

La Red por Defecto del Cerebro

Anatomía, Función y Relevancia para la Enfermedad

RANDY L. BUCKNER,^{a,b,c,d,e} JESSICA R. ANDREWS-HANNA,^{a,b,c}
Y DANIEL L. SCHACTER^a

^aDepartamento de Psicología, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA

^bCentro para la ciencia del cerebro, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA

^cAthinoula A. Martinos Centro para la Imagen Biomédica, Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts, USA

^dDepartamento de Radiología, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

^eHoward Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland 20815, USA

Treinta años de investigación sobre imágenes cerebrales han confluído en la definición de la red por defecto del cerebro, un sistema cerebral novedoso y recientemente apreciado que participa en los modos internos de cognición. Aquí sintetizamos las observaciones anteriores para proporcionar pruebas sólidas de que la red por defecto es un sistema cerebral específico y anatómicamente definido que se activa preferentemente cuando los individuos no están centrados en el entorno externo. El análisis de la anatomía de las conexiones en el mono apoya la presencia de un sistema cerebral interconectado. Aportando información sobre su función, la red por defecto se activa cuando los individuos se dedican a tareas de concentración interna, como la recuperación de la memoria autobiográfica, la visión del futuro y la concepción de las perspectivas de los demás. El estudio detallado de la anatomía funcional de la red revela que se entiende mejor como múltiples subsistemas que interactúan. El subsistema del lóbulo temporal medial proporciona información de experiencias anteriores en forma de recuerdos y asociaciones que son los bloques de construcción de la simulación mental. El subsistema prefrontal medial facilita el uso flexible de esta información durante la construcción de simulaciones mentales autorrelevantes. Estos dos subsistemas convergen en importantes nodos de integración, incluido el córtex cingulado posterior. Las implicaciones de estas observaciones funcionales y anatómicas se discuten en relación con los posibles papeles adaptativos de la red por defecto para utilizar las experiencias pasadas con el fin de planificar el futuro, navegar por las interacciones sociales y maximizar la utilidad de los momentos en los que no estamos comprometidos con el mundo exterior. Concluimos discutiendo la relevancia de la red por defecto para entender los trastornos mentales, como el autismo, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: modo por defecto; sistema por defecto; red por defecto; fMRI; PET; hipocampo; memoria; esquizofrenia; Alzheimer

Introducción

Una observación común en la investigación de imágenes cerebrales es que un conjunto específico de regiones cerebrales -denominado red por defecto- se activa cuando se deja a los individuos pensar por sí mismos sin ser molestados (Shulman et al. 1997, Mazoyer et al. 2001, Raichle et al. 2001). Al profundizar en este fenómeno, se observa que otros tipos de situaciones, además del pensamiento libre, activan la red

por defecto. Por ejemplo, recordar el pasado, prever acontecimientos futuros y considerar los pensamientos y perspectivas de otras personas activan múltiples regiones dentro de la red por defecto (Buckner y Carroll 2007). Estas observaciones nos llevan a plantear preguntas como: ¿Qué tienen en común estas tareas y la cognición espontánea? y ¿cuál es la importancia de esta red para la función adaptativa? La red por defecto también está alterada en el autismo, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, lo que anima a considerar cómo las funciones de la red por defecto pueden ser importantes para comprender las enfermedades de la mente (por ejemplo, Lustig et al. 2003, Greicius et al. 2004, Kennedy et al. 2006, Bluhm et al. 2007).

Dirección para correspondencia: Dr. Randy Buckner, Harvard University, William James Hall, 33 Kirkland Drive, Cambridge, MA 02148. rbuckner@wjh.harvard.edu

Motivados por estas cuestiones, ofrecemos una revisión y síntesis exhaustiva de los hallazgos sobre la red por defecto del cerebro. Esta revisión abarca tanto la ciencia básica como las observaciones clínicas, y su contenido está organizado en cinco secciones. Comenzamos con una breve historia de nuestra comprensión de la red por defecto (sección I). A continuación, se ofrece un análisis detallado de la anatomía de la red por defecto, incluyendo pruebas de humanos y monos (sección II). Las siguientes secciones se refieren al papel de la red por defecto en la cognición espontánea, como suele ocurrir en los entornos de tareas pasivas (sección III), así como a sus funciones en los entornos de tareas activas (sección IV). Aunque reconocemos posibilidades alternativas, planteamos la hipótesis de que la función fundamental de la red por defecto es facilitar las exploraciones mentales flexibles autorrelevantes -simulaciones- que proporcionan un medio para anticipar y evaluar los acontecimientos venideros antes de que sucedan. La sección final de la revisión analiza las pruebas emergentes que relacionan la red por defecto con los trastornos cognitivos, incluida la posibilidad de que la actividad de la red por defecto aumente una cascada metabólica que favorece el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (sección V).

I. Una Breve Historia

El descubrimiento de la red por defecto del cerebro fue totalmente accidental. Las pruebas de la red por defecto empezaron a acumularse cuando los investigadores midieron por primera vez la actividad cerebral en humanos durante estados mentales no dirigidos. Aunque los primeros estudios no se diseñaron explícitamente para explorar dichos estados no dirigidos, se obtuvieron datos relevantes debido a la práctica habitual de utilizar el descanso u otros tipos de condiciones pasivas como control experimental. Estos estudios revelaron que la actividad en regiones cerebrales específicas aumentaba durante los estados de control pasivo en comparación con la mayoría de las tareas dirigidas a objetivos. En casi todos los casos, la exploración de la actividad durante los estados de control se produjo a posteriori, como parte de las revisiones y meta-análisis realizados con posterioridad a los informes originales, que se centraron en las tareas dirigidas a un objetivo.

Primeras Observaciones

Una pista de que la actividad cerebral persiste durante la actividad mental no dirigida surgió de los primeros estudios del metabolismo cerebral. A finales del siglo XIX ya se sabía que la actividad mental modulaba el flujo sanguíneo local (James 1890). Louis Sokoloff y sus colegas (1955) utilizaron la técnica de óxido nítrico

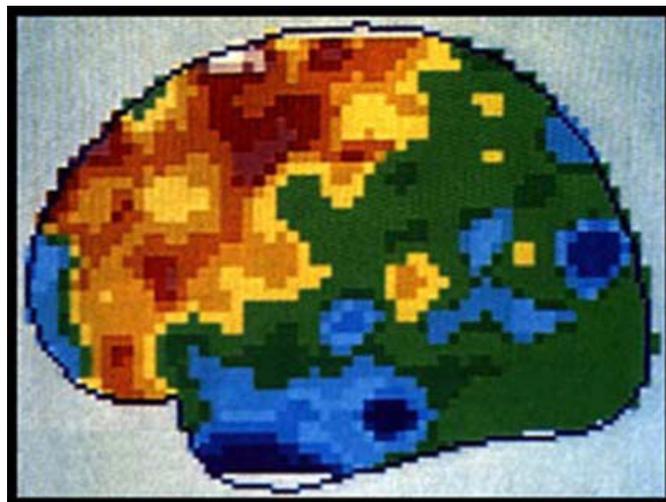


FIGURA 1. Una de las primeras imágenes del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en reposo realizada por David Ingvar y sus colegas mediante la técnica del óxido nítrico. La imagen muestra datos promediados de ocho individuos que revelan un patrón de actividad "hiperfrontal" que Ingvar propuso que reflejaba la "actividad mental espontánea y consciente" (Ingvar 1979). Las ideas de Ingvar anticipan muchos de los temas tratados en esta revisión (véase Ingvar 1974, 1979, 1985).

de Kety-Schmidt (Kety & Schmidt 1948) para preguntar si el metabolismo cerebral cambia globalmente cuando se pasa de un estado de reposo tranquilo a la realización de un problema aritmético desafiante, una tarea que exige un esfuerzo cognitivo focalizado. Para su sorpresa, el metabolismo se mantuvo constante. Aunque no es su conclusión inicial, la tasa global de metabolismo sin cambios sugiere que el estado de reposo contiene una actividad cerebral persistente tan vigorosa como la que se produce cuando los individuos resuelven problemas matemáticos administrados externamente.

