DMN

Mayer, num trabalho já referido anteriormente, obteve resultados do que diz respeito à especialização hemisférica dentro do DMN (11). Na tarefa de atenção visual, as desactivações ocorreram preferencialmente em regiões do hemisfério esquerdo: córtex medial pré-frontal e ventro-lateral esquerdo e córtex temporal lateral esquerdo. Na tarefa de memória de trabalho, as desactivações ocorreram preferencialmente à direita: parietal medial, temporo-parietal lateral e córtex pré-frontal medial. Observou-se que às desactivações em resposta à atenção, sendo mais fortes à esquerda, se associavam activações mais fortes à direita. Do mesmo modo, às desactivações mais fortes à direita, em resposta à memória de trabalho, associavam-se activações mais fortes no hemisfério esquerdo.

Num estudo realizado em 2009, Hesheng Liu explorou a hipótese de que a actividade cerebral intrínseca é suficiente para medir a assimetria hemisférica (26). Partindo desse pressuposto, quis saber se a lateralização dos sistemas cerebrais derivam de um factor comum ou de vários factores. Liu mapeou as regiões cerebrais mais lateralizadas de trezentos indivíduos adultos, utilizando a actividade cerebral intrínseca. Destes trezentos, trinta e cinco indivíduos realizaram adicionalmente uma tarefa de linguagem. Obteve que das regiões mais lateralizadas à esquerda se encontravam as regiões frontais e temporais mediais relacionadas com a linguagem. As regiões mais lateralizadas à direita foram o córtex visual, a junção occipito-parietal, o girus angular e a ínsula. A diferença entre sexos foi pequena, apesar de uma lateralização mais forte no sexo masculino. Os resultados demonstraram que 69-71% da variância de assimetria hemisférica entre os indivíduos eram explicados por 20 factores. Entre estes factores, o autor considerou 3 factores major, cada um deles responsável por mais de 5% da variância, e um 4º factor, responsável por 4,3%. Foi observada uma interacção significativa entre a dominância da mão e os factores de lateralização. A ordem decrescente, por peso na lateralização, dos factores analisados está descrita na Tabela 4. O factor com mais peso foi o

sistema visual. O segundo foi o DMN, seguido do giro angular e ínsula. O quarto factor incluiu as regiões frontais e temporais mediais relacionadas com a linguagem e processamento semântico.

Classificação por ordem decrescente	Factor
1º	Sistema visual
2º	DMN
3º	Giro angular e ínsula
4º	Regiões frontais e temporais mediais relacionadas com a linguagem e processamento semântico

Tabela 4: Ordem dos factores de lateralização, descritos no artigo “Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors.” (26)

Saenger, em 2012, publicou um artigo onde estuda a lateralização dentro do próprio DMN (27). Utilizou dois grupos: um de 171 indivíduos destros e outro de 27 indivíduos canhotos. O autor analisou separadamente a lateralização funcional e a estrutural. Os resultados mostraram maior conectividade funcional à esquerda no cíngulo posterior, em ambos os grupos. No grupo dos destros, evidenciou-se lateralização funcional esquerda do tálamo e direita no frontal medial e no temporal medial e superior. Em termos de volume, verificou-se que, para ambos os grupos, havia uma assimetria direita na parte posterior do cíngulo posterior, em que a substância cinzenta era maior. O grupo de destros mostrou assimetria estrutural à esquerda na parte anterior do cíngulo posterior, no frontal medial e na parte posterior do temporal medial. A assimetria estrutural direita, neste grupo, localizou-se na parte posterior do cíngulo posterior e na parte mais anterior do temporal. Concluiu-se, portanto, que as assimetrias funcionais e estruturais não estão distribuídas equitativamente entre os hemisférios, no DMN.

Barrick investigou como era feita a lateralização hemisférica da substância branca (28). Estudando 30 indivíduos, através tractografia por difusores de tensão, identificou uma

via lateralizada à direita que liga o lobo temporal posterior ao lobo parietal superior e outra lateralizada à esquerda que liga os lobos frontal e parietal ao lobo temporal. O autor avança com a possibilidade de a via lateralizada à direita estar relacionada com a atenção espacial auditiva e à memória de trabalho. A via lateralizada à esquerda estaria relacionada, também segundo o autor, com a lateralização da linguagem.

