



Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Sara Catarina da Veiga Fernandes

Ativação Funcional da *Default Mode Network* na Sintomatologia Depressiva e Ansiosa



Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Sara Catarina da Veiga Fernandes

Ativação Funcional da *Default Mode Network* na Sintomatologia Depressiva e Ansiosa

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Psicologia
Área de Especialização em Psicologia Clínica e da Saúde

Trabalho realizado sob orientação da
Doutora Joana Coutinho
e da
Doutora Adriana Sampaio

outubro de 2013

Nome: Sara Catarina da Veiga Fernandes

Endereço electrónico: katharina_vf@hotmail.com

Telefone: 933780073

Título dissertação: Ativação Funcional da Default Mode Network na Sintomatologia Depressiva e Ansiosa

Orientadores:

Joana Coutinho

Adriana Sampaio

Ano de conclusão: 2012/2013

Designação do Mestrado:

Mestrado Integrado em Psicologia Clínica, Área de Especialização em Psicologia Clínica e da Saúde

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.), APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, , MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, ___/___/_____

Assinatura: _____

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Introdução.....	6
Metodologia.....	9
Participantes.....	9
Instrumentos de Avaliação.....	10
Procedimentos.....	10
Aquisição de Ressonância Magnética Funcional.....	10
Pré-processamento.....	10
Análise de Componentes Independentes.....	10
Análise Estatística.....	11
Resultados.....	12
DMN e Depressão.....	12
DMN e Ansiedade.....	14
Discussão.....	17
Referências.....	21

Índice de tabelas e figuras

Tabela 1. Correlação Positiva entre Depressão e Ativação Funcional da <i>Default Mode Network</i>	12
Figura 1. Padrão de activação funcional da DMN correlacionado positivamente com Depressão.....	13
Tabela 2. Correlação Negativa entre Depressão e Ativação Funcional da <i>Default Mode Network</i>	13
Figura 2. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado negativamente com depressão.....	14
Tabela 3. Correlação Positiva entre Ansiedade e ativação Funcional da <i>Default Mode Network</i>	15
Figura 3. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado positivamente com Ansiedade.....	15
Tabela 4. Correlação Negativa entre Ansiedade e Ativação Funcional da <i>Default Mode Network</i>	16
Figura 4. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado negativamente com Ansiedade.....	16

Agradecimentos

À Doutora Joana Coutinho pelo suporte incansável que me proporcionou e pela paciência na lapidação das minhas sinapses mais selvagens.

À Doutora Adriana Sampaio pelo apoio e pela partilha de ideias nos momentos de impasse.

A ambas, um obrigado imenso por terem sido os pilares do meu desenvolvimento durante este processo.

Aos meus pais por me terem proporcionado a oportunidade de seguir os meus sonhos, e porque os valores que me inculcaram se refletem nas minhas conquistas. A todos os meus familiares, pela contribuição na minha formação enquanto pessoa.

À irmandade do 146 que me acompanhou durante estes 5 anos enquanto estudante na Universidade do Minho, porque há amigas que são a família que nós escolhemos.

A todos os meus amigos, sobretudo à Lira, ao Gonçalo, à Lalá, ao Luís Alves por serem o meu porto mais do que seguro.

Aos meus Jotas, João Filipe, João Pedro e João Paulo, pela constante monitorização do meu estado motivacional e emocional e por serem o meu sorriso.

Às minhas C's (Cátia, Cris, Carol) e à Ana Ramos, por nos termos reconhecido, porque nós não conhecemos os nossos amigos, reconhecemo-los de entre uma vastidão de pessoas que vão cruzando o nosso caminho.

A ele que foi a pessoa mais especial do mundo, da qual sinto saudades todos os dias, porque foi convocado cedo demais para se tornar numa estrela do céu. Ele que me ensinou o amor não é sinónimo de fraqueza, mas sim de força.

A todos os membros do Laboratório de Neuropsicofisiologia com quem convivi durante o último ano no estágio e na construção desta dissertação, especialmente à Rosana Magalhães, ao Jorge Alves e ao Professor Doutor Óscar Gonçalves.

Resumo: As redes cerebrais no estado de repouso têm sido amplamente investigadas, nomeadamente a *Default Mode Network* (DMN) cujas funções sustentam a cognição espontânea, bem como, os estados emocionais internos e os processos autorreferentes. Neste estudo colocou-se a hipótese de que as áreas corticais mediais da DMN poderiam apresentar maior ativação durante os estados de ansiedade e humor depressivo. A amostra foi constituída por 24 adultos saudáveis. Os participantes foram avaliados com as escalas HDRS e HARS e realizaram um exame de ressonância magnética funcional no estado de repouso com a duração de 5 minutos. Foi realizada uma análise de regressão múltipla que revelou a relação entre a ativação das áreas da DMN e a variação dos *scores* de ansiedade e depressão. Verificou-se uma correlação positiva entre a ativação de porções anteriores da DMN, tipicamente envolvidas em pensamento autorreferente e processamento emocional e os *scores* de ansiedade e depressão. Ao contrário, as áreas posteriores da DMN apresentaram uma correlação negativa com os *scores* de ansiedade e depressão. Este estudo demonstra que na ansiedade e depressão, os indivíduos apresentam um elevado foco introspetivo e uma regulação emocional disfuncional.

Palavras-Chave: DMN, sintomatologia depressiva, sintomatologia ansiosa

Abstract: Brain networks in the resting state have been widely investigated, namely the Default Mode Network (DMN), whose functions sustain spontaneous cognition, as well as, internal emotional states and self-referential processes. In this study it was hypothesized that the cortical areas of the medial DMN might present greater activation during anxiety states and depressed mood. The sample of healthy adults consisted of 24 healthy subjects. Participants were assessed using HARS and HDRS scales and completed a 5 minutes resting-state functional magnetic resonance imaging scan. Multiple regression was performed and revealed which areas of the DMN were being recruited depending on the variation of anxiety and depression scores. It was found a positive correlation between the activation of the anterior portions of DMN involved in self-referential thought and emotional processes and the anxiety and depression scores. However posterior areas were negatively correlated with anxiety and depression scores. The present study demonstrates that anxious and depressed individuals are strongly engaged in introspection and might present dysfunctional emotion regulation.

Key-Words: DMN, depressive symptomatology, anxious symptomatology

A Neurociência cognitiva tem contribuído de forma crescente para a compreensão das perturbações mentais e da sua sintomatologia, procurando analisar a existência de eventuais alterações nas estruturas cerebrais relativamente à população saudável. Neste sentido, o interesse pela investigação de redes neuronais ativas durante o repouso tem-se intensificado. Entre as várias redes de repouso, a *Default Mode Network* (DMN), tem sido alvo de particular destaque, porque está associada aos processos de cognição interna (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Raichle, 2001; Raichle *et al.*, 2001).