El fisiólogo cerebral sueco David Ingvar fue el primero en agregar los hallazgos de las imágenes de los estados de tarea en reposo y señalar la importancia de los patrones de actividad consistentes y específicos de cada región (Ingvar 1974, 1979, 1985). Utilizando la técnica de inhalación de xenón 133 para medir el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF), Ingvar y sus colegas observaron que la actividad frontal alcanzaba niveles elevados durante los estados de reposo (FIG. 1). Para explicar este fenómeno inesperado, Ingvar propuso que el patrón de actividad "hiperfrontal" correspondía "a la actividad mental consciente, espontánea y no dirigida, el 'trabajo cerebral' que realizamos cuando se nos deja solos sin molestar" (Ingvar 1974). Del trabajo de Ingvar surgieron dos ideas duraderas. En primer lugar, haciéndose eco de las ideas de Hans Berger (1931), su trabajo estableció que el cerebro no está ocioso cuando se le deja sin dirección. Más bien, la actividad cerebral persiste en ausencia de dirección externa de la tarea. En segundo lugar, las observaciones de Ingvar sugirieron que el aumento de la actividad durante el reposo se localiza en regiones cerebrales específicas, entre las que destaca el córtex prefrontal.

La Era de la Desactivación Inducida por la Tarea

Las ideas de Ingvar sobre la actividad cerebral en reposo permanecieron en gran medida inexploradas durante la década siguiente, hasta que los métodos de tomografía por emisión de positrones (PET) para la obtención de imágenes cerebrales ganaron protagonismo. La PET tenía una resolución y sensibilidad más finas para las estructuras cerebrales profundas que los métodos anteriores y, debido al desarrollo de isótopos con vidas medias cortas (Raichle 1987), los estudios típicos de PET incluían muchas condiciones de tarea y control para su comparación. A mediados de la década de 1990 se completaron varias docenas de estudios de imagen que examinaban la percepción, el lenguaje, la atención y la memoria. A menudo se adquirieron escaneos de la actividad cerebral en estado de reposo^a en estos estudios para una comparación de control, y los investigadores empezaron a notar rutinariamente regiones cerebrales más activas en las condiciones de control pasivo que en las tareas objetivo activas -lo que en aquel momento se denominaba “desactivación”.

Se utilizó el término “desactivación” porque los análisis y la visualización de imágenes se referían a la tarea experimental objetivo. Dentro de esta nomenclatura, las regiones relativamente más activas en la condición objetivo (por ejemplo, la lectura, la clasificación de imágenes) en comparación con la tarea de control (por ejemplo, la fijación pasiva, el descanso) se etiquetaron como “activaciones”; las regiones menos activas en la condición objetivo que en la de control se etiquetaron como “desactivaciones”. Las desactivaciones estaban presentes y a menudo eran el efecto más sólido en muchos de los primeros estudios de PET. Una forma de desactivación por la que surgió un temprano interés fue la reducción de la actividad en las modalidades sensoriales no atendidas, debido a su relevancia teórica para los mecanismos de atención (por ejemplo, Haxby et al. 1994, Kawashima et al. 1994, Buckner et al. 1996). Una segunda forma de desactivación comúnmente observada fue a lo largo de la línea media frontal y posterior durante las condiciones de tareas activas, en comparación con las pasivas. No hubo una explicación inicial para estas misteriosas desactivaciones de la línea media (por ejemplo, Ghatan et al. 1995, Baker et al. 1996).

Un estudio temprano especialmente informativo se llevó a cabo mientras se exploraban las regiones cere-

brales que apoyaban la memoria episódica. Enfrentados a la difícil cuestión de definir un estado de referencia para una tarea de memoria autobiográfica, Andreasen y sus colegas (1995) exploraron la posibilidad de que la cognición espontánea contribuyera de forma importante a los estados de reposo. Al igual que otros estudios de la época, los investigadores incluyeron una condición de reposo como línea de base para compararla con sus condiciones objetivo. Sin embargo, a diferencia de otros estudios contemporáneos, plantearon la hipótesis de que la memoria autobiográfica (el objetivo experimental del estudio) implica intrínsecamente una cognición dirigida internamente, muy parecida a la cognición espontánea que se produce durante los estados de “reposo”. Por este motivo, Andreasen y sus colegas exploraron tanto las tareas de descanso como las de memoria referidas a una tercera condición de control que no implicaba ni descanso ni memoria episódica. Sus resultados mostraron que se comprometían regiones cerebrales similares durante el descanso y la memoria en comparación con el control sin memoria. Además, para comprender mejor los procesos cognitivos asociados al estado de reposo, pidieron informalmente a sus participantes que describieran subjetivamente sus experiencias mentales.

De este trabajo surgieron dos ideas que prefiguran gran parte del contenido de la presente revisión. En primer lugar, Andreasen et al. (1995) señalaron que el estado de reposo “es, de hecho, bastante vigoroso y consiste en una mezcla de recuerdos pasados que vagan libremente, planes futuros y otros pensamientos y experiencias personales”. En segundo lugar, el análisis de la actividad cerebral durante el estado de reposo reveló regiones prefrontales de la línea media, así como un patrón posterior distinto que incluía el cíngulo posterior y la corteza retrosplenial. Como confirmarían estudios posteriores, estas regiones son componentes centrales del sistema cerebral central que se activa sistemáticamente en los humanos durante los estados mentales no dirigidos.

Una amplia conciencia de las regiones comunes que se activan durante los estados de tarea pasiva surgió con un par de meta-análisis que agruparon amplios datos para revelar la anatomía funcional de la cognición no dirigida. En el primer estudio, Shulman y sus colegas (1997) realizaron un meta-análisis de las desactivaciones inducidas por la tarea para determinar explícitamente si había regiones cerebrales comunes activas durante los estados mentales no dirigidos (pasivos). Agruparon los datos de 132 adultos normales en los que una tarea activa (lectura de palabras, clasificación activa de estímulos, etc.) podía compararse directamente con una tarea pasiva que presentaba las mismas palabras o imágenes visuales pero no contenía objetivos de tarea dirigidos. Utilizando un enfoque similar, Mazoyer et al. (2001) agregaron datos de 63 adultos normales que incluían tareas activas con indicaciones visuales y auditivas en comparación con condiciones de reposo pasivas.

^a Tanto la PET como la RMN funcional (fMRI) miden la actividad neuronal indirectamente a través de los cambios vasculares locales (flujo sanguíneo) que acompañan a la actividad neuronal. La PET es sensible a los cambios en el flujo sanguíneo directamente (Raichle 1987). La IRMf es sensible a los cambios en la concentración de oxígeno en la sangre, que sigue el flujo sanguíneo (Heeger y Ress 2002). Para simplificar, en esta revisión nos referimos a estos métodos como medición de la actividad cerebral.