Nielsen, num estudo publicado em 2013, avaliou se as regiões com forte lateralização variavam muito dentro do mesmo indivíduo (25). Analisou os dados de imagem em estado de descanso de 1001 indivíduos com idade compreendida entre 7 e 29 anos. Para cada indivíduo, foi medida a lateralização funcional para cada par de 7266 regiões de substância cinzenta. Foram identificados 7 eixos lateralizados à esquerda e 11 à direita. As regiões lateralizadas à esquerda incluíam regiões do DMN, como o córtex pré-frontal medial, cíngulo posterior e junção temporo-parietal, e regiões associadas à linguagem. As regiões lateralizadas à direita incluíam as do “attention control network”. As conexões que envolviam eixos lateralizados apenas à esquerda ou apenas à direita mostraram correlação positiva entre os indivíduos, mas apenas para aquele que compartilhassem o mesmo eixo. O autor refere que a lateralização cerebral é local e não global.

Partindo do conhecimento de que, no estado vegetativo, há hipometabolismo do cíngulo posterior e precuneus, áreas do DMN, Cauda publicou um estudo de caso, de três doentes e seis indivíduos controlo saudáveis, em que demonstra o papel do DMN no estado vegetativo persistente (29). Os resultados mostraram que quanto pior estavam os doentes, avaliados pela Disability Rating Scale, menor era a actividade do DMN. Esta diminuição de actividade era feita à custa da diminuição do padrão e número de subnetworks. O índice de lateralização foi o parâmetro mais variável, com o grupo controlo a mostrar conectividade dominante à direita e os doentes a mostrarem diminuição dessa dominância direita. O autor especula que a razão para a lateralização esquerda nos doentes se deva ao facto de um

hemisfério causar desactivação do outro. Isto levaria a que a diminuição da actividade do hemisfério direito desinibiria o hemisfério esquerdo. Os dados sugerem, portanto, que um DMN dominante à direita e intacto pode ser um marcador de auto-consciência.

Binder fez uma meta-análise, em 2009, onde analisou 120 estudos de neuroimagem funcional que se focavam no processamento semântico (17). O autor referiu-se ao processamento semântico como sendo o acto cognitivo de ter acesso ao conhecimento armazenado sobre o mundo. Os seus resultados associaram sete regiões cerebrais com processos semânticos: lobo parietal posterior inferior, córtex temporal lateral, córtex temporal ventral, córtex pré-frontal dorsomedial, giro frontal inferior, córtex pré-frontal ventromedial e o cíngulo posterior. O autor conclui que este sistema semântico corresponde em larga medida às áreas de associação heteromodal parietais, temporais e frontais. Estas áreas estão, ainda segundo o autor, largamente expandidas nos humanos, em comparação com outros primatas. Os resultados apoiam uma subdivisão desta rede em posterior, que engloba a parte temporal e parietal, e outra anterior, que engloba o frontal. A parte posterior corresponde ao armazenamento e a parte anterior à recuperação de memória semântica. Outro ponto importante dos resultados é que estes demonstraram uma lateralização hemisférica esquerda. O autor aponta uma sobreposição destas sete áreas com a rede que está envolvida, segundo outros estudos, na recuperação de memória autobiográfica. Há também uma grande sobreposição com o DMN. Binder considera que este último achado está em consonância com a função do DMN, que é, na sua opinião publicada em 1999 (16), dar sentido à experiência passada, resolver problemas e criar planos eficazes para comportamentos futuros.

O resumo dos resultados desta secção está descritos na Tabela 5.

Título	Autor e ano de publicação	Metodologia	Resultados
Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention	Mayer et al. 2010 (11)	Determinação da lateralização do DMN em resposta a tarefas de atenção visual e memória de trabalho.	Atenção visual: desactivação preferencial no hemisfério esquerdo. Memória de trabalho: desactivação preferencial à direita
Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors	Liu et al. 2009 (26)	Mapeamento das regiões mais lateralizadas em 300 indivíduos adultos, a partir da actividade cerebral intrínseca.	Regiões mais lateralizadas à esquerda: frontais e mediais relacionadas com a linguagem Regiões mais lateralizadas à direita: córtex visual, junção occipito-parietal, giro angular e ínsula. 69-71% da variância de assimetria deveu-se a 20 factores.
Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network	Saenger et al. 2012 (27)	Estudo da função e morfologia em 198 indivíduos: 171 destros e 27 canhotos	Maior conectividade do cíngulo posterior à esquerda, em ambos os grupos. Lateralização estrutural direita na parte posterior do cíngulo posterior, em ambos os grupos. Nos destros: lateralização funcional esquerda – tálamo; lateralização funcional direita – frontal medial e temporal medial e superior.
White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization	Barrick et al. 2007 (28)	Estudo da lateralização da substância branca em 30 indivíduos, por tractografia por difusores de tensão.	Via lateralizada à direita: liga lobo temporal posterior ao lobo temporal superior. Via lateralizada à esquerda: liga os lobos frontal e parietal ao lobo temporal.
Na evaluation of the left brain vs right brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging	Nielsen et al. 2013 (25)	Medição da lateralização de 7266 pares de regiões, em descanso, em 1001 indivíduos com idade 7-29 anos.	7 eixos lateralizados à esquerda (córtex pré-frontal medial, cíngulo posterior, junção temporo-parietal e outras associadas à linguagem). 11 eixos lateralizados à direita (regiões que pertencem ao "attention control network").