Raichle (2001) foi o primeiro a adotar o termo DMN para se referir à função cerebral no estado de repouso envolvida nos processos cognitivos espontâneos. Trata-se de um sistema neurobiológico fundamental com propriedades fisiológicas e cognitivas distintas (Gusnard & Raichle, 2001). Esta rede apresenta um elevado nível de conectividade funcional entre as regiões cerebrais do córtex medial pré frontal (mPFC), córtex cíngulado anterior (Acc), precuneus/córtex cíngulado posterior (Pcc), áreas laterais e mediais do lobo temporal e córtex parietal lateral, medial e inferior (Buckner *et al.*, 2008; Greicius *et al.*, 2003; Raichle, 2001). A DMN ativa-se de forma persistente quando o indivíduo está acordado, sem estar envolvido ativamente em tarefas orientadas para objetivos ou que exijam atenção (eventos motores ou sensoriais) (Buckner *et al.*, 2008; Mazoyer *et al.*, 2001; Raichle & Snyder, 2007; Shulman *et al.*, 1997).

Uma das funções adaptativas da DMN parece ser a de funcionar como simulador de vida, recorrendo a experiências do passado que são acedidas pela memória para antecipar, planear e explorar cenários de eventos futuros (Gilbert, 2007; Gilbert & Wilson, 2007; Sandrone, 2012). Estes cenários são construções hipotéticas criadas através de variáveis como o foco temporal (passado, presente, futuro) e de acordo com a perspetiva pessoal (Buckner & Carroll, 2007).

Na transição para tarefas dirigidas a estímulos externos, ocorre uma desativação da DMN, a qual é tanto maior quanto mais exigente é a tarefa para o sujeito. Verifica-se deste modo, a existência de uma anti correlação entre a ativação da DMN (*task-negative*) e a ativação específica para tarefas (*task-positive*) (Broyd *et al.*, 2009; Eichele *et al.*, 2008; Fransson, 2006; Singh & Fawcett, 2008;). As redes *task-positive* e *task-negative* são modos de processamento de informação distintos. A primeira rede foca-se na informação que é recebida pelas vias sensoriais e é orientada para estímulos exteriores, a segunda rede está associada à

cognição espontânea e é especializada na exploração mental (Broyd *et al.*, 2009; Fox *et al.*, 2005; Fransson, 2006; Greicius *et al.*, 2003; Sonuga-Barke & Castellanos, 2007).

A atividade da DMN é avaliada no estado de repouso, comportamentalmente caracterizado por descanso, em que os olhos podem estar ou não fechados e com ou sem fixação visual.(Raichle *et al.*, 2001). A conectividade funcional da DMN, por ser uma rede de larga escala, é caracterizada por oscilações neuronais coerentes de muito baixa frequência (<0.1 Hz), o que proporciona sincronia temporal entre as suas áreas funcionalmente específicas, independentemente da sua proximidade anatômica (Bluhm *et al.*, 2009; Fox & Raichle, 2007; Sonuga-Barke, & Castellanos, 2007). A conectividade funcional refere-se à correlação temporal no sinal *blood oxygen level dependent* (BOLD) utilizado pela ressonância magnética funcional (fMRI), que ao refletir as alterações nos níveis de oxigénio no sangue dentro do cérebro, corresponde a uma medida indireta de atividade neuronal (Fox & Raichle, 2007).

Atualmente, a investigação tem explorado o potencial significado da DMN nos modelos contemporâneos de doença mental (Greicus *et al.*, 2003). O seu envolvimento na patofisiologia das perturbações mentais e neurológicas tem-se relacionado com alterações quer no padrão de coerência neuronal em repouso, quer com padrões disfuncionais de transição do estado de repouso para a atividade dirigida a estímulos, refletindo disfunções dos processos mentais introspectivos (Broyd *et al.*, 2009; Buckner *et al.*, 2008). A DMN constitui assim uma base neurológica para os pensamentos espontâneos e para as emoções (Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012), revelando ser uma fonte importante de informação para diagnósticos e prognósticos (Fox & Raichle, 2007).

A Esquizofrenia é uma das perturbações psiquiátricas em que se tem encontrado alterações na DMN. Zhou e colaboradores (2007) encontraram uma conectividade aumentada entre o córtex pré-frontal dorsomedial e regiões parietais e temporais. Outros estudos revelaram, contudo, uma conectividade diminuída da DMN associada aos sintomas positivos desta perturbação (Bluhm *et al.*, 2007; Liang *et al.*, 2006; Öngür *et al.*, 2010). No estudo de Öngür e colaboradores (2010) o mPFC é considerado uma região partilhada de anomalia, com conectividade funcional reduzida tanto nesta perturbação como na Perturbação Bipolar.

Em pacientes com Perturbação do espectro do Autismo e em adultos com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção verificou-se conectividade reduzida na DMN (Castellanos *et al.*, 2008; Kennedy & Courchesne, 2008; Uddin *et al.* 2008).

A presente investigação tem como objetivo, analisar a relação entre os padrões de ativação da DMN e sintomas de natureza depressiva e ansiosa.

A sintomatologia depressiva é caracterizada por sentimentos de tristeza e anedonia, podendo provocar sintomas vegetativos relacionados com alterações do apetite, peso, sono, energia e atividade sexual (APA, 2002). Para além dos fatores afetivos e vegetativos, também se manifestam sintomas cognitivos, nomeadamente a ruminação e a dificuldade em tomar decisões, entre outros (Beck, 1976).

Na Perturbação Depressiva Major, tem-se encontrado conectividade funcional aumentada em regiões da DMN (Berman, Peltier, *et al.*, 2011; Sheline *et al.*, 2009) sobretudo ao nível do mPFC dorsal (Greicius *et al.*, 2007; Lemogne *et al.*, 2009; Yoshimura *et al.*, 2010). Estes resultados têm sido interpretados como uma incapacidade patológica da DMN em regular adequadamente o processamento auto referente, visto que a atenção dos sujeitos deprimidos está excessivamente orientada para estados emocionais internos e processos ruminativos (Greicius *et al.*, 2007; Nolen-Hoeksema, 2000; Ray *et al.*, 2005). De facto, os processos auto referentes são de enorme importância nos modelos de depressão (Northoff, 2007), podendo influenciar o decurso da mesma (Nolen-Hoeksema, Wisco, & Lyubomirsky, 2008). Outros estudos indicam, no entanto, que ocorre uma diminuição da ativação no mPFC nesta perturbação (Grimm *et al.*, 2009; Johnson, Nolen-Hoeksema, Mitchell, & Levin, 2009).

Estruturas pertencentes à parte posterior da DMN, nomeadamente o Pcc e o precuneus, podem também estar envolvidas no processamento de informação na depressão, visto que têm sido relacionados com a recuperação de memória autobiográfica e episódica e com o processamento auto referente e emocional (Broyd *et al.*, 2009; Grimm *et al.*, 2011; Gusnard & Raichle, 2001; Schacter, Addis, & Buckner, 2008;).