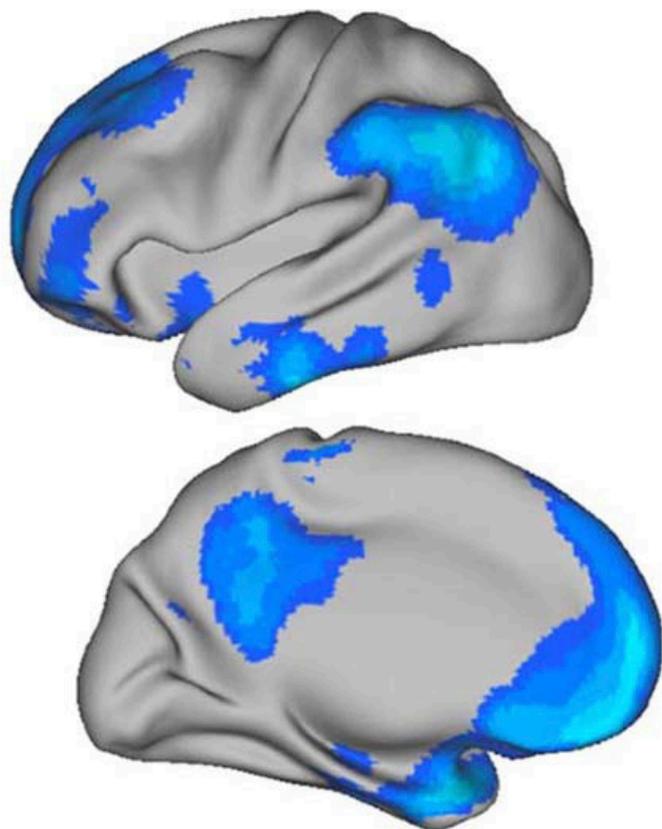


FIGURA 2. La red por defecto del cerebro se identificó originalmente en un meta-análisis que mapeó las regiones cerebrales más activas en tareas pasivas en comparación con las activas (habitualmente referidas como desactivación inducida por la tarea). Los datos de la tomografía por emisión de positrones (PET) mostrados incluyen nueve estudios (132 participantes) de Shulman et al. (1997; reanalizados en Buckner et al. 2005). Las imágenes muestran la superficie medial y lateral del hemisferio izquierdo utilizando una representación de superficie promediada por la población para tener en cuenta la variabilidad entre sujetos en la anatomía sulcal (Van Essen 2005). El azul representa las regiones más activas en las tareas pasivas.

Estos dos análisis revelaron un conjunto notablemente coherente de regiones cerebrales que estaban más activas durante las condiciones de tareas pasivas que durante numerosas condiciones de tareas dirigidas a objetivos (que abarcaban tanto dominios verbales como no verbales y condiciones visuales y auditivas). Los resultados del meta-análisis de Shulman et al. (1997) se muestran en la FIGURA 2. Esta imagen muestra toda la extensión cortical de la red por defecto del cerebro. La amplia generalidad del patrón de actividad en reposo en tantos estudios diversos reforzó la intrigante posibilidad de que un conjunto común de procesos cognitivos se utilizara espontáneamente durante los estados de tarea pasiva. Motivados por esta idea, Mazoyer et al. (2001) exploraron el contenido del pensamiento espontáneo pidiendo a los participantes que describieran sus cavilaciones tras los periodos de descanso escaneados. En paralelo a las observaciones informales de Ingvar y Andreasen et al., observaron que el estado de reposo escaneado se asocia a una actividad mental animada que incluye “la generación y manipulación de imágenes mentales, la reminiscencia de experiencias pasadas basadas en la memoria episódica y la elaboración de planes” y señalaron además que los sujetos de su estudio

“informaron preferentemente de episodios autobiográficos”.

Surgimiento de la Red por Defecto como Área de Investigación Propia

El acontecimiento reciente definitivo en la explicación de la red por defecto llegó con la serie de publicaciones de Raichle, Gusnard y sus colegas (Raichle et al. 2001, Gusnard & Raichle 2001, Gusnard et al. 2001). Un tema dominante en el campo durante la década anterior se refería a cómo definir un estado de referencia adecuado para los estudios de neuroimagen. Este enfoque en el estado de referencia fue fundamental para el concepto en evolución de una red por defecto. Muchos argumentaron que las condiciones pasivas eran sencillamente demasiado poco restrictivas para ser útiles como estados de control. Richard Frackowiak resumió esta preocupación tan extendida: “Llamar a un estado “libre”, o incluso a un estado en el que te fijas en una cruz y sueñas con lo que quieras, un estado “de control”, es en mi opinión bastante erróneo” (Frackowiak 1991). (Para una discusión reciente sobre este debate en curso, véase Morcom y Fletcher 2007, Buckner y Vincent 2007, Raichle y Snyder 2007). Como resultado de esta inquietud en la interpretación de las condiciones de la tarea pasiva, más allá de los pocos estudios anteriores mencionados, hubo una tendencia general a no informar ni discutir a fondo el significado de la actividad en estado de reposo.

Raichle, Gusnard y sus colegas invirtieron radicalmente esta tendencia con tres artículos en 2001 (Raichle et al. 2001, Gusnard & Raichle 2001, Gusnard et al. 2001). Sus artículos consideraban directamente las implicaciones empíricas y teóricas de la definición de los estados de referencia y lo que podría representar el patrón específico de actividad en la red por defecto. Surgieron varias consecuencias duraderas en el estudio de la red por defecto. En primer lugar, distinguieron entre varias formas de desactivación inducida por la tarea y separaron las desactivaciones que definen la red por defecto de otras formas de desactivación (incluida la atenuación de la actividad en áreas sensoriales desatendidas). En segundo lugar, recopilaron un conjunto considerable de hallazgos que llamaron la atención sobre las regiones anatómicas específicas vinculadas a la red por defecto y lo que su presencia podría sugerir sobre su función. Una idea clave fue que las regiones prefrontales mediales identificadas sistemáticamente como parte de la red por defecto están asociadas al procesamiento autorreferencial (Gusnard et al. 2001, Gusnard y Raichle 2001). Y lo que es más importante, los artículos pusieron en primer plano la exploración de la red por defecto como su propia área de estudio (incluso proporcionando su nombre, que, a finales de 2007, ha aparecido como palabra clave en 237 artículos). Nuestro uso de la etiqueta “red por

defecto” en esta revisión se deriva directamente de su denominación de la condición de reposo de base como “modo por defecto”.^b Sus revisiones dejaron claro que la red por defecto debe estudiarse como un sistema neurobiológico fundamental con propiedades fisiológicas y cognitivas que la distinguen de otros sistemas.

La red por defecto es un sistema cerebral muy parecido al sistema motor o al sistema visual. Contiene un conjunto de áreas cerebrales que interactúan y que están estrechamente conectadas funcionalmente y son distintas de otros sistemas del cerebro. En el resto de esta revisión, definimos la red por defecto con más detalle, especulamos sobre su función tanto durante los estados cognitivos pasivos como activos, y evaluamos los datos acumulados que sugieren que la comprensión de la red por defecto tiene importantes implicaciones clínicas para las enfermedades cerebrales.

II. Anatomía de la Red por Defecto

La anatomía de la red por defecto del cerebro se ha caracterizado mediante múltiples enfoques. La red por defecto se identificó originalmente por sus aumentos de actividad consistentes durante los estados de tareas pasivas en comparación con una amplia gama de tareas activas (por ejemplo, Shulman et al. 1997, Mazoyer et al. 2001, FIG. 2). Un enfoque más reciente que identifica los sistemas cerebrales mediante correlaciones de actividad intrínseca (por ejemplo, Biswal et al. 1995) también ha revelado una estimación similar de la anatomía de la red por defecto (Greicius et al. 2003, 2004). En términos más generales, se hipotetiza que la red por defecto representa un sistema cerebral (o subsistemas que interactúan estrechamente) que implica áreas cerebrales anatómicamente conectadas e interactuantes. Por lo tanto, su arquitectura debe ser informada de forma crítica por los estudios de anatomía conectiva de los primates no humanos y otras fuentes relevantes de datos neurobiológicos.

