



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Number 2 • June/2012



EDITORIAL

How can connectomics advance our knowledge of psychiatric disorders?

Connectomics defines a new field in neuroscience, which aims to map the structural and functional networks through which the brain is interconnected by using cutting-edge imaging techniques, and to characterise the systems-level properties of these networks using graph theoretical approaches. The motivating hypothesis behind studying the brain as a network, or a set of sub-networks, is that the pattern of connectivity between regions specialised in specific functions poses specific limits on brain dynamics and may therefore inform brain processing abilities.¹

The conceptualization of the brain as a network is not new and was suggested in the first decades of the 20th century.¹ There is a long history of associating brain and mind disorders with disruptions in brain connectivity (e.g., Lichtheim's classical characterization of the aphasias). However, in the past two decades, the evolution of brain imaging techniques that allow the study of brain structure and function *in vivo* has obscured this view in favour of a simpler and reductionist approach. The reductionist approach of segregating the brain according to its function and anatomical structure has provided important insight into the neurobiological underpinnings of many psychiatric disorders, but this approach may have reached its limit. It is clear today that segmenting the brain and studying its parts in isolation is insufficient to account for the complexity of brain alterations associated with mental disorders. This points to the need for a shift in how scientists interrogate the biological basis of mental illness, highlighted by the absence of recent fundamental advancement in understanding core brain deficits associated with some of the most debilitating psychiatric disorders such as schizophrenia. This lack of new basic knowledge has important implications for the development of new treatments, as recently discussed in a special issue of the Journal *Nature* (<http://www.nature.com/news/2010/101110/full/468158a.html>).

In the past few years, a number of studies have started conceptualizing mental disorders in terms of alterations in large-scale functional and structural brain networks.^{2,3} Regarding functional alterations, scientists have used functional magnetic resonance imaging to map brain networks

when patients are not engaged in goal-directed actions, a condition called the resting-state [e.g., Zalesky et al.⁴ and Zhang et al.⁵], as well as when patients are instructed to perform a specific task [e.g., Cocchi et al.⁶]. Harrison et al.⁷, for one, showed the relevance of ventral corticostriatal networks in characterizing the symptoms of obsessive-compulsive disorder (OCD) in the resting-state. More recently, using a sophisticated graph theoretical approach to map resting-state brain functional connectivity, Zhang et al.⁵ showed intrinsic alterations in the architecture of a network supporting cognitive control in OCD patients. On the other hand, Cocchi et al.⁶ showed critical deregulations in functional connectivity within the paralimbic network, a network encompassing the insular and the anterior cingulate cortices, when OCD patients engaged a cognitive task. This task-induced deregulation was correlated with symptoms of state anxiety, suggesting that functional alterations in the paralimbic network may be a marker of difficulty in engaging in goal-directed behaviour due to symptoms. Together, these studies provide an illustration of how the mapping of brain connectivity - performed while patients are at rest or while they are engaging a task - can reveal different aspects of aberrantly synchronised neural activity in OCD. Combined with the investigation of structural networks inferred from diffusion tensor imaging (DTI) and cortical thickness measurements,⁸ findings from studies like those mentioned above have improved our understanding of the biological underpinnings of psychiatric disorders. This knowledge may be instrumental in the discovery of new neurobiological markers of psychiatric disorders, as well as in the definition of specific targets for psycho-pharmacological interventions.

In summary, connectomics has been touted as a potential breakthrough in providing novel and more meaningful insights into the neurobiological underpinnings associated with psychiatric diagnoses and symptoms.⁹ Connectomics may help elucidate the genetic basis of brain alterations in psychiatric disorders.¹⁰ Moreover, task-based studies may advance our knowledge of environmentally-driven brain dysfunctions emerging in a specific context, such as when

cognitive control is required.^{6,11} Future utilization of connectomics in psychiatry research requires the development of statistical methods to compare the connectome (i.e., connectional map of the human brain) between groups of patients and healthy controls as well as computational approaches to identify faulty circuits in the connectome that can serve as biological markers of disease.¹² While the field of connectomics is nascent and further methodological advancements are needed to refine the characterization of brain dynamics, progress towards understanding the human connectome in health and disease will inevitably depend on the development, and use, of such novel methods.