A sintomatologia ansiosa constitui outra dimensão de análise no presente estudo. A ansiedade é um estado de elevada ativação na presença de um estímulo ou evento interpretado como ameaçador pelo sujeito, que gera uma cadeia de pensamentos negativos acerca de eventos futuros que impliquem incerteza ou incontrolabilidade (Chen & Hong, 2010).

A sua característica mais proeminente é a preocupação, que apresenta várias semelhanças com a ruminação, ambas remetendo para um foco interno negativo, o que leva à perpetuação do afeto e do pensamento negativo como se verifica nos padrões neurais de ativação (Johnson *et al.*, 2009, Nolen-Hoeksema *et al.*, 2008). A preocupação e a ruminação são estados passivos,

que refletem uma fixação na incapacidade de resolver problemas com consequências negativas no humor, na cognição, no funcionamento interpessoal e na saúde física (Watkins, 2008).

A investigação tem verificado conectividade aumentada no Pcc quando os níveis de ansiedade são mais elevados (Dennis, Gotlib, Thompson, & Thomason, 2011). Em perturbações de ansiedade, o mPFC apresenta dificuldade na desativação e o Pcc apresenta elevada desativação (Zhao *et al.*, 2007). Na Ansiedade Social por sua vez, o Precuneus e o Pcc revelam conectividade reduzida na DMN (Liao *et al.*, 2010).

Com base na evidência acima descrita no presente estudo, prevê-se que possa ser encontrada uma ativação funcional aumentada da DMN quando os níveis de ansiedade e humor depressivo são elevados, sobretudo nas porções anteriores desta rede por estarem associadas a processos introspectivos e emocionais, mas também em áreas como o Pcc/Precuneus, por estarem associadas à auto reflexão, ao processamento negativo das experiências do *self* e à evocação de memórias autobiográficas negativas (Greicius *et al.*, 2003; Greicius *et al.*, 2007; Gusnard & Raichle, 2001; Lemogne *et al.*, 2009; Qin & Northoff, 2011; Schneider *et al.*, 2008; Whitfield-Gabrieli *et al.*, 2011).

Metodologia

Participantes

A amostra é constituída por vinte e quatro sujeitos saudáveis, estudantes universitários, 9 do sexo masculino e 15 do sexo feminino com idades compreendidas entre os 21 e os 27 anos ($M = 24.13$, $D.P = 1.33$).

Instrumentos de Avaliação

O *Hamilton Depression Rating Scale- 17* (HDRS, de Hamilton, 1967) quantifica a gravidade dos sintomas de depressão em parâmetros somáticos e é cotado com uma escala de “Lickert” de 0 (*ausente*) a 4 (*muito intenso*). A pontuação elevada indica o nível de depressão no sujeito, sendo o grau ligeiro definido por uma pontuação entre 10 e 13, o grau moderado varia entre os 14 e os 17 pontos e o grau superior aplica-se a pontuação superior a 17. A pontuação total dos participantes apresentou uma média de 4.58, com um desvio-padrão de 3.2.

O *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS, de Hamilton, 1959) tem o formato de uma entrevista estruturada e é composto por 14 itens. Cada item corresponde a um conjunto de

sintomas. Este instrumento é cotado numa escala de “Lickert” de 0 (*ausente*) a 4 (*muito intenso*), e os pontos de corte definidos são *scores* < 17 que indicam presença ligeira de ansiedade, 18-24 ligeira a moderada, e >24 moderada a severa. Os *scores* totais dos participantes apresentaram uma média de 5.75, com um desvio-padrão de 5.95.

Procedimentos

Os participantes receberam um consentimento informado, no qual constava o propósito da investigação e qual o seu contributo para a mesma, garantindo a confidencialidade dos dados e o anonimato do participante.

Após preenchimento do consentimento, aplicou-se a bateria de avaliação composta pelas escalas de ansiedade e depressão acima descritas.

Foram de seguida sujeitos a uma aquisição de ressonância magnética, tal como se descreve seguidamente.

Aquisição de Ressonância Magnética Funcional

Durante esta aquisição funcional no estado de descanso os sujeitos foram instruídos a permanecerem relaxados, com os olhos fechados e sem pensar em nada em particular durante o exame. A aquisição de ressonância magnética funcional BOLD foi efetuada com o scanner Siemens Magnetom Avanto 1.5 T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemanha) no Hospital de São Marcos, com uma sequência de gradiente eco e imagens eco planares. A sequência axial de cérebro completo foi obtida com os seguintes parâmetros: Tempo de Repetição (TR), 3000 ms; Tempo Eco (TE), 50 ms; Ângulo de Rotação (FA), 90°; in-plane resolution = 3.4 x 3.4 mm²; número de cortes, 30 cortes intercalados; 100 volumes; espessura, 5 mm; tamanho do voxel, 3 x 3 x 3mm³; matriz, 64 x 64; e FoV, 220 mm.

A duração desta aquisição de cada participante foi de 5 minutos.

Pré-processamento

Os primeiros 5 volumes (15 s) foram removidos devido aos efeitos de estabilização do campo magnético e de forma a permitir que os sujeitos se adaptassem ao ruído da máquina. As imagens foram submetidas a um pré-processamento que englobou diferentes fases: ajustamento do tempo dos cortes, realinhamento, normalização espacial e suavização, implementadas pelo DPARSF-Advanced (Chao-Gan & Yu-Feng,2010). Após a correcção do

tempo dos cortes, as imagens foram realinhadas e verificadas manualmente para garantir que os movimentos de translação e rotação não excediam metade do tamanho do voxel (1.5 mm; 1.5°). Posteriormente, foi implementado um processo de normalização com um *template* EPI (imagem eco planar) fornecido pelo DPARSF, cujo efeito de normalização espacial foi verificado visualmente através de imagens originadas pelo programa. Foi aplicada a técnica de suavização do filtro de Gauss *Full Width at Half Maximum* (FWHM) de 6 mm. As possíveis alterações no sinal que poderiam manter-se mesmo após os passos anteriores foram corrigidas através do *detrend*. Utilizou-se um filtro de banda entre os 0.01~0.08 Hz de forma a excluir sinais de frequência cardiorrespiratória.

Análise de Componentes Independentes

A análise de componentes independentes foi efetuada com o programa Group ICA 2.0d fMRI Toolbox (GIFT, <http://www.icatb.sourceforge.net>) (Calhoun, Adali, Pearlson, & Pekar, 2001; Correa, Adali, Li, & Calhoun, 2005). Foram estimadas 20 componentes e decompostas em mapas espaço-temporais através do algoritmo iterativo Infomax, e utilizada a ferramenta Icasto para controlar a fidelidade da análise das componentes independentes. Cada voxel do mapa espacial foi expresso num mapa estatístico t , tendo sido posteriormente convertido num mapa estatístico z , o qual descreve os vóxeis que se manifestaram mais intensamente em cada componente independente, caracterizando o grau de correlação do sinal do voxel com o curso de tempo da componente (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith 2005; Kunisato *et al.*, 2011). As componentes foram extraídas e correlacionadas espacialmente com um *template* do GIFT que permite identificar a DMN. Após inspeção visual de cada componente em cada indivíduo (mapa z) selecionou-se a que melhor representava a DMN para avançar para a análise estatística (análise de grupo).