En esta sección, revisamos los múltiples enfoques para definir la red por defecto y consideramos la anatomía específica que surge de estos enfoques en el contexto de la anatomía arquitectónica y de conexión en el mono. Destacamos dos observaciones. En primer lugar, todos los enfoques de neuroimagen convergen en una estimación similar de la anatomía de la red por

defecto que es en gran medida coherente con la información disponible sobre la anatomía conectiva (TABLA 1). En segundo lugar, la arquitectura intrínseca de la red por defecto sugiere que comprende múltiples núcleos y subsistemas que interactúan. Estas observaciones anatómicas proporcionan la base sobre la que las próximas secciones exploran las funciones de la red por defecto.

Desactivación inducida por tareas bloqueadas

Dado que las imágenes PET requieren aproximadamente un minuto de acumulación de datos para construir una imagen estable, la red por defecto del cerebro se caracterizó inicialmente utilizando paradigmas de tareas bloqueadas. Dentro de estos paradigmas, se compararon épocas prolongadas de tareas activas y pasivas. Durante estas épocas, la actividad cerebral se promedió en bloques de múltiples ensayos de tareas secuenciales, de ahí la etiqueta “bloqueada”. Shulman et al. (1997) y Mazoyer et al. (2001) publicaron dos meta-análisis seminales basados en métodos de PET bloqueada para identificar regiones cerebrales consistentemente más activas durante las tareas pasivas en comparación con una amplia gama de tareas activas. Las tareas abarcaban dominios verbales y no verbales (Shulman et al. 1997) y modalidades auditivas y visuales (Mazoyer et al. 2001). En total, se agregaron los datos de 195 sujetos de 18 estudios en los dos meta-análisis.

La FIGURA 2 muestra los datos originales de Shulman et al. visualizados en la superficie cortical para ilustrar la topografía de la red por defecto; los datos de Mazoyer et al. (no mostrados) son muy similares. La FIGURA 3 muestra un tercer meta-análisis de datos de tareas bloqueadas de una serie de 4 conjuntos de datos de fMRI de 92 sujetos jóvenes-adultos (Shannon 2006). En este meta-análisis de datos de RMNf, las tareas pasivas eran todas de fijación visual y las tareas activas implicaban la toma de decisiones semánticas sobre palabras presentadas visualmente (datos de Gold & Buckner 2002, Lustig & Buckner 2004). En todas las variaciones, un conjunto consistente de regiones aumenta la actividad durante las tareas pasivas cuando se deja a los individuos sin dirección para que piensen por sí mismos.

Desactivación inducida por eventos y tareas

Una alternativa a la definición de la anatomía de la red de fallos basada en tareas bloqueadas es realizar un análisis similar en eventos de tareas individuales. La RMNf relacionada con eventos rápidos hace posible un análisis de este tipo presentando ensayos de tareas en intervalos de tiempo aleatorios, normalmente con un

^b Las referencias al modo por defecto aparecen en la literatura sobre la cognición antes de la introducción del concepto como explicación de los fenómenos neurales y metabólicos. Giambra (1995), por ejemplo, señaló que “las imágenes y los pensamientos no relacionados con la tarea pueden representar el modo normal de funcionamiento por defecto de la autoconciencia”. Así pues, el concepto de modo por defecto converge tanto desde perspectivas cognitivas como neurobiológicas.

TABLA 1. Regiones centrales asociadas a la red por defecto del cerebro

REGIÓN	ABREVIATURA	ÁREAS CEREBRALES INCLUIDAS
Córtex Prefrontal ventro-medial	vCFM	24/10m/10r/10p, 32ac
Cingulado Posterior / Córtex Retroesplénico	PCC / Rsp	29/30, 23/31
Lóbulo Parietal Inferior	LPI	39,40
Córtex Temporal Lateral †	CTL	21
Córtex Prefrontal Dorso-medial	dCFM	24, 32 ac, 10p, 9
Formación Hipocampal ††	HF	Hipocampo propiamente dicho, EC, PH

Notas: Etiquetas de región, abreviatura y área aproximada para las regiones centrales asociadas a la red por defecto en humanos. Las etiquetas corresponden a las utilizadas originalmente por Brodmann para los humanos, con actualizaciones de Petrides y Pandya (1994), Vogt et al. (1995), Morris et al. (2000) y Öngür et al. (2003). Las etiquetas deben considerarse aproximadas debido a los límites inciertos de las áreas y los patrones de activación. La † CTL está especialmente mal caracterizado en los humanos y, por tanto, es la estimación más tentativa. ††HF+ incluye la corteza entorrinal (CE) y la corteza circundante (por ejemplo, la corteza parahipocámpica; PH)

tervalo de 2 a 10 segundos. La razón para realizar un análisis de este tipo es la posibilidad de que se requieran períodos prolongados para provocar la actividad durante los períodos pasivos, como podría ser el caso si las desactivaciones inducidas por la tarea bloqueada surgen de señales que evolucionan lentamente o de conjuntos de tareas sostenidas que no se modulan en un marco temporal rápido (por ejemplo, Dosenbach et al. 2006).

La FIGURA 3 ilustra los resultados de un meta-análisis de estudios de Shannon (2006) que utiliza datos de IRMf relacionados con eventos para definir la red por defecto. En total, se agruparon los datos de 49 sujetos para este análisis. Los datos se basan en las tareas de clasificación semántica y fonológica de Kirchoff et al. (2005; n = 28), así como en una segunda muestra de datos relacionados con eventos que también incluían la clasificación semántica (Shannon 2006; n = 21). Como puede apreciarse visualmente, la red por defecto definida a partir de los datos relacionados con los eventos es muy similar a la que se informó anteriormente utilizando datos bloqueados. Así, la actividad diferencial en la red por defecto entre los estados de tarea pasiva y activa puede surgir rápidamente, en el orden de segundos o menos.

Análisis de la conectividad funcional

Un último enfoque para definir la anatomía funcional de la red por defecto se basa en la medición de la actividad intrínseca del cerebro. En todos los niveles del sistema nervioso, desde las neuronas individuales (Tsodyks et al. 1999) y las columnas corticales (Arieli et al. 1995) hasta los sistemas cerebrales completos (Biswal et al. 1995, De Luca et al. 2006), existe una actividad espontánea que sigue la organización funcional y anatómica del cerebro. Se cree que los patrones de actividad espontánea reflejan la conectividad anatómica directa e indirecta (Vincent et al. 2007a), aunque pueden surgir contribuciones adicionales de los procesos cognitivos espontáneos (como se describirá en una sección posterior). En los seres humanos, las correlaciones es-

pontáneas de baja frecuencia son detectables en todo el cerebro con la RMNf y pueden utilizarse para caracterizar la arquitectura intrínseca de los sistemas cerebrales a gran escala, un enfoque que suele denominarse RMN de conectividad funcional (Biswal et al. 1995, Haughton y Biswal 1998; véase una revisión reciente en Fox y Raichle 2007). Los sistemas motor (Biswal et al. 1995), visual (Nir et al. 2006), auditivo (Hunter et al. 2006) y de atención (Fox et al. 2006) se han caracterizado mediante el análisis de la conectividad funcional (véase también De Luca et al. 2006).