Luca Cocchi,¹ Andrew Zalesky,²
Leonardo F. Fontenelle³

¹ Queensland Brain Institute,

University of Queensland, St Lucia, Australia;

² Melbourne Neuropsychiatry Centre,
University of Melbourne, Melbourne, Australia;

³ Anxiety and Depression Research
Program, Instituto de Psiquiatria,
Universidade Federal do Rio de Janeiro
& D'Or Institute for Research and Education (IDOR),
Rio de Janeiro, Brazil.

Disclosures

Luca Cocchi

Employment: *Queensland Brain Institute, University of Queensland, St Lucia, Australia.* **Research grant:** *National and International Research Alliance Program from the Queensland Government, Australia.*

Andrew Zalesky

Employment: *Melbourne Neuropsychiatry Centre, University of Melbourne, Melbourne, Australia.* **Other:** *Support provided by Professor Trevor Kilpatrick as part of the inaugural Melbourne Neuroscience Institute Fellowship. This work was also supported by the Australian Research Council [DP0986320 to A.Z.].*

Leonardo F. Fontenelle

Employment: *Universidade Federal do Rio de Janeiro & D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil.* **Research grant:** *Supported by D'Or Institute for Research and Education Grants and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) Awards (ID E-26/111.176/2011 & E-26/103.252/2011), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Award (303846/2008-9).* **Other:** *Anxiety and Depression Research Program, Institute of Psychiatry, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.*

* Modest

** Significant

*** Significant: Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

References

1. Sporns O. *Networks of the brain*. 1st ed. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2011.
2. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(4):340-7.
3. Xia M, He Y. Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders. *Brain Connectivity*. 2011;1(5):349-65.
4. Zalesky A, Fornito A, Egan GF, Pantelis C, Bullmore ET. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2011; [Epub ahead of print].
5. Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, Yue Q, Tang H, Yan C, Lui S, Huang X, Chan RC, Zang Y, He Y, Gong Q. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(1):23-31.
6. Cocchi L, Harrison BJ, Pujol J, Harding IH, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1089-106.
7. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, Joan Deus, PhD; Pino Alonso, Murat Yücel, Christos Pantelis, José M. Menchon, Narcís Cardoner. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1189-200.
8. Wen W, He Y, Sachdev P. Structural brain networks and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(3):219-25.
9. Insel TR. Faulty circuits. *Sci Am*. 2010 Apr;302(4):44-51.
10. Fornito A, Zalesky A, Bassett DS, Meunier D, Ellison-Wright I, Yücel M, Wood SJ, Shaw K, O'Connor J, Nertney D, Mowry BJ, Pantelis C, Bullmore ET. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J Neurosci*. 2011;31(9):3261-70.
11. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol Psychiatry*. 2011;70(1):64-72.
12. Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Murray MM, Bullmore E. Connectivity differences in brain networks. *Neuroimage*. 2012;60(2):1055-62.



Revista Brasileira de Psiquiatria

RBP Psychiatry

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Number 2 • June/2012



EDITORIAL

Como pode a conectômica fazer avançar nosso conhecimento dos transtornos psiquiátricos?

O termo “conectômica” define um novo campo da neurociência que visa mapear as redes estruturais e funcionais pelas quais o cérebro está interligado, empregando técnicas de aquisição de imagens em cortes e caracterizando as propriedades dessas redes usando abordagens teóricas gráficas. A hipótese motivadora subjacente ao estudo do cérebro como uma rede, ou um conjunto de sub-redes, consiste no padrão de conectividade entre regiões especializadas em funções específicas impor limites específicos à dinâmica cerebral, podendo, portanto, informar as capacidades de processamento do cérebro.¹