Análise Estatística

Os mapas espaciais da componente representativa da DMN originados pelo GIFT foram introduzidos no SPM8 (Statistical Parametrical Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) para realizar uma regressão linear múltipla de forma a verificar correlações negativas e positivas entre os *scores* de ansiedade e depressão e o padrão funcional da DMN. Foram construídas duas matrizes, uma matriz que apresentava como covariáveis, os mapas da DMN os *scores* de ansiedade do HARS, a idade e o género, a outra matriz com os mapas da DMN *scores* de depressão do HDRS, idade e género.

Nas comparações múltiplas, o mesmo teste estatístico é feito repetidamente, tantas vezes quanto o número de véxeis, estando associado frequentemente a problemas em estudos de neuro imagem. Foi, por isso, realizada uma correção de Monte Carlo para comparações múltiplas (Dennis *et al.*, 2011). Esta correção foi executada pelo programa REST AlphaSim (Song *et al.*, 2011) (http://restfmri.net/forum/REST_V1.8) para uma probabilidade de 0.05, que determinou que o tamanho mínimo do *cluster* para as estruturas constituintes da DMN era de 23 véxeis para a significância de $p < 0.01$.

A máscara da DMN (selecionada no software SPM8) foi aplicada nos mapas estatísticos resultantes (t e z), que revelaram a força das correlações obtidas entre os *scores* de ansiedade e de depressão e a ativação funcional da DMN.

As regiões cerebrais encontradas foram nomeadas de acordo com o Anatomical Automatic Labeling Atlas utilizando o *software* MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>).

Resultados

DMN e Depressão

Os *scores* mais elevados de depressão encontravam-se associados a maior ativação da circunvolução orbitofrontal superior direita ($x = 24, y = 39, z = -12$) e da circunvolução frontal média esquerda ($x = -45, y = 39, z = 18$) como é possível verificar na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1. **Correlação Positiva entre Depressão e Ativação Funcional da Default Mode Network**

Área Cerebral	<i>T</i>	<i>Z</i>	K (tamanho do cluster)	Coordenadas MNI ¹ (x,y,z)
Circunvolução frontal superior direita	4.34	3.60	76	24, 39, -12
	3.42	3.00		15, 33, -15
Circunvolução frontal média esquerda	3.25	2.87	39	-45, 39, 18
	2.81	2.55		-33, 33, 24

¹As coordenadas são apresentadas de acordo com o *Montreal Neurological Institute*

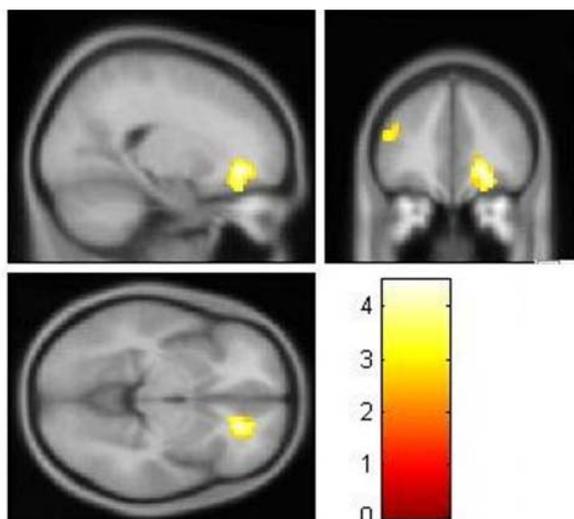


Figura 1. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado positivamente com Depressão

Scores de depressão mais baixos estavam associados a uma maior ativação da circunvolução occipital média esquerda ($x = -27$ $y = -78$ $z = 12$), circunvolução fusiforme esquerda ($x = -21$, $y = -84$, $z = -6$), precuneus esquerdo ($x = -9$, $y = -45$, $z = 60$), cíngulo médio esquerdo ($x = -15$, $y = -39$, $z = 42$), córtex cíngulado posterior esquerdo ($x = 0$, $y = -36$, $z = 30$), lobo parietal inferior esquerdo ($x = -48$, $y = -48$ $z = 60$) e circunvolução angular esquerda ($x = -45$, $y = -63$, $z = 48$), como é apresentado na Tabela 2 e Figura 2.

Tabela 2. Correlação Negativa entre Depressão e Ativação Funcional da Default Mode Network

Área Cerebral	<i>T</i>	<i>Z</i>	K (tamanho do cluster)	Coordenadas MNI¹ (x,y,z)
Circunvolução occipital média esquerda	4.30	3.57		-27, -78, 12
	3.72	3.21	87	-24,-90,18
Circunvolução fusiforme esquerdo	3.70	3.19		-21,-84,-6
Precuneus esquerdo	4.01	3.40	31	-9, -45,60
Cíngulo médio esquerdo	3.94	3.35		-15, -39, 42
Cíngulo posterior esquerdo	2.78	2.53	56	0, -36, 30
	3.23	2.86		-48, -48, 60
Lobo parietal inferior esquerdo	3.04	2.72	43	-39, -48, 48
Circunvolução Angular esquerda	2.92	2.63		-45, -63, 48

¹As coordenadas são apresentadas de acordo com o *Montreal Neurological Institute*

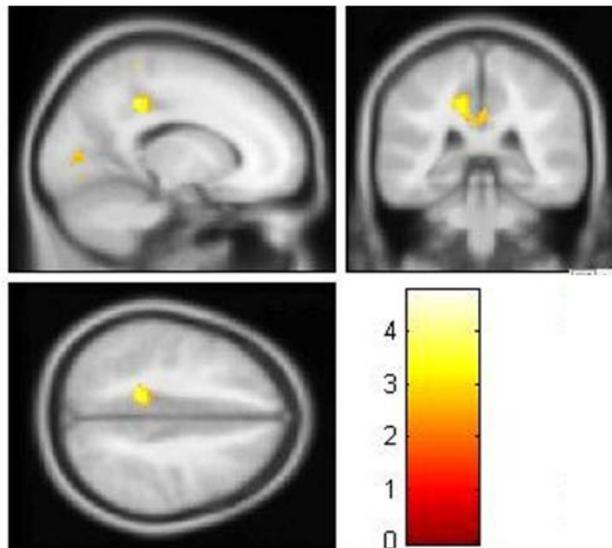


Figura 2. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado negativamente com Depressão

DMN e Ansiedade

Os *scores* mais elevados de Ansiedade encontravam-se associados a maior ativação da DMN na circunvolução frontal medial superior direita ($x = 18, y = 45, z = 0$), circunvolução orbitofrontal medial direita ($x = 12, y = 39, z = -9$), cíngulo anterior esquerdo ($x = 15, y = 39, z = 12$), circunvolução frontal média esquerda ($x = -42, y = 42, z = 24$), circunvolução frontal triangular inferior esquerda ($x = -36, y = 30, z = 24$) e circunvolução orbitofrontal superior direita ($x = 18, y = 27, z = -15$), como apresentado na Tabela 3 e Figura 3.