Greicius y sus colegas (2003, 2004) utilizaron un análisis de este tipo para cartografiar la red por defecto del cerebro (véase también Fox et al. 2005, Fransson 2005, Damoiseaux et al. 2006, Vincent et al. 2006). El análisis de la conectividad funcional es especialmente informativo porque proporciona un medio para evaluar las localizaciones de las regiones cerebrales que interactúan dentro de la red por defecto de una manera que es independiente de la desactivación inducida por la tarea. En sus estudios iniciales, Greicius et al. midieron la actividad espontánea del córtex cingulado posterior, una región central de la red por defecto, y demostraron que los niveles de actividad en las restantes regiones distribuidas del sistema están todos correlacionados entre sí. Su mapa de la red por defecto, basado en las correlaciones funcionales intrínsecas, es notablemente similar al generado originalmente por Shulman et al. (1997), basado en las desactivaciones de la PET.

Otra observación importante de los análisis de la actividad intrínseca es que la red por defecto incluye el hipocampo y las áreas adyacentes del lóbulo temporal medial que están asociadas a la función de la memoria episódica (Greicius et al. 2004). De hecho, muchas de las principales regiones neocorticales que constituyen la red por defecto pueden revelarse colocando una región semilla en la formación del hipocampo y mapeando aquellas regiones corticales que muestran una correlación espontánea (Vincent et al. 2006). La FIGURA 3 muestra un mapa de la red por defecto generado a partir de las correlaciones funcionales intrínsecas con la formación del hipocampo en cuatro conjuntos de datos independientes.

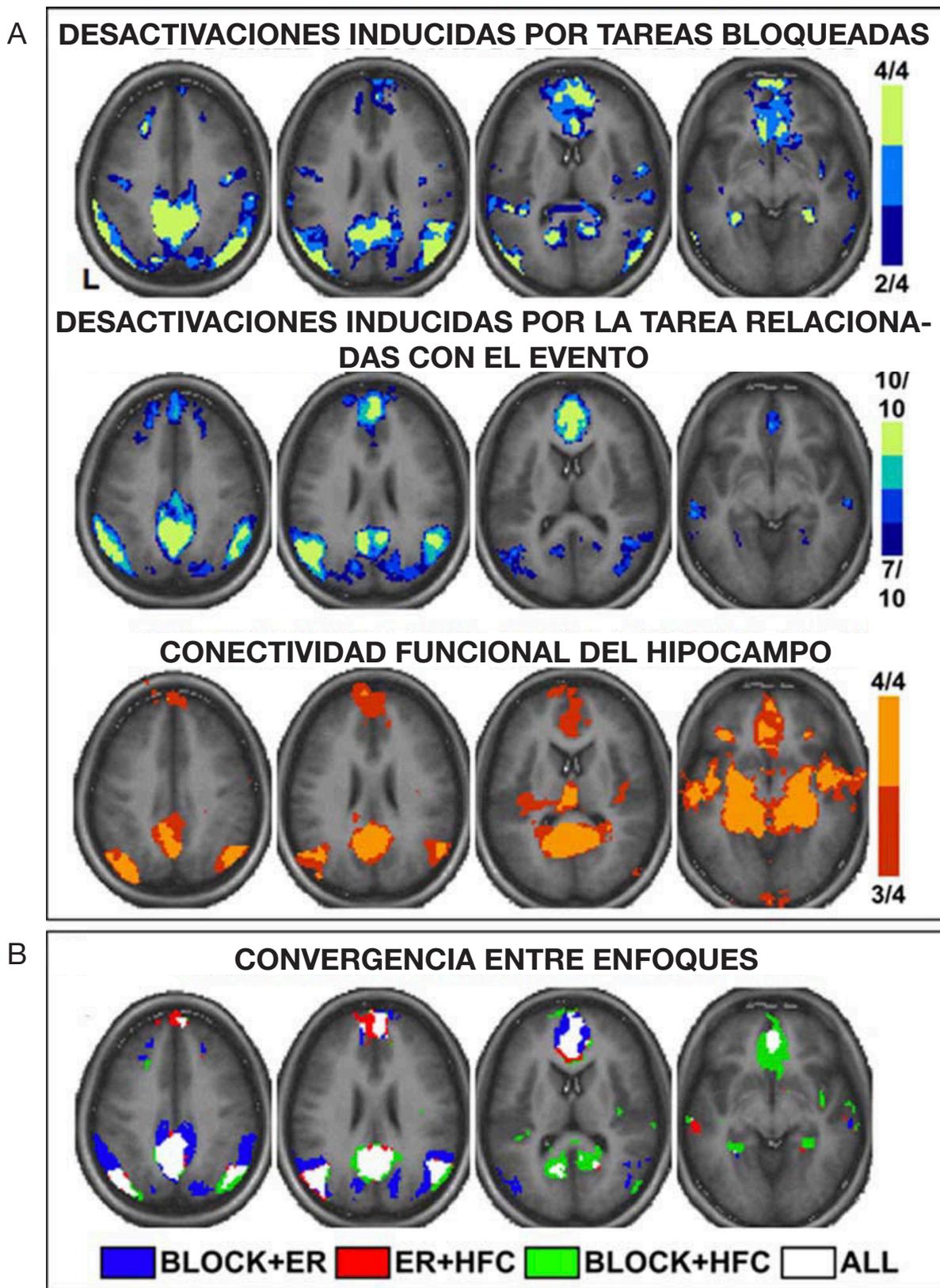


FIGURA 3. La red por defecto del cerebro converge mediante enfoques múltiple, distintos de fMRI.

(A) Cada fila de imágenes muestra un enfoque de RMf diferente para definir la red por defecto: desactivación inducida por la tarea bloqueada (fila superior), desactivación inducida por la tarea relacionada con el evento (fila central) y conectividad funcional con la formación del hipocampo (fila inferior). Dentro de cada enfoque, los mapas representan un meta-análisis de conjuntos de datos múltiple, proporcionando así una estimación conservadora de la red por defecto (ver texto). Los colores reflejan el número de conjuntos de datos que muestran un efecto significativo dentro de cada imagen (escalas de color a la derecha). (B) La convergencia entre enfoques revela las regiones centrales dentro de la red por defecto (leyenda en la parte inferior). Las etiquetas Z corresponden al nivel transversal en el atlas de Talairach y Tournoux (1988). La izquierda está trazada a la izquierda. Adaptado de Shannon (2006).

Convergencia entre los enfoques para definir la red por defecto

¿Existe convergencia entre los tres enfoques distintos para definir la anatomía de la red por defecto descritos anteriormente? Para responder a esta pregunta, el solapamiento entre los múltiples métodos para definir la anatomía de la red por defecto se muestra en el panel inferior de la FIGURA 3. La convergencia revela que la red por defecto comprende un conjunto distribuido de regiones que incluye la corteza de asociación y ahorra la corteza sensorial y motora. En particular, el córtex prefrontal medial (CPM), el córtex cingulado posterior/córtex retrosplénico (CPC/Rsp) y el lóbulo parietal inferior (LPI) muestran una convergencia casi completa en los 18 conjuntos de datos.

De este análisis de solapamiento se desprenden varias observaciones más específicas. En primer lugar, la formación hipocampal (HF) se muestra implicada en la red por defecto independientemente del enfoque que se utilice (desactivación inducida por la tarea o análisis de conectividad funcional), pero, en relación con las robustas regiones de la línea media posterior y prefrontal, la HF es menos prominente utilizando el enfoque de las desactivaciones inducidas por la tarea.