Tabela 5: Resumo dos resultados dos estudos sobre a lateralização do DMN.

V - Patologia

Num artigo de revisão publicado em 2012, Anticevic sumariou alguns dados que envolvem o DMN com patologia psiquiátrica (30). O artigo releva a importância da supressão do DMN na cognição dirigida, pela interrupção de funções irrelevantes para a tarefa e que são suportadas pelo DMN. A revisão refere a diminuição da desactivação do DMN em esquizofrénicos, na execução de tarefas cognitivas exigentes. A mesma conclusão foi referida para doentes com depressão, para os quais, ainda, os défices na desactivação do DMN foram associados a ruminação negativa.

A associação entre défices da desactivação do DMN e a performance na execução de uma tarefa cognitiva foi abordada por Sambataro no seu estudo sobre a evolução do DMN com a idade (22). Nesse artigo, relatou que alterações semelhantes às encontradas para o seu grupo de indivíduos com idade superior a 55 anos, se verificavam na privação de sono e no Transtorno de Hiperactividade e Défice de Atenção. Este é corroborado por um estudo conduzido por Damien Fair, publicado posteriormente, em 2010 (31). Foram comparados 23 jovens com THDA, com idades entre os 7 e 16 anos, e 23 jovens saudáveis. Os resultados demonstraram que a actividade espontânea do DMN em crianças com THDA estava reduzida e que conexões específicas dentro do DMN tinham uma organização atípica.

Ainda no âmbito das capacidades de execução cognitiva, Weissman investigou as relações entre actividade cerebral e tempo de resposta em humanos (32). Os resultados demonstraram que os lapsos atencionais começam com uma actividade pré-estímulo reduzida no cíngulo anterior e no pré-frontal direito. Os lapsos atencionais foram associados a uma menor desactivação do DMN. Apenas um subgrupo de regiões do DMN apresentaram variação da actividade com o tempo de resposta. O autor sugere que apenas uma parte do DMN interfere na performance de tarefa.

Michael Minzenberg testou a hipótese de que o inibidor do transportador da norepinefrina/dopamina, modafinil, modula o DMN (33). Foram testados 18 indivíduos, com idade compreendida entre os 18 e os 50 anos, sem antecedentes de doença psiquiátrica, durante uma tarefa sensori-motora. O estudo foi duplamente cego e comparou uma dose oral única de 200mg de modafinil com um placebo. Os resultados demonstraram desactivação significativa do DMN, associada ao modafinil, nos três grandes eixos do DMN: córtex pré-frontal ventromedial, cíngulo posterior e parietal inferior. A desactivação induzida pela tarefa no córtex pré-frontal ventromedial predissera a velocidade de resposta, associada ao fármaco. A modulação da actividade do DMN, induzida pelo modafinil, foi associada a performance da tarefa.

Pawel Skudlarski publicou um estudo, em 2010, no qual estudou a conectividade cerebral em doentes com esquizofrenia (34). Comparou os resultados de ressonância magnética funcional e difusão de tensão de 27 doentes com esquizofrenia com 27 indivíduos saudáveis, em condições de descanso. A premissa do estudo é a de que a coerência espacial entre conectividade funcional e estrutural pode ser uma ferramenta importante para investigar a conectividade cerebral. Para demonstrar esta ideia, o autor testou a hipótese de que há desacoplamento entre estrutura e funcionalidade em esquizofrénicos. Os resultados demonstraram que os esquizofrénicos apresentam diminuição na conectividade anatómica e desacoplamento entre a conectividade anatómica e a funcional. O cíngulo posterior demonstrou ser o principal foco de desacoplamento. De referir ainda que o autor fez uma distinção entre DMN-1, que engloba o cíngulo anterior e porções do cíngulo posterior, e DMN-2, composto pelos córtex parietal lateral e córtex pré-frontal dorsolateral. O DMN-1 apresentou maior actividade funcional, em relação ao grupo de controlo, apesar de não haver evidência de maior conectividade anatómica. O DMN-2 apresentou menos conectividade anatómica, mas não foram descritas diferenças em relação à funcionalidade.