A concepção do cérebro como uma rede não é nova e foi proposta nas primeiras décadas do século XX.¹ Há uma longa história de associação de transtornos cerebrais e mentais a rupturas da conectividade cerebral (p. ex., a caracterização clássica das afasias de Lichtheim). Nas duas últimas décadas, porém, a evolução das técnicas de aquisição de imagens cerebrais que possibilitam o estudo da estrutura e da função do cérebro obscureceu essa perspectiva em favor de uma abordagem mais simples. A abordagem reducionista de segregação do cérebro de acordo com sua função e sua estrutura anatômica proporcionou um *insight* importante quanto às bases neurobiológicas de muitos transtornos psiquiátricos, mas essa abordagem pode ter chegado a seu limite. Já ficou claro hoje em dia que segmentar o cérebro e estudar isoladamente suas partes não é o bastante para explicar a complexidade das alterações cerebrais associadas aos transtornos mentais. Isso indica a necessidade de mudanças na maneira pela qual os cientistas investigam a base biológica das doenças mentais, ressaltada pela ausência de avanços fundamentais recentes no esclarecimento dos déficits cerebrais básicos associados a alguns dos transtornos psiquiátricos mais debilitantes, como, por exemplo, a esquizofrenia. Essa falta de novos conhecimentos básicos tem implicações importantes para o desenvolvimento de novos tratamentos, como foi discutido recentemente em um número especial do periódico científico *Nature* (<http://www.nature.com/news/2010/101110/full/468158a.html>).

Nos últimos anos, alguns estudos começaram a considerar os transtornos mentais como alterações em redes cerebrais funcionais e estruturais em grande escala.^{2,3} Em relação às alterações funcionais, os cientistas têm utilizado imagens funcionais por ressonância magnética para mapear redes neuronais enquanto os pacientes não estão em ações com uma finalidade específica, uma condição designada como estado de repouso (p. ex., Zalesky *et al.*⁴ e Zhang *et al.*⁵), bem como em ocasiões em que os pacientes são instruídos a executar uma tarefa específica (p. ex., Cocchi *et al.*⁶). Harrison *et al.*⁷, por exemplo, demonstraram a relevância das redes corticoestriadas ventrais na caracterização dos sintomas do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) no estado de repouso. Mais recentemente, utilizando uma sofisticada abordagem gráfica teórica para mapear a conectividade funcional cerebral no estado de repouso, Zhang *et al.*⁵ demonstraram alterações intrínsecas na arquitetura de uma rede de apoio ao controle cognitivo em pacientes de TOC. Por outro lado, Cocchi *et al.*⁶ demonstraram desregulações críticas na conectividade funcional na rede paralímbica - rede que compreende o córtex insular e o córtex cingulado anterior - em pacientes portadores de TOC engajados em uma tarefa cognitiva. Essa desregulação induzida por tarefas foi correlacionada a sintomas de ansiedade, sugerindo que alterações funcionais na rede paralímbica podem ser marcadores de dificuldade na execução de comportamentos dirigidos a uma finalidade devido a sintomas. Tomados em conjunto, esses estudos proporcionam uma ilustração de como o mapeamento da conectividade cerebral - efetuado enquanto os pacientes estão em repouso ou executando uma tarefa - pode revelar diferentes aspectos da atividade neural sincronizada aberrante no TOC. Combinados à investigação de redes estruturais inferidas a partir de aquisição de imagens por tensor de difusão (DTI) e por medidas da espessura cortical,⁸ achados de estudos como os citados anteriormente aumentaram nosso conhecimento das bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. Esse conhecimento pode ser fundamental para a descoberta de novos marcadores

neurobiológicos dos transtornos psiquiátricos, assim como para a definição de alvos específicos para intervenções psicofarmacológicas.