En segundo lugar, múltiples regiones de la red por defecto están correlacionadas funcionalmente con la HF, lo que refuerza la idea de que el lóbulo temporal medial está incluido en la red. Sin embargo, el solapamiento no es perfecto, con algunos indicios de un reclutamiento más amplio durante los estados cognitivos pasivos, tanto en el córtex parietal posterior como en el córtex prefrontal. Estos detalles se mostrarán como informativos cuando se discutan los subsistemas de la red por defecto. En tercer lugar, la corteza temporal lateral (CTL)

que se extiende hacia el polo temporal se observa de forma consistente en todos los enfoques, pero, al igual que la HF, es menos robusta. En conjunto, estas observaciones definen provisionalmente los componentes anatómicos centrales de la red por defecto (TABLA 1).

Ideas de la anatomía comparada

Los estudios comparativos en el mono han aportado importantes conocimientos sobre la organización de los sistemas cerebrales humanos. Vincent et al. (2007a) utilizaron recientemente un análisis de conectividad funcional para demostrar que las principales regiones de la red por defecto en el córtex posterior tienen homólogos putativos en el mono, como el PCC/Rsp, el LPI y el HF (FIG. 4, véase también Rilling et al. 2007). Además, los mapas arquitectónicos revelan muchas similitudes entre la anatomía humana y la de los monos en las proximidades de la red por defecto (por ejemplo, Petrides & Pandya 1994, Morris et al. 2000, Öngür & Price 2000, Vogt et al. 2001). Motivados por estas observaciones recientes, presentamos aquí un análisis detallado de la anatomía arquitectónica y conectiva de la red por defecto, reconociendo al mismo tiempo que puede haber diferencias fundamentales en los humanos. Para simplificar nuestro análisis, nos centramos en las áreas que se encuentran dentro de la PCC/Rsp y el CPM y en sus relaciones anatómicas con otras regiones corticales y la HF. Las conexiones subcorticales potencialmente importantes, como las de la vía de recompensa estriatal y la amígdala, no están cubiertas. Incluso con esta simplificación, los detalles de la anatomía son complejos y uno se enfrenta inmediatamente a la observación de que cada una de las regiones activadas, tal y como se definen a partir de los

RED POR DEFECTO DEL MONO

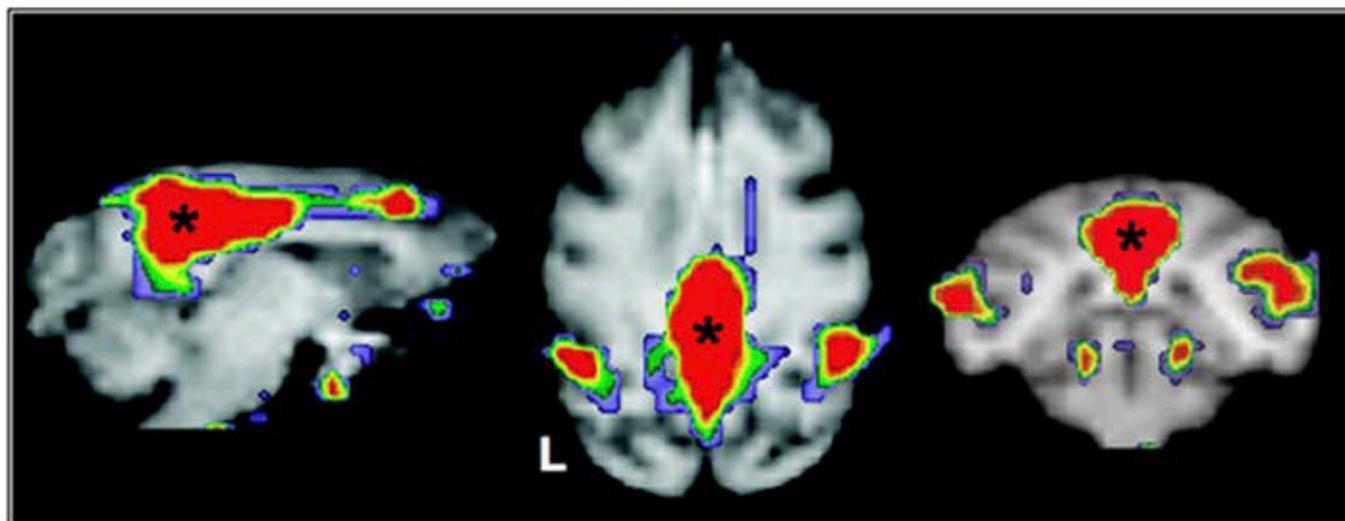


FIGURA 4. La red por defecto en el mono definida mediante el análisis de conectividad funcional. Se colocó una semilla en la línea media posterior (indicada con un asterisco) y se mapearon las regiones que mostraban actividad correlacionada. La imagen de la izquierda muestra la superficie medial, la del medio una sección transversal a través de la corteza parietal, y la de la derecha una sección coronal a través de la formación del hipocampo. La izquierda está trazada a la izquierda. Adaptado de Vincent et al. (2007a).

datos de neuroimagen funcional humana, se extiende por múltiples áreas cerebrales que tienen una arquitectura y una conectividad distintas. El progreso requerirá un análisis mucho más detallado de la extensión anatómica y la ubicación de las regiones de la red por defecto en humanos. No obstante, utilizando los datos disponibles, proporcionamos un análisis inicial de la anatomía, reconociendo que es provisional e incompleto.

El córtex cingulado posterior (PCC) y el córtex retrosplenial (Rsp) se han estudiado ampliamente en el mono macaco y, recientemente, se han centrado en la comparación directa con la anatomía humana (por ejemplo, Morris et al. 2000, Vogt et al. 2001). El PCC y el Rsp caen a lo largo de la línea media posterior y existen dentro de una región que contiene al menos tres conjuntos de áreas contiguas, pero distintas: Rsp (áreas 29/30), PCC (áreas 23/31) y pre-cuneus (área 7m). La Rsp se encuentra justo después del cuerpo caloso y, en los humanos, se extiende a lo largo de la orilla ventral del giro cingulado (Morris et al. 2000, Vogt et al. 2001). En los macacos, la Rsp es mucho más pequeña y no invade el giro cingulado (Morris et al. 1999, Kobayashi y Amaral 2000). Justo después de la Rsp, a lo largo de la porción principal del giro cingulado, está la PCC. El precuneus, una región citada a menudo como implicada en la red por defecto, comprende la porción posterior y dorsal del lóbulo parietal medial e incluye el área 7m (Cavanna & Trimble 2006, Parvizi et al. 2006). Como conjunto, estas tres estructuras se denominan a veces “corteza posteromedial”, y cada estructura está interconectada con las demás (por ejemplo, Parvizi et al. 2006, Kobayashi & Amaral 2003).

Las conexiones extrínsecas predominantes hacia y desde la corteza posteromedial difieren según el área. En conjunto, las conexiones están muy extendidas y, al igual que otras áreas de asociación, son consistentes con un papel en la integración de la información. En concreto, la Rsp está fuertemente interconectada con el HF y el córtex parahipocámpal, recibiendo casi el 40% de su entrada extrínseca del lóbulo temporal medial (Kobayashi & Amaral 2003, véase también Suzuki & Amaral 1994, Morris et al. 1999). La Rsp también se proyecta hacia el lóbulo temporal medial, así como de forma prominente a múltiples regiones prefrontales (Kobayashi y Amaral 2007, FIG. 5). El área 23 del PCC tiene conexiones recíprocas con el lóbulo temporal medial y conexiones sólidas con el córtex prefrontal y el área 7 del córtex parietal, un área que se encuentra en o cerca del homólogo putativo de la región de la red por defecto humana LPI (Kobayashi y Amaral 2003, 2007, FIG. 5). El lóbulo temporal medial también tiene conexiones modestas, pero consistentes, con el área 7a (Suzuki & Amaral 1994, Clower et al. 2001, Lavenex et al. 2002). Así pues, el PCC/Rsp proporciona un centro clave para las conexiones superpuestas entre sí, el lóbulo temporal medial y el LPI, tres de las regiones distribuidas que constituyen la mayor extensión posterior de la red por defecto.