Swanson, motivado pelas hipóteses que relacionam a lateralização hemisférica anormal e anomalias de lateralização dentro do DMN à esquizofrenia, estudou o DMN em doentes com esquizofrenia (35). 28 indivíduos controlo e 28 doentes esquizofrénicos foram testados durante o descanso e uma tarefa auditiva “oddball”. Os resultados demonstraram que o grupo controlo obteve maior actividade no DMN do hemisfério esquerdo, particularmente marcado no lóbulo parietal inferior. Os doentes esquizofrénicos mostraram menor diferença de actividade entre o DMN dos dois hemisférios. De registar que o grupo de doentes demonstrou diminuição de actividade no cíngulo posterior direito. O autor sugere que as diferenças na assimetria no lóbulo parietal inferior e no cíngulo posterior podem estar envolvidas nas anomalias de formulação de linguagem interior e vigília.

Andreasen também obteve diferenças na lateralização em doentes com esquizofrenia, num estudo em que comparou uma tarefa de teoria da mente executada por indivíduos saudáveis e doentes esquizofrénicos (36). A tarefa consistia em imaginar a razão pela qual chorava uma mulher que estaria sentada ao pé do próprio indivíduo. Os indivíduos controlo mostraram maior activação do hemisfério esquerdo, enquanto os esquizofrénicos mostraram um aumento relativo da actividade do hemisfério direito. A autora sugere que este aumento de actividade em regiões no hemisfério direito se deve à tentativa de compensar os défices nas mesmas regiões do hemisfério esquerdo.

Öngür comparou as anomalias do DMN em doentes com doença bipolar em fase maníaca e esquizofrenia em fase aguda (37). Foram testados 17 doentes com doença bipolar, 14 com esquizofrenia e 15 indivíduos saudáveis, por ressonância magnética funcional. Em relação aos doentes com mania, o DMN demonstrou anomalias em áreas do sistema límbico, córtex pré-frontal medial e hipocampo, e maior recrutamento do córtex parietal lateral. O autor sugere que estes resultados são consistentes com o processamento emocional desregulado e o maior número de actividades cognitivas dirigidas vistas em doentes com

mania. Os resultados demonstraram, nos doentes com esquizofrenia, diminuição da activação do cíngulo anterior e aumento do recrutamento dos gânglios da base e do córtex frontal polar. O autor sugere que esta actividade anormal nos gânglios da base estará acoplada à diminuição de actividade no cíngulo anterior e que, em conjunto, levam a um funcionamento executivo deficiente na esquizofrenia.

Renaud Jardri encontrou anomalias em áreas do DMN de doentes esquizofrénicos na tarefa de distinção do eu e do outro (38). Comparou 15 doentes com 15 indivíduos controlo em situações do domínio verbal, no contexto do eu-outro. Os resultados mostraram que, para ambos os grupos, a diferenciação eu-outro foi acompanhada por elevada consistência espacial, com activação da superfície cerebral medial, nomeadamente os cíngulos anterior e posterior, acoplados com estruturas localizadas ao hemisfério direito, particularmente o córtex temporal e o lóbulo parietal inferior. No entanto, a diferença entre os mapas corticais “self” e “não self” foram menores nos doentes com esquizofrenia do que no grupo controlo. Nos esquizofrénicos, os mapas corticais do “self” e do “não-self” tiveram maior sobreposição. Entre as áreas que revelaram maior sobreposição estão os córtices frontal medial e parietal medial, bem como o temporal médio direito e o lóbulo parietal inferior direito. O aumento de sinal do parietal inferior direito correlacionou-se positivamente com a gravidade dos sintomas de primeira ordem da esquizofrenia. As estruturas mediais frontais e parietais não se correlacionaram com a gravidade dos sintomas positivos. O autor propõe que as alterações destas estruturas, que estão integradas no DMN, traduziriam um padrão independente.

Num estudo sobre depressão major, Yvette Sheline procurou saber se a actividade do DMN estava alterada nos indivíduos com esta doença (39). Para isso, 24 doentes e 21 indivíduos controlo foram avaliados, por ressonância magnética funcional, durante a execução de quatro tarefas: olhar passivamente para imagens neutras, olhar passivamente para uma imagem negativa, fazer uma imagem negativa em positiva e uma imagem negativa ainda mais