Em suma, a conectômica foi apontada como um marco potencial na provisão de novos e significativos esclarecimentos das bases neurobiológicas associadas a diagnósticos e a sintomas psiquiátricos.⁹ A conectômica pode ajudar a elucidar a base genética das alterações cerebrais nos transtornos psiquiátricos.¹⁰ Além disso, estudos baseados em tarefas podem fazer avançar nosso conhecimento de disfunções cerebrais produzidas pelo ambiente emergindo num contexto específico, como naquelas em que é necessário um controle cognitivo.^{6,11} A futura utilização da conectômica na pesquisa psiquiátrica requer o desenvolvimento de métodos estatísticos para se comparar as conexões (i.e., um mapa de conexões do cérebro humano) entre grupos de pacientes e controles sadios, bem como de abordagens computacionais à identificação de circuitos defeituosos no conectoma que possam atuar como marcadores biológicos de doenças.¹² Enquanto o campo da conectômica é novo e há necessidade de avanços metodológicos adicionais para refinar a caracterização da dinâmica cerebral, o progresso no sentido da compreensão do conectoma humano na saúde e na doença vai depender inevitavelmente do desenvolvimento e da utilização desses novos métodos.

Luca Cocchi,¹ Andrew Zalesky,²
Leonardo F. Fontenelle³

¹ Queensland Brain Institute,
University of Queensland, St Lucia, Australia;

² Melbourne Neuropsychiatry Centre,
University of Melbourne, Melbourne, Australia;

³ Anxiety and Depression Research
Program, Institute of Psychiatry,
Universidade Federal do Rio de Janeiro
& D'Or Institute for Research and Education (IDOR),
Rio de Janeiro, Brazil.

Declarações

Luca Cocchi

Emprego: *Queensland Brain Institute, University of Queensland, St Lucia, Austrália.* Subsídio para pesquisa: *National and International Research Alliance Program from the Queensland Government, Austrália.*

Andrew Zalesky

Emprego: *Melbourne Neuropsychiatry Centre, University of Melbourne, Melbourne, Austrália.* Outros: *Suporte do Professor Trevor Kilpatrick como parte do inaugural Melbourne Neuroscience Institute Fellowship. Este trabalho também recebeu suporte do Australian Research Council [DP0986320 para A.Z.].*

Leonardo F. Fontenelle

Emprego: *Universidade Federal do Rio de Janeiro & D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil.* Subsídio para pesquisa: *Suporte do D'Or Institute for Research and Education Grants e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) prêmio (ID E-26/111.176/2011 & E-26/103.252/2011), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) prêmio (303846/2008-9).* Outro: *Anxiety and Depression Research Program, Institute of Psychiatry, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.*

* Modesto

** Significativo

*** Significativo: *Quantias fornecidas à instituição do autor ou a um colega para uma pesquisa em que o autor tem participação e não diretamente para o autor.*

Referências

1. Sporns O. *Networks of the brain*. 1st ed. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2011.
2. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(4):340-7.
3. Xia M, He Y. Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders. *Brain Connectivity*. 2011;1(5):349-65.
4. Zalesky A, Fornito A, Egan GF, Pantelis C, Bullmore ET. The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2011; [Epub ahead of print].
5. Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, Yue Q, Tang H, Yan C, Lui S, Huang X, Chan RC, Zang Y, He Y, Gong Q. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(1):23-31.
6. Cocchi L, Harrison BJ, Pujol J, Harding IH, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2012 May;33(5):1089-106.
7. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, Joan Deus, PhD; Pino Alonso, Murat Yücel, Christos Pantelis, José M. Menchon, Narcís Cardoner. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1189-200.
8. Wen W, He Y, Sachdev P. Structural brain networks and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(3):219-25.
9. Insel TR. Faulty circuits. *Sci Am*. 2010 Apr;302(4):44-51.
10. Fornito A, Zalesky A, Bassett DS, Meunier D, Ellison-Wright I, Yücel M, Wood SJ, Shaw K, O'Connor J, Nertney D, Mowry BJ, Pantelis C, Bullmore ET. Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks. *J Neurosci*. 2011;31(9):3261-70.
11. Fornito A, Yoon J, Zalesky A, Bullmore ET, Carter CS. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol Psychiatry*. 2011;70(1):64-72.
12. Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Murray MM, Bullmore E. Connectivity differences in brain networks. *Neuroimage*. 2012;60(2):1055-62.