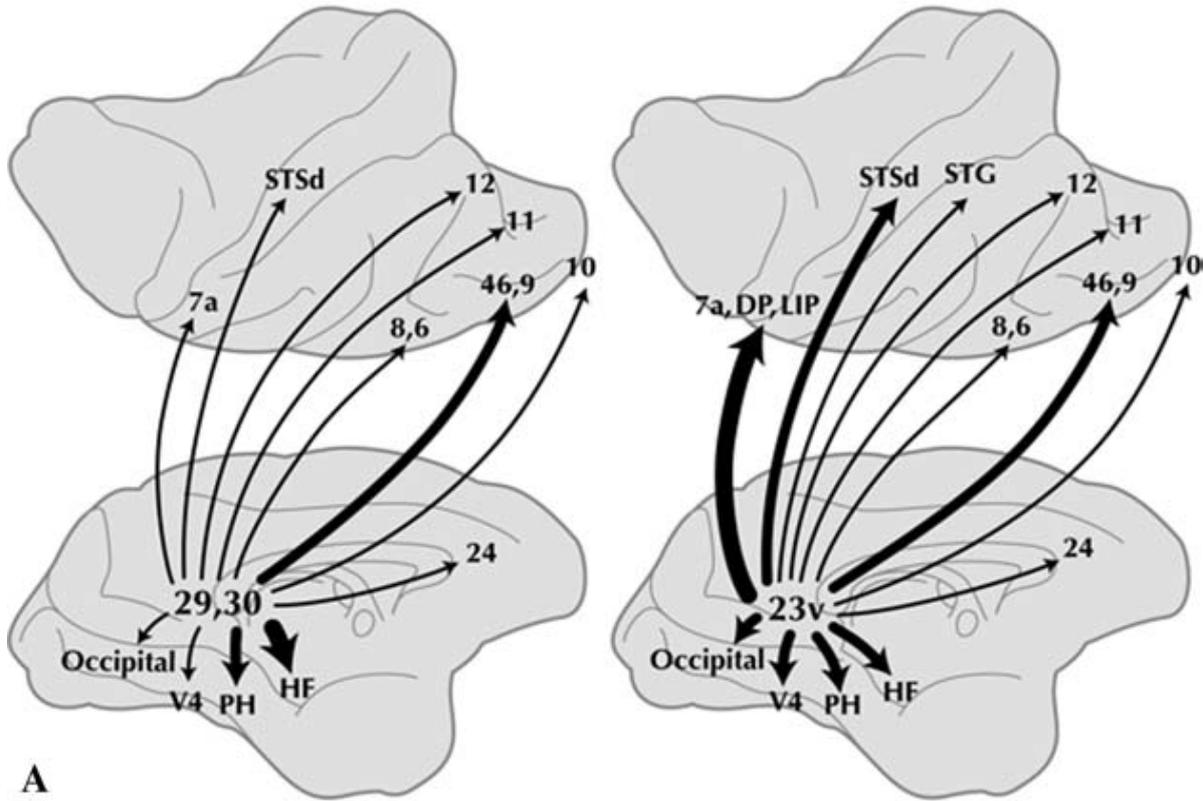
Una cuestión no resuelta es si la zona de proyección lateral del PCC/Rsp se limita al área 7a en los humanos o se extiende a las áreas 39/40. La PCC de los macacos tiene proyecciones recíprocas al surco temporal superior (STS) y al giro temporal superior (STG; véase también Kobayashi y Amaral 2003). El análisis de la red por defecto en macacos indica que la extensión lateral de la red incluye el STG (Vincent et al. 2007a). Para complicar el panorama, el LPI está muy expandida en los humanos, e incluye las áreas 39/40 (Culham y Kanwisher 2001, Simon y otros 2002, Orban y otros 2006), que están estrechamente localizadas en la región parietal lateral identificada por la neuroimagen humana como parte de la red por defecto (véase Caspers y otros 2006). Un reciente análisis de la expansión cortical entre el cerebro del macaco y el humano, basado en el mapeo de 23 presuntas homologías, reveló que el LPI se encuentra entre las regiones de mayor incremento (Van Essen & Dieker 2007). Así pues, estas áreas parietales laterales y temporo-parietales, que no están tan bien caracterizadas como la PCC/Rsp, son extremadamente interesantes a la luz de sus conexiones anatómicas, su participación en la red por defecto y su posible expansión evolutiva en humanos.

La anatomía conectiva del área 7m en el pre-cuneus es difícil de entender en relación con la red por defecto, aunque a menudo se incluye en la red por defecto. Una posibilidad es que el área 7m simplemente no sea un componente de la red por defecto. Las referencias al precuneus en la literatura de neuroimagen se utilizan a menudo de forma imprecisa para etiquetar la región general que incluye el área 29/30 del PCC. El área precuneus 7m se conecta de forma preponderante con áreas occipitales y parietales vinculadas al procesamiento visual y con áreas frontales asociadas a la planificación motora (Cavada y Goldman-Rakic 1989, Leichnetz 2001). Además, las regiones del lóbulo temporal medial que tienen amplias proyecciones al PCC y al Rsp muestran conexiones mínimas con el área 7m. Existen conexiones entre el área 7m y el PCC, que pueden ser la base de los amplios patrones de activación observados a veces a lo largo de la línea media posterior, pero sospechamos que el área 7m no es un componente central de la red.