negativa. Os indivíduos deprimidos apresentaram diferenças no DMN na performance das tarefas emocionais. Em ambos os grupos, diversas áreas do DMN foram associadas à manipulação emocional das imagens. A diminuição da actividade do DMN na depressão não foi específica da regulação voluntária, parecendo ser um padrão de resposta mais geral. O cíngulo posterior e o precuneus, apesar de aparecem envolvidos na modulação emocional em ambos os grupos, não mostraram diferenças entre estes. Ao invés, a actividade do córtex parietal lateral diferiu significativamente entre os grupos quando mediada pela emoção. O hipocampo, córtex parahipocampal e a amígdala demonstraram maior actividade nos doentes, em resposta às imagens negativas. Também a actividade do córtex pré-frontal e do cíngulo dorsal mostraram maior actividade, nos indivíduos doentes, durante a modulação emocional. A autora sumaria que, face a estímulos emocionais, o DMN está sobreactivo na modulação emocional implícita e explícita e conclui que a depressão major pode ser uma doença que envolve uma incapacidade patológica do DMN em regular a actividade auto-referencial de forma apropriada.

Ruth Lanius investigou a relação entre a conectividade do DMN e a gravidade dos sintomas na Perturbação de Stress Pós-Traumático (40). Foram incluídos 11 indivíduos com trauma agudo. Os resultados demonstraram que a força da conectividade do cíngulo posterior com o cíngulo anterior perigenual foi relacionada com a gravidade dos sintomas no momento de avaliação. A força da correlação do cíngulo posterior com a amígdala direita predisse a gravidade de sintomas futuros.

Discussão e conclusão

A história do DMN nasce no fim do último século, mas começa a dar os seus passos mais firmes já no século XXI. Se no início se olhava para o fenómeno de desactivação de regiões cerebrais mediais, durante a execução de tarefas, de uma forma até negligente, segundo as palavras de Buckner, a verdade é que este fenómeno intrigante despertou a curiosidade de alguns investigadores. À inicial formulação de hipóteses sobre as reais razões para a existência de um conjunto de áreas cerebrais com um modo de funcionamento até então estranho, seguiram-se naturalmente os estudos dirigidos à compreensão da sua anatomia e função.

Os estudos em relação à anatomia do DMN demonstram resultados concordantes. É pacífico que o DMN inclui regiões frontais mediais, o frontal dorsolateral esquerdo, o cíngulo anterior e posterior, o parietal inferior esquerdo e direito e o temporal inferior esquerdo. O parietal lateral, a amígdala direita e a ínsula também foram incluídos nalguns estudos. Outro ponto de acordo é que o frontal medial e o cíngulo posterior funcionam como eixos centrais do DMN.

Os estudos de funções de cada área cerebral baseiam-se na demonstração do seu aumento de actividade aquando da execução de determinada tarefa. Mas então o que significa um cérebro activo durante um estado passivo? Várias hipóteses foram sendo formuladas. Fox denominou o DMN de “task negative network”. A sua ideia de que o DMN estava anticorrelacionado com áreas afectas a tarefas cognitivas, chamadas de “task positive network”, tinha suporte noutros estudos. A desactivação do DMN era tanto maior quanto maior a exigência da tarefa. A deficiente desactivação do DMN tinha implicações na magnitude da activação das regiões responsáveis pela sua execução e na performance. Mas estes dados não explicam a razão e a necessidade de um estado cerebral basal funcionante.

Esta ideia de ausência de função não era satisfatória. Spreng considerou-a uma falácia. Os primeiros estudiosos do DMN, como Andreasen, Raichle e Binder partiram sempre do princípio de que o DMN tinha funções próprias. Para se compreender a função do DMN, os passos óbvios eram os que fizeram parte da história das neurociências: saber o que faz cada área individualmente e o que acontece quando deixa de funcionar. Andreasen descobriu que o mapa do DMN se sobrepunha ao mapa da memória autobiográfica. Intuindo uma conclusão, chamou-lhe REST, um acrónimo pelo qual sugeria que, no estado passivo, sobrevinha um pensamento espontâneo. Binder descobriu a sobreposição das áreas activas no estado passivo com aquelas que se activavam na execução de uma tarefa semântica. Essas áreas tinham actividade suspensa aquando da execução de tarefas perceptuais. Raichle sugeria a função do DMN pelo conhecimento que se tinha de duas das suas áreas: o cíngulo posterior, do qual se sabia reunir a informação visual sobre o mundo envolvente, e o córtex pré-frontal medial, que integrava os processos emocionais e cognitivos, incorporando-os nos processos de tomada de decisão. Concluímos, até aqui, que o DMN é responsável por um estado que espontaneamente evoca dados sobre as experiências do indivíduo e que pode ser um facilitador no momento de formar ideias ou juízos.