Tabela 3. **Correlação Positiva entre Ansiedade e ativação Funcional da Default Mode Network**

Área Cerebral	<i>T</i>	<i>Z</i>	K (tamanho do cluster)	Coordenadas MNI ¹ (x,y,z)
Circunvolução frontal medial superior direita	4.59	3.75	60	18, 45, 0
Circunvolução orbitofrontal medial direita	3.54	3.08	60	12, 39, -9
Córtex cíngulado anterior direito	3.06	2.74	60	15, 39, 12
Circunvolução frontal média esquerda	3.70	3.19	51	-42, 42, 24
Circunvolução frontal triangular inferior esquerda	2.95	2.66	51	-36, 30, 24
Circunvolução orbitofrontal superior direita	3.20	2.84	36	18, 27, -15
	3.06	2.74		21, 36, -12

¹As coordenadas são apresentadas de acordo com o *Montreal Neurological Institute*

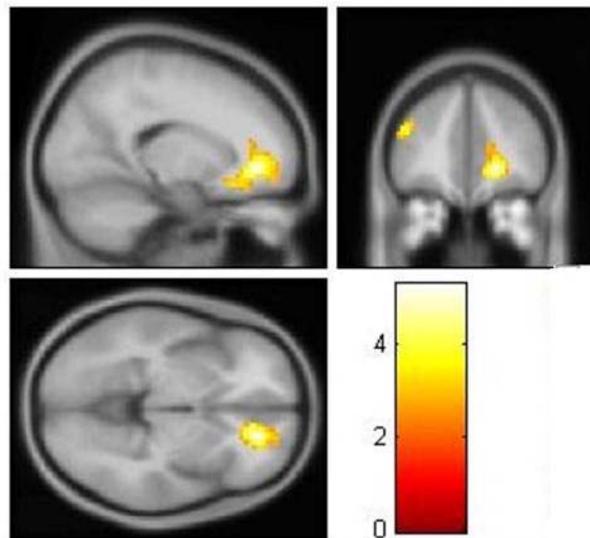


Figura 3. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado positivamente com Ansiedade

Os *scores* mais baixos de Ansiedade encontravam-se associados a maior ativação da DMN na circunvolução pós-central esquerda ($x = -18, y = -36, z = 81$), na circunvolução temporal

média esquerda ($x = -54, y = -45, z = 0$) e na circunvolução inferior esquerda ($x = -51, y = -54, z = -6$), como se pode verificar na Tabela 4 e Figura 4.

Tabela 4. Correlação Negativa entre Ansiedade e Ativação Funcional da Default Mode Network

Área cerebral	<i>T</i>	<i>Z</i>	K (tamanho do cluster)	Coordenadas MNI ¹ (x,y,z)
Circunvolução pós central esquerda	4.45	3.67	43	-18, -36, 81
	3.72	3.21		-21, -39, 69
Circunvolução temporal média esquerda	3.57	3.10	33	-54, -45, 0
	3.40	2.98		-51, -54, -6
Circunvolução Inferior Esquerda	2.69	2.46		-42, -54, -9

¹As coordenadas são apresentadas de acordo com o *Montreal Neurological Institute*

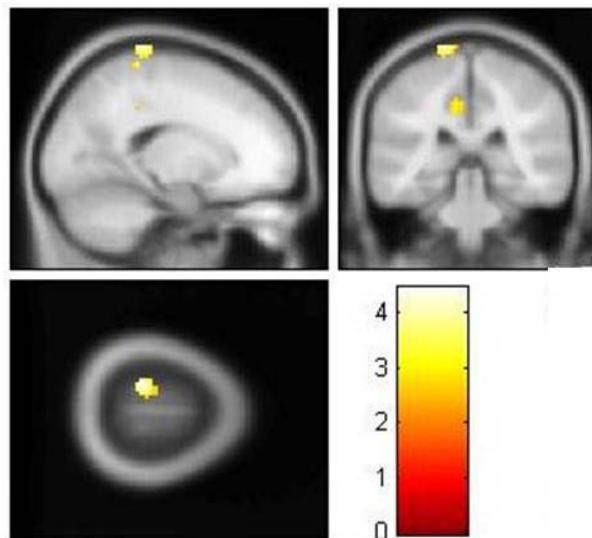


Figura 4. Padrão de ativação funcional da DMN correlacionado negativamente com Ansiedade

Discussão

A DMN apresenta um padrão de ativação composto por áreas anteriores e posteriores (Buckner *et al.*, 2008; Fox & Raichle, 2007; Greicius *et al.*, 2003; Raichle, 2001; Raichle *et al.*, 2001), no entanto, indivíduos mais ansiosos e deprimidos evidenciam maior ativação de áreas frontais. A hipótese colocada neste estudo foi parcialmente verificada, podendo confirmar-se que a ativação das áreas anteriores da DMN está envolvida no humor negativo e na ansiedade. O mesmo não se evidenciou, relativamente à porção posterior da DMN.

Verificou-se que os *scores* elevados de humor depressivo estão positivamente correlacionados com maior ativação de áreas frontais, especificamente um cluster abrangente que inclui o mPFC e o Acc. As regiões pré-frontais mediais encontram-se ativas durante sentimentos de tristeza em sujeitos saudáveis (Damasio *et al.*, 2000). Estes resultados são consistentes com estudos que demonstram que indivíduos com Perturbação Depressiva Major apresentam maior ativação das regiões anteriores da DMN (Zhu *et al.*, 2012;), e ativação reduzida das zonas posteriores (Zhu *et al.*, 2012). Estas áreas de correlação positiva estão associadas aos processos auto referentes e revelam elevado foco interno. A auto reflexão é preditora de autorruminação geralmente associada ao neuroticismo e à depressão e que demonstra que o foco interno está orientado para maior percepção de perda, ameaça e injustiça (Takano & Tanno, 2009). De igual modo, a circunvolução orbitofrontal superior é uma estrutura associada à sensibilidade, à ameaça e à punição (DeYoung *et al.*, 2010), o que sugere a incapacidade de afastar informação negativa, culpabilização e associação do *self* a emoções negativas refletem o foco introspectivo dos indivíduos deprimidos, o que é congruente com funções das áreas acima mencionadas (Berman *et al.*, 2011; Grimm *et al.*, 2011;). Os pensamentos automáticos negativos podem estar associados à ativação destas áreas de instrospecção e processamento emocional, as quais, podem ser responsáveis pela baixa autoestima, desregulação emocional e ruminação experienciadas por indivíduos que apresentam características depressivas ou ansiosas mais elevadas (Ochsner & Gross, 2005).