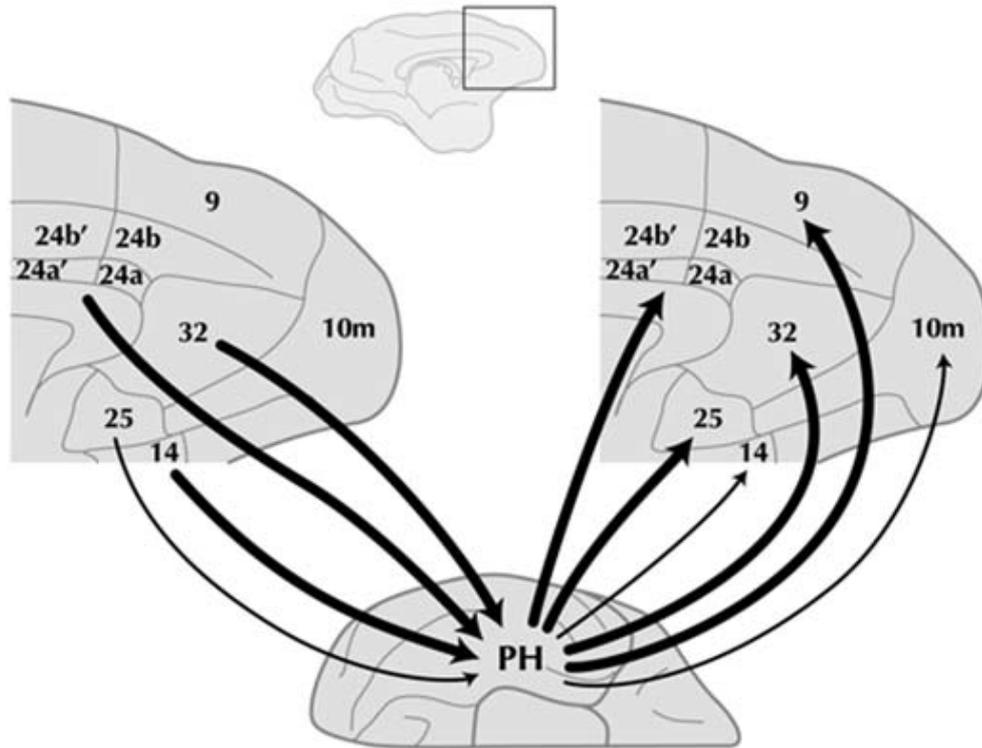
Reforzando esta impresión, el examen minucioso de los numerosos mapas que definen la red humana por defecto en esta revisión muestra que la extensión medial posterior de la red no suele invadir el borde de la línea media parietal (donde se encuentra el área 7m, Scheperjans et al. 2007). Este límite está marcado explícitamente en la FIGURA 7 con un asterisco. El panel central de la FIGURA 18 muestra un ejemplo especialmente claro de la separación entre la desactivación del PCC inducida por la tarea y su disociación de la región del área 7m o sus alrededores. Otro ejemplo de disociación entre la red por defecto y el área 7m puede encontrarse en Vogeley et al. (2004; su Figura 2A frente a 2B). Por todas estas razones, concluimos provisionalmente

CÓRTEX RETROESPLENIAL

CÓRTEX POSTERIOR CINGULADO



A

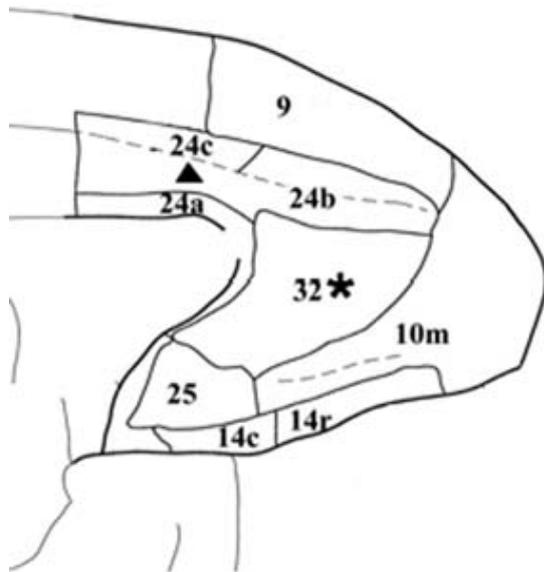


B

CÓRTEX PARAHIPOCAMPAL

FIGURA 5. La anatomía de los monos sugiere que la red por defecto incluye varias áreas de asociación distintas, cada una de las cuales está conectada a otras áreas dentro de la red. Se ilustran dos ejemplos de conexiones de salida (eferentes) y de entrada (aférentes) para el córtex cingulado posterior/retrosplenial (PCC/Rsp) y el córtex parahipocampal (PH). (A) Se muestran las conexiones de salida de Rsp (áreas 29 y 30) y PCC (área 23). Las líneas muestran las conexiones con las áreas distribuidas; el grosor representa la fuerza de la conexión. La Rsp y la PCC están fuertemente conectadas con el lóbulo temporal medial (HF, formación hipocámpal; PH, corteza parahipocámpal), el lóbulo parietal inferior (LPI) que se extiende a la circunvolución temporal superior (STG) y la corteza prefrontal (CPF). Los números del diagrama indican las áreas cerebrales. Adaptado de Kobayashi y Amaral (2007). (B) Se muestran las conexiones de entrada y salida del PH al córtex prefrontal medial (CPM). Adaptado de Kondo et al. (2005).

MONO



HUMANO

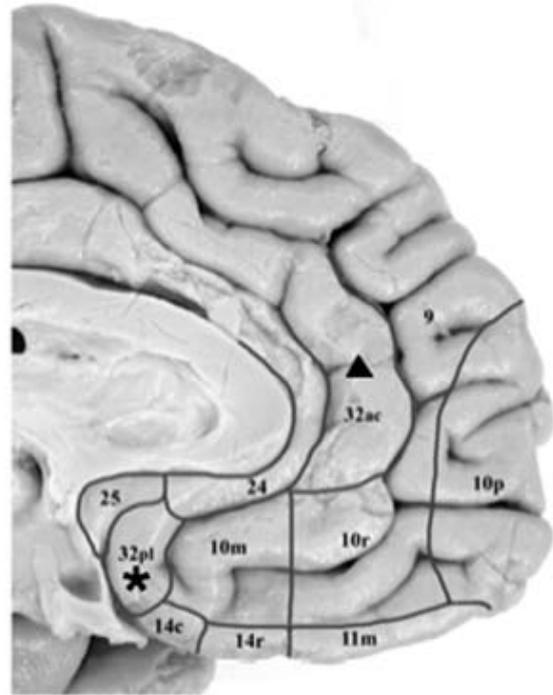


FIGURA 6. Se ilustran las áreas arquitectónicas dentro del córtex prefrontal medial (CPM) para el mono y el humano. La CPM humana está muy expandida en relación con la del mono macaco. Esta expansión está representada por el triángulo y el asterisco que trazan las áreas putativas homólogas entre las especies basándose en Öngür et al. (2003). El área 32 del macaco es homóloga al área 32pl del ser humano. El área 24c está expandida y es homóloga a la parte caudal del área 32ac en el humano. La región CPM activada en la red por defecto humana corresponde probablemente al córtex frontopolar y su expansión rostral (áreas 10m, 10r y 10p), al cíngulo anterior (áreas 24 y 32ac) y a la parte rostral del área prefrontal 9. Debido a las diferencias en las propiedades funcionales, a veces diferenciamos en esta revisión entre las porciones dorsal y ventral de la (CPMd y CPMv). Adaptado con permiso de Öngür et al. (2003).

que el área 7m del precuneus no forma parte de la red por defecto.

El segundo núcleo de la red por defecto, el CPM, abarca un conjunto de áreas que se encuentran a lo largo de la línea media frontal (Petrides y Pandya 1994, Öngür y Price 2000).

La CPM humana está muy expandida en relación con la del mono (Öngür et al. 2003, FIG. 6). Hay dos diferencias notables. En primer lugar, el área 32 del macaco está desplazada ventralmente y rostralmente en los humanos hasta por debajo del cuerpo caloso (etiquetada por Öngür et al. como área 32pl en el humano basándose en el etiquetado original de Brodmann de esta área en el mono como "área prelímbica"). El área 32ac humana se corresponde con el área "cingulada anterior" dorsal de Brodmann. En segundo lugar, el área 10 humana es bastante grande y sigue la trayectoria rostral de las áreas cinguladas anteriores 24 y 32ac de forma muy parecida a la activación típica de la CPM en la red por defecto. Esto es relevante porque los mapas comúnmente referenciados basados en los análisis arquitectónicos clásicos restringen esta área a la corteza frontopolar (por ejemplo, Petrides y Pandya 1994). Algunas pruebas sugieren que el área 10 está desproporcionadamente expandida en los humanos, incluso en contraste con los grandes simios, lo que sugiere una especialización durante la evolución reciente de los homínidos (Semendeferi et al. 2001).

Teniendo en cuenta estos detalles, se estima que la activación de la