Diferentes áreas do DMN foram implicadas nos contextos de tomada de perspectiva, formulação de juízos, modulação emocional, eficácia da performance de tarefas de cognição externa e, como já referidos, memória autobiográfica e evocação semântica. Os padrões específicos de activação trouxeram a hipótese de haver uma subespecialização dentro do DMN. Um apoio interessante a esta hipótese foi dado pelo estudo de Northoff, ao delinear a conexão de três clusters do DMN e, partindo daí, antever as suas previsíveis funções. As áreas ventrais fazem a ligação dos estímulos internos e externos relacionados com o self. As dorsais foram implicadas na avaliação dos estímulos e na formulação de juízos. As posteriores dão um contexto temporal aos estímulos. Northoff referiu que a função deste sistema é,

finalmente, transformar o “proto self” em “mental self”, ligando o processamento sensorial ao processamento auto-referencial.

Nenhuma destas características do DMN pode deixar de nos fazer construir uma imagem que o defina como eminentemente humano. É esta a razão pela qual fomos imbuídos na tarefa de estudar o papel da lateralização no DMN.

Em primeiro lugar, McGrew e Marchant declararam que os primatas não humanos não mostravam lateralização hemisférica como norma da espécie (9). O cérebro é assimétrico segundo uma dimensão única que vai do córtex frontal direito para a preponderância occipital esquerda, sendo o córtex de associação heteromodal o alvo dessa organização assimétrica (8). Esta característica cerebral está reservada à espécie humana. Crow, como fizera Paul Broca ao colocar a linguagem no hemisfério esquerdo, enfatiza a interligação da assimetria hemisférica com o desenvolvimento da linguagem. A linguagem é a grande definidora da nossa espécie. Ainda segundo Crow, foi a capacidade para a linguagem que permitiu à espécie humana cobrir toda a superfície do globo e mudar o ambiente de uma forma que nenhuma outra espécie conseguiu. Estudos genéticos apoiam a exclusividade humana quanto à lateralização hemisférica (41). Ao invés do que acontece com os primatas não humanos, os Neandertais apresentam dominância de mão, especificamente na mão direita. Este facto está ligado, presumivelmente, à divergência da espécie *Homo*, em relação à linhagem de chimpanzés, que ocorreu há seis milhões de anos. O gene PCDH11, localizado nos cromossomas X e Y, que codifica a protocaderina 11X/Y, é o principal candidato a responsável pela assimetria cerebral verificada no *Homo sapiens*. Uma translocação X-Y deste gene decorreu há seis milhões de anos, estando presente na espécie *Homo* e ausente nos restantes primatas. Durante a evolução, este gene sofreu várias alterações. A expressão do seu mRNA é detectada no cérebro fetal e adulto, particularmente nos córtices frontal, temporal e occipital, corpo caloso, amígdala, hipocampo, núcleo caudado, tálamo e cerebelo. A sua expressão é detectada nos neurónios em

desenvolvimento na zona ventricular que, posteriormente, migram para o córtex. Estando localizado nos cromossomas sexuais, é possível a transmissão de alterações epigenéticas, à descendência, do gene PCDH11 X/Y. Este facto é favorável à transmissão da assimetria cerebral de geração em geração. A especialização de cada hemisfério no processamento da linguagem foi assinalada por Annett Shirmer, a partir do estudo da percepção vocal (42). O hemisfério esquerdo trabalha numa escala de tempo mais estreita, enquanto o hemisfério direito trabalha num tempo mais alargado. Isto implica o hemisfério esquerdo na análise de informação em constante mutação. O hemisfério direito fica implicado no processamento mais elaborado da informação ambiente. Richard Griffin, ao estudar os efeitos de lesões cerebrais do hemisfério direito na capacidade de executar tarefas sobre teoria da mente, concluiu que estes têm défices na capacidade de atribuição de intenções a outro indivíduo (43). Neste seguimento, Steven Chance também argumentou que o processamento dos signos não estaria dependente da velocidade do processamento acústico (44). Segundo este autor, a assimetria cerebral é estabelecida cedo no desenvolvimento e prossegue o seu desenvolvimento durante a infância e adolescência, com amplificação da assimetria ao longo da hierarquia: dos córtices motor e sensorial para o córtex de associação heteromodal.