Verificou-se que os *scores* de depressão variam inversamente em relação à atividade de áreas mais posteriores da DMN, o precuneus, o lobo parietal inferior e o Pcc apresentaram maior ativação quando os níveis de depressão eram mais baixos. Estas regiões posteriores têm sido associadas à monitorização do contexto (Wagner, Shannon, Kahn, & Buckner, 2005).

A circunvolução angular tem sido associada à recuperação de memória autobiográfica, juntamente com o precuneus e o Pcc (Spreng & Grady, 2010), e também à diferenciação entre

o *self* e outros sujeitos (Fink & Vogeley, 2003). O Pcc é uma área de maior ativação na Perturbação Depressiva Major, associado à ruminação (Berman *et al.*, 2011), no entanto, a ruminação é comum também em sujeitos saudáveis embora em menor proporção, podendo assim explicar a sua ativação quando os *scores* de depressão são menores.

A circunvolução occipital média está correlacionada negativamente com o humor depressivo. De facto, a circunvolução occipital média tem sido reconhecida como uma área que se manifesta durante os estados de repouso, pois integra a rede visual (Wang *et al.*, 2008). A ativação espontânea da área occipital tem sido relacionada com recordar imagens, ou “imaginação visual” e com a incorporação de representações sensoriais de imagens processadas anteriormente pelas vias visuais (Ganis, Thompson, & Kosslyn, 2004).

Relativamente aos sintomas de ansiedade, os *scores* elevados de ansiedade encontram-se associados a maior ativação do Acc, da circunvolução frontal medial, da região orbitofrontal medial e lateral, e das áreas frontais média esquerda e inferior esquerda.

A ativação do Acc na atividade intrínseca pode estar associada ao processamento autorreferente, pois é uma área sensível aos sinais internos, conectada às funções autónomas viscerais habituais em estados ansiosos (Shin *et al.*, 2013) e à regulação de respostas emocionais (Bush, Luu, & Posner, 2000), sendo também relevante na avaliação de ações para dirigir o comportamento futuro (Wallis & Kennerley, 2010). Na perturbação de Ansiedade com ataque de pânico, o Acc tem sido associado à interpretação catastrófica dos sinais autónomos viscerais (Shin *et al.*, 2013), bem como, aos estados de alerta e de hipervigilância na Ansiedade Social (Liao *et al.*, 2010).

Por sua vez, o córtex orbitofrontal está relacionado com o processamento emocional e com a regulação cognitiva e comportamental (Evans, Lewis, & Iobst, 2004; Price, Rasmussen, & Eisen, 1999), por isso, o aumento da sua atividade parece ter um papel importante nas cognições ansiosas (Guyer *et al.*, 2008; Milad and Rauch, 2007). A área orbitofrontal medial funciona como um sistema de output que modula a função visceral de acordo com as emoções, cuja ativação pode estar relacionada com dificuldade em afastar sentimentos negativos ou desligar-se de eventos traumáticos (Price & Drevets, 2012). A ativação destas áreas poderá ser associada à preocupação sentida por indivíduos ansiosos, que é interpretada como um tipo de evitamento cognitivo que visa a inibição do processamento emocional (Borkovec, Ray, & Stöber, 1998).

O Acc e o córtex orbitofrontal revelam maior ativação quando os *scores* de ansiedade são elevados, particularmente na Perturbação de Ansiedade Obsessivo Compulsiva, pois ambos estão conectados (Hou *et al.*, 2012).

Finalmente, a última área da DMN positivamente associada à ansiedade, a circunvolução frontal medial, é mencionada em estudos anteriores que sugerem que pode refletir vulnerabilidades cognitivas na ansiedade, devido a processos ruminativos relacionados com estímulos stressores, afeto negativo (Qin & Northoff, 2011; Ray *et al.*, 2005) e desregulação emocional (Davidson, 2000; Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001).

Verificou-se que as regiões médias e inferiores do lobo temporal estão negativamente correlacionadas com menores *scores* de ansiedade. São áreas relacionadas com a recepção de *inputs* através de vias de processamento visual, somatossensorial, olfativo e auditivo, estas áreas são locais de confluência da integração de informação dos sentidos (Jones & Powell, 1970). As suas funções durante a atividade cerebral espontânea têm sido associadas à memória autobiográfica, teoria da mente e cognição emocional (Spreng & Grady, 2010; Spreng & Mar, 2012; Olson, Plotzker, & Ezzyat, 2007), no entanto, esta área não é muito relatada nos paradigmas de repouso e o seu envolvimento na ansiedade não tem sido explorado. Tendo em conta o seu papel na memória autobiográfica e na cognição social, estas estruturas relacionam-se com o conhecimento conceptual acerca de ações, relações e o *self* (Olson *et al.*, 2007; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010; Zahn *et al.*, 2007). Poderá, apenas, especular-se que indivíduos com menores *scores* de ansiedade estão possivelmente mais abertos ao processamento de informação social porque estão menos focados em pensamentos autorreferentes, visto que estas áreas são essenciais na transferência de informação a partir da experiência, para a formação de informação conceptual social, que por sua vez orienta o comportamento social (Spreng & Mar, 2012).

A circunvolução pós-central está igualmente associada a *scores* mais elevados de ansiedade, esta ativação pode ser interpretada tendo em conta a diversidade de redes cerebrais ativas durante o repouso. De facto, esta área tem sido associada à rede motora sensorial de repouso (Moussa, Steen, Laurienti, & Hayasaka, 2012; van den Heuvel, Mandl, Kahn, & Hulshoff Pol, 2009).

Atualmente, a investigação apresenta ainda resultados algo inconsistentes no que se refere à relação entre os estados emocionais e a conectividade da DMN (Dennis *et al.*, 2011).

Desta forma, procurou analisar-se de que forma a variação dos estados de ansiedade e de humor depressivo de uma amostra saudável se refletem nesta rede.

O presente estudo, deve ser interpretado tendo em conta as opções metodológicas selecionadas. A amostra recrutada constitui uma amostra de conveniência, com um número de participantes reduzido, com limitações na amplitude de idades e na informação obtida relativamente às características sócio-demográficas. Existem diversas metodologias para verificar a ativação funcional da DMN, no entanto, este estudo não pode ser comparado aos demais porque não foi incluído um grupo clínico para analisar as possíveis diferenças entre os padrões de ativação. Após a aquisição da ressonância magnética funcional, os sujeitos não foram questionados acerca dos processos internos que experienciaram. Pelas limitações mencionadas, os resultados obtidos não podem ser generalizados.

Áreas como a circunvolução occipital média esquerda e a circunvolução pós-central esquerda são motivo de alguma controvérsia relativamente ao seu papel na DMN, pois a sua ativação pode estar relacionada com a competição entre as flutuações espontâneas da DMN e o processamento sensorial (Greicius & Menon, 2004).