Há uma evidência que encontra ressonância nos dados colhidos sobre lateralização hemisférica e DMN: ambos dão relevância ao córtex de associação heteromodal. Binder encontrou nele uma sobreposição clara com as regiões do DMN. Sendo o córtex de associação heteromodal o alvo da lateralização hemisférica, temos que o DMN é central na questão da lateralização. A patentear este facto acrescenta-se que o DMN foi considerado, no estudo conduzido por Liu, o segundo factor mais importante na medição da assimetria hemisférica. Ainda, ficou provado que o estado de descanso é suficiente para medir a assimetria hemisférica de cada indivíduo. O estudo do estado vegetativo persistente é também claro quanto à forte correlação entre assimetria hemisférica e DMN, na medida em que no

declínio do prognóstico do doente tem maior influência o índice de lateralização do próprio DMN. No que respeita à linguagem, característica tão intrinsecamente ligada à lateralização hemisférica, temos que as áreas activadas durante o processamento semântico pertencem ao DMN. Foi interessante notar que, tal como a linguagem, as áreas centrais do DMN, o chamado “core DMN”, estão lateralizadas à esquerda. Os achados não revelam uma assimetria uniforme do DMN. Pelo contrário, o DMN lida com diferentes tarefas em cada hemisfério. Se, como já referido, o DMN esquerdo lida com a linguagem e processamento semântico, para além da memória de trabalho, o DMN direito associou-se mais às tarefas que requerem atenção. A lateralização do DMN, assim como a lateralização hemisférica em geral, é uma lateralização local e não global. Para finalizar, é de salientar que o desenvolvimento do DMN, a assimetria hemisférica e a lateralização do próprio DMN andam de mãos dadas em todas as fases de desenvolvimento do indivíduo.

A patologia que envolve o DMN é comum a uma grande variedade de diagnósticos psiquiátricos, o que sublinha bem a sua importância central no funcionamento do indivíduo. A diminuição da sua supressão durante o desempenho de tarefas cognitivas externas foi encontrada em doentes com esquizofrenia, depressão major, perturbação de hiperactividade e défice de atenção, privação de sono e nas situações de lapsos atencionais momentâneos. A organização atípica dentro do próprio DMN revelou naturalmente ecos patológicos. Tal sucede na perturbação de hiperactividade e défice de atenção, nos estados maníacos e esquizofrenia. Na esquizofrenia, as alterações do DMN relatadas foram também o desacoplamento das áreas do DMN, sendo o cíngulo posterior o foco principal desse desacoplamento, e as alterações da lateralização do DMN. Os doentes com esquizofrenia apresentaram menor assimetria hemisférica do DMN, com um aumento relativo da função hemisférica direita nas situações em que é necessário intuir as intenções de outro indivíduo. A teoria de que a esquizofrenia nasce de um défice de capacidade do doente em fazer a distinção

eu-outro ganhou um argumento no trabalho que revelou a maior sobreposição dos mapas “self” e “não self” em esquizofrénicos. O estudo da patologia do DMN confirmou as teorias que o envolvem no processamento emocional. Em doentes com diagnóstico de depressão major, o DMN mostrou estar sobreactivo em situações de modulação emocional. Nos doentes com perturbação de stress pós-traumático, a maior gravidade dos sintomas foi correlacionada com o aumento da conectividade entre o cíngulo posterior e o cíngulo anterior perigenual e a gravidade de sintomas futuros pode ser prevista pela força da conectividade entre o cíngulo posterior e a amígdala direita.

Com os argumentos apresentados neste trabalho, o DMN parece, de facto cumprir, os requisitos para que seja considerado uma peça chave na construção do “self”. As suas funções estão relacionadas com capacidades cognitivas superiores, como memória autobiográfica e evocação semântica. O estudo da sua anatomia e da conectividade funcional evidenciam a correlação do DMN com a lateralização hemisférica. A actividade espontânea reflecte que estes processos ocorrem silenciosamente, numa forma de pensamento interno autónomo, que parece servir de forma a potenciar as características do “self”.

Bibliografia

1. Buckner, R.L., Raichle, M.E., Miezin, F.M., Petersen SE. Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J Neurosci*. 1996;16:6219–6235.
2. Buckner RL. The serendipitous discovery of the brain's default network. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Aug 15 [cited 2014 Jan 22];62(2):1137–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037421>
3. Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai K. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1576–85.
4. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2014 Jan 20];37(4):1083–90; discussion 1097–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17719799>
5. Northoff G, Heinzl A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* [Internet]. 2006 May 15 [cited 2014 Jan 26];31(1):440–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16466680>
6. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. 2001;98(2):676–82.
7. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2003 Jan 7;100(1):253–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=140943&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Crow TJ. Commentary on Annett, Yeo et al., Klar, Saugstad and Orr: cerebral asymmetry, language and psychosis--the case for a *Homo sapiens*-specific sex-linked gene for brain growth. *Schizophr Res* [Internet]. 1999 Oct 19;39(3):219–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507514>
9. McGrew, W. C. & Marchant, L. F. On the other hand: Current issues in and meta-analyses of the behavioral laterality of hand function in nonhuman primates. *Yearb pf Phys Anthropol*. 1997;40:201–32.
10. Shulman GL, Fiez J a, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 1997 Jan;9(5):648–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965122>
11. Mayer JS, Roebroek A, Maurer K, Linden DEJ. Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and

- attention. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Feb 4];31(1):126–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639552>
12. Pallesen KJ, Brattico E, Bailey CJ, Korvenoja A, Gjedde A. Cognitive and emotional modulation of brain default operation. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2009 Jun;21(6):1065–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752396>
 13. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 Jul 5;102(27):9673–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1157105&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Spreng RN. The fallacy of a “task-negative” network. *Front Psychol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jan 28];3(May):145. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3349953&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 15. Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Oct 15 [cited 2014 Jan 22];53(1):303–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2914129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Binder JR, Frost J a, Hammeke T a, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 1999 Jan;11(1):80–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950716>
 17. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Feb 21];19(12):2767–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2774390&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 18. Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2010 Jun;22(6):1112–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19580387>
 19. Mano Y, Harada T, Sugiura M, Saito DN, Sadato N. Perspective-taking as part of narrative comprehension: a functional MRI study. *Neuropsychologia* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Jan 29];47(3):813–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135072>
 20. Gusnard D a, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2001 Mar 27;98(7):4259–64. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=31213&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Fair D a, Cohen AL, Dosenbach NUF, Church J a, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Mar 11;105(10):4028–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2268790&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. Sambataro F, Murty VP, Callicott JH, Tan H-Y, Das S, Weinberger DR, et al. Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol Aging* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 May [cited 2014 Jan 21];31(5):839–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2842461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 23. Gordon EM, Lee PS, Maisog JM, Foss-Feig J, Billington ME, Vanmeter J, et al. Strength of default mode resting-state connectivity relates to white matter integrity in children. *Dev Sci* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Feb 4];14(4):738–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3117440&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Jan 21];18(8):1856–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063564>
 25. Nielsen J a, Zielinski B a, Ferguson M a, Lainhart JE, Anderson JS. An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jan 21];8(8):e71275. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3743825&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Dec 1;106(48):20499–503. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2777963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 27. Saenger VM, Barrios F a, Martínez-Gudiño ML, Alcauter S. Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network. *Neuropsychologia* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Feb 4];50(7):1308–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387608>
 28. Barrick TR, Lawes IN, Mackay CE, Clark C a. White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization. *Cereb Cortex* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Jan 26];17(3):591–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627859>

29. Cauda F, Micon BM, Sacco K, Duca S, D'Agata F, Geminiani G, et al. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 Feb 4];80(4):429–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289479>
30. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang X-J, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2014 Jan 22];16(12):584–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3501603&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Fair D a, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TGC, Mills KL, et al. Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Dec 15 [cited 2014 Jan 26];68(12):1084–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2997893&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Jan 22];9(7):971–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767087>
33. Minzenberg MJ, Yoon JH, Carter CS. Modafinil modulation of the default mode network. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 May;215(1):23–31.
34. Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska B a, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Jul 1 [cited 2014 Feb 4];68(1):61–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2900394&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Swanson N, Eichele T, Pearlson G, Kiehl K, Yu Q, Calhoun VD. Lateral differences in the default mode network in healthy controls and patients with schizophrenia. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 Feb 4];32(4):654–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3056084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Andreasen NC, Calage CA OD. Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study. *Schizophr Bull*. 2008;34:708–19.
37. Ongür D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Jul 30 [cited 2014 Jan 25];183(1):59–68. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2902695&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Jardri R, Pins D, Lafargue G, Very E, Ameller A, Delmaire C, et al. Increased overlap between the brain areas involved in self-other distinction in schizophrenia. *PLoS One*

- [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Mar 4];6(3):e17500. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3052363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Feb 10;106(6):1942–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2631078&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 40. Lanius R a, Bluhm RL, Coupland NJ, Hegadoren KM, Rowe B, Théberge J, et al. Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Jan 22];121(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19426163>
 41. Priddle TH, Crow TJ. The protocadherin 11X/Y (PCDH11X/Y) gene pair as determinant of cerebral asymmetry in modern *Homo sapiens*. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Feb 25];1288:36–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3752934&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 42. Schirmer A, Kotz S a. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2006 Jan [cited 2014 Jan 23];10(1):24–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321562>
 43. Griffin R, Friedman O, Ween J, Winner E, Happé F, Brownell H. Theory of mind and the right cerebral hemisphere: refining the scope of impairment. *Laterality* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Mar 6];11(3):195–225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644560>
 44. Chance SA, Crow TJ. Distinctively human : cerebral lateralisation and language in *Homo s apiens*. 2007;85:83–100.