Em suma, foram encontradas diferenças na ativação da DMN associadas aos níveis elevados de ansiedade e depressão em sujeitos saudáveis, em que a ativação de áreas anteriores sugere processos de regulação emocional disfuncionais e auto reflexão orientada para pensamentos e sentimentos (Gusnard & Raichle, 2001; Raichle *et al.*, 2001). Dado que a DMN regula a cognição espontânea relacionada com o *self*, a sua atividade é influenciada pelo humor e ansiedade do indivíduo (Dennis *et al.*, 2011). É importante salientar que mesmo quando os níveis de depressão são subclínicos, tal como se verifica nesta amostra na qual os sujeitos não apresentavam diagnóstico de perturbação Depressiva Major, causam impacto no funcionamento psicossocial e podem ser indicadores de incidência de perturbação Depressiva Major (Lewinsohn, Solomon, Seeley, & Zeiss, 2000).

Em estudos posteriores sugere-se a indução de humor depressivo numa amostra saudável para verificar se o padrão de ativação envolve áreas semelhantes às do estudo atual. Poderia também utilizar-se um paradigma de desativação da DMN numa população com Perturbação de Ansiedade, combinado com uma tarefa de avaliação de imagens neutras, positivas e com estímulos aversivos.

Referências

- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550–562. doi: 10.1016/j.neuron.2010.02.005
- American Psychiatric Association. (2002). *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*[DSM-IV-TR] (4ª Ed, Texto Revisto). Climepsi Editores. ISBN 972-796-020-0
- Beck A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the emotional disorders*. New York: International University Press.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, *360*, 1001–1013. doi:10.1098/rstb.2005.1634
- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J., & Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social cognitive and affective neuroscience*, *6*(5), 548–55. doi:10.1093/scan/nsq080
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., ... Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 1004–1012. doi:10.1093/schbul/sbm052
- Bluhm, R., Williamson, P., Lanius, R., Théberge, J., Densmore, M., Bartha, R., ... Osuch, E. (2009). Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *63*(6), 754–61. doi:10.1111/j.1440-1819.2009.02030.x
- Borkovec, T. D., Ray, W. J., & Stöber, J. (1998). Worry: A cognitive phenomenon intimately linked to affective, physiological, and interpersonal behavioral processes. *Cognitive Therapy and Research*, *22*(6), 561-576. doi:10.1023/A:1018790003416

- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *33*(3), 279–96. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.002
- Buckner, R. L. (2010). The role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annual Review of Psychology*, *61*, 27–48, C1–8. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163508
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 49–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188554>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. (R. Gloguen & L. Ratschbacher, Eds.) *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215–222. doi:10.1016/S1364-6613(00)01483-2
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, *14*, 140–151. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559959>
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., ... Milham, M. P. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, *63*, 332–337. Retrieved from <http://eprints.soton.ac.uk/50138/>
- Chao-Gan, Y., & Yu-Feng, Z. (2010). DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. *Frontiers in systems neuroscience*, *4*(May), 13. doi:10.3389/fnsys.2010.00013
- Chen, C. Y., & Hong, R. Y. (2010). Intolerance of uncertainty moderates the relation between negative life events and anxiety. *Personality and Individual Differences*, *49*(1), 49–53. doi:10.1016/j.paid.2010.03.006

- Correa, N., Adali, T., Li, Y.-O. L. Y.-O., & Calhoun, V. D. (2005). Comparison of blind source separation algorithms for fMRI using a new Matlab toolbox: GIFT. *Proceedings ICASSP 05 IEEE International Conference on Acoustics Speech and Signal Processing 2005*, 5. doi:10.1109/ICASSP.2005.1416325
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3, 1049–1056. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017179>
- Davidson, R. J. (2000). Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity. *The American Psychologist*, 55, 1193–1214.
- Dennis, E. L., Gotlib, I. H., Thompson, P. M., & Thomason, M. E. (2011). Anxiety modulates insula recruitment in resting-state functional magnetic resonance imaging in youth and adults. *Brain connectivity*, 1(3), 245–54. doi:10.1089/brain.2011.0030
- DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing Predictions From Personality Neuroscience. *Psychological Science*, 21, 820–828. Retrieved from <http://pss.sagepub.com/content/21/6/820.abstract>
- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V. D., Specht, K., Engel, A. K., Hugdahl, K., ... Ullsperger, M. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 6173–6178. doi:10.1073/pnas.0708965105
- Evans, D. W., Lewis, M. D., & Iobst, E. (2004). The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive-compulsive disorder. *Brain and Cognition*, 55, 220–234. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134855>
- Fink, G. R., & Vogele, K. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/S1364-6613(02)00003-7

- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*, *8*(9), 700–11. doi:10.1038/nrn2201
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–8. doi:10.1073/pnas.0504136102
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, *44*(14), 2836–45. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017
- Ganis, G., Thompson, W. L., & Kosslyn, S. M. (2004). Brain areas underlying visual mental imagery and visual perception: an fMRI study. *Brain research. Cognitive brain research*, *20*(2), 226–41. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.02.012
- Gilbert, D. (2007). *Stumbling on Happiness*. *Psychology* (Vol. 37, p. 336). Retrieved from <http://www.amazon.com/dp/1400077427>
- Gilbert, D. T., & Wilson, T. D. (2007). Propection: experiencing the future. *Science*, *317*, 1351–1354. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823345>
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., ... Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological psychiatry*, *62*(5), 429–37. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(1), 253–8. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(9), 1484–92. doi:10.1162/0898929042568532

- Grimm, S., Ernst, J., Boesiger, P., Schuepbach, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2011). Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *12*(8), 627–37. doi:10.3109/15622975.2010.545145
- Grimm, S., Ernst, J., Boesiger, P., Schuepbach, D., Hell, D., Boeker, H., & Northoff, G. (2009). Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Human Brain Mapping*, *30*, 2617–2627. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117277>
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(7), 4259–64. doi:10.1073/pnas.071043098
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 150.
- Guyer, A. E., Lau, J. Y. F., McClure-Tone, E. B., Parrish, J., Shiffrin, N. D., Reynolds, R. C., ... Nelson, E. E. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 1303–12. doi:10.1001/archpsyc.65.11.1303
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*, *32*, 50–55. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13638508
- Hamilton, M. (1967). Development Of a Rating Scale For Primary Depressive Illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, *6*(4), 278–296.
- Hou, J., Wu, W., Lin, Y., Wang, J., Zhou, D., Guo, J., ... Li, H. (2012). Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *Journal of affective disorders*, *138*(3), 313–21. doi:10.1016/j.jad.2012.01.022

- Johnson, M. K., Nolen-Hoeksema, S., Mitchell, K. J., & Levin, Y. (2009). Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Social cognitive and affective neuroscience*, 4(4), 313–27. doi:10.1093/scan/nsp022
- Jones, E. G., & Powell, T. P. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain : a journal of neurology*, 93(4), 793-820. doi:10.1093/brain/93.4.793
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage*, 39, 1877–1885. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WNP-4R41J0X-2/2/0603e2792d50d316f945890689d2c9d5>
- Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Aoyama, S., Nishiyama, Y., Onoda, K., & Yamawaki, S. (2011). Personality traits and the amplitude of spontaneous low-frequency oscillations during resting state. *Neuroscience Letters*, 492, 109–113. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291958>
- Lemogne, C., le Bastard, G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehericy, S., ... Fossati, P. (2009). In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. *Social cognitive and affective neuroscience*, 4(3), 305–12. doi:10.1093/scan/nsp008
- Lewinsohn, P. M., Solomon, A., Seeley, J. R., & Zeiss, A. (2000). Clinical implications of “subthreshold” depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 345–351. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/abn/109/2/345/>
- Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., & Hao, Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 17, 209–213.
- Liao, W., Chen, H., Feng, Y., Mantini, D., Gentili, C., Pan, Z., ... Zhang, W. (2010). Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *NeuroImage*, 52(4), 1549–58. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.010

- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, *54*, 287–98. doi:10.1016/S0361-9230(00)00437-8
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *AnnNYAcadSci*, *1121*:546-6, 546–561.
- Moussa, M. N., Steen, M. R., Laurienti, P. J., & Hayasaka, S. (2012). Consistency of network modules in resting-state fMRI connectome data. *PloS one*, *7*(8), e44428. doi:10.1371/journal.pone.0044428
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 504–511. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016119>
- Nolen-Hoeksema, Susan, Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspetives on Psychological Science*, *3*, 400–424. doi:10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x
- Northoff, G. (2007). Psychopathology and pathophysiology of the self in depression - neuropsychiatric hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, *104*, 1–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379318>
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242–249. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866151>
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain: A journal of neurology*, *130*, 1718–1731. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392317>
- Ongür, D., Lundy, M., Greenhouse, I., Shinn, A. K., Menon, V., Cohen, B. M., & Renshaw, P. F. (2010). Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, *183*, 59–68. Retrieved from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2902695&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in cognitive sciences*, *16*(1), 61–71. doi:10.1016/j.tics.2011.12.011
- Price, L. H., Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1999). The natural history of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 131–132.
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, *57*(3), 1221–33. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.028
- Raichle, M E, MacLeod, a M., Snyder, a Z., Powers, W. J., Gusnard, D. a, & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, *37*(4), 1083–90; discussion 1097–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.041
- Ray, R. D., Ochsner, K. N., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Gabrieli, J. D. E., & Gross, J. J. (2005). Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *5*, 156–168. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16180622>
- Sandrone, S. (2012). The brain as a crystal ball: the predictive potential of default mode network. *Frontiers in human neuroscience*, *6*(September), 261. doi:10.3389/fnhum.2012.00261
- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2008). Episodic simulation of future events: concepts, data, and applications. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, *1124*, 39–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400923>
- Schneider, F., Bermpohl, F., Heinzl, a, Rotte, M., Walter, M., Tempelmann, C., ... Northoff, G. (2008). The resting brain and our self: self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience*, *157*(1), 120–31. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.08.014

- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., ... Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(6), 1942–7. doi:10.1073/pnas.0812686106
- Shin, Y.W., Dzemidzic, M., Jo, H. J., Long, Z., Medlock, C., Dydak U., Goddard, A.W. (2013). Increased resting-state functional connectivity between the anterior cingulate cortex and the precuneus in panic disorder: resting state connectivity in panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, *150*, 1091-1095
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.026>
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 648–663.
 doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648
- Singh, K. D., & Fawcett, I. P. (2008). Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *NeuroImage*, *41*, 100–112. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190800116X>
- Song, X.-W., Dong, Z.-Y., Long, X.-Y., Li, S.-F., Zuo, X.-N., Zhu, C.-Z., ... Zang, Y.-F. (2011). REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PloS one*, *6*(9), e25031. doi:10.1371/journal.pone.0025031
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*, 977–986. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.02.005
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(6), 1112–23.
 doi:10.1162/jocn.2009.21282
- Spreng, R. N., & Mar, R. a. (2012). I remember you: a role for memory in social cognition and the functional neuroanatomy of their interaction. *Brain research*, *1428*, 43–50.
 doi:10.1016/j.brainres.2010.12.024

- Takano, K., & Tanno, Y. (2009). Self-rumination, self-reflection, and depression: self-rumination counteracts the adaptive effect of self-reflection. *Behaviour research and therapy*, *47*(3), 260–4. doi:10.1016/j.brat.2008.12.008
- Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., ... Zhuo, Y. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, *400*, 39–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510242>
- Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Margulies, D. S., Shehzad, Z., Shaw, D., ... Milham, M. P. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *Journal of Neuroscience Methods*, *169*, 249–254. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190970>
- Van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C. W., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human brain mapping*, *30*(10), 3127–41. doi:10.1002/hbm.20737
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. a. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(6), 1083–94. doi:10.1162/jocn.2009.21309
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*, 445–453. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054861>
- Wallis, J. D., & Kennerley, S. W. (2010). Heterogeneous reward signals in prefrontal cortex. *Current opinion in neurobiology*, *20*, 191–8. doi:10.1016/j.conb.2010.02.009
- Wang, K., Jiang, T., Yu, C., Tian, L., Li, J., Liu, Y., ... Li, K. (2008). Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state fMRI study. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), *18*(3), 697–704. doi:10.1093/cercor/bhm105
- Watkins, E. R. (2008). Constructive and Unconstructive Repetitive Thought. *Psychological Bulletin*, *134*, 163–206. doi:10.1037/0033-2909.134.2.163

- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual review of clinical psychology, 8*, 49–76.
doi:10.1146/annurev-clinpsy032511-143049
- Whitfield-Gabrieli, S., Moran, J. M., Nieto-Castañón, A., Triantafyllou, C., Saxe, R., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *NeuroImage, 55*(1), 225–32.
doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.048
- Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Ueda, K., Suzuki, S., & Shigetoyamawaki. (2010). Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *Journal of Affective Disorders, 122*, 76–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589603>
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E. D., Garrido, G., & Grafman, J. (2007). Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104*, 6430–6435.
doi:10.1073/pnas.0607061104
- Zhao, X.-H., Wang, P.-J., Li, C.-B., Hu, Z.-H., Xi, Q., Wu, W.-Y., & Tang, X.-W. (2007). Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *European journal of radiology, 63*(3), 373–8. doi:10.1016/j.ejrad.2007.02.006
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., ... Jiang, T. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia research, 97*(1-3), 194–205. doi:10.1016/j.schres.2007.05.029
- Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., & Yao, S. (2012). Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biological psychiatry, 71*(7), 611–7.
doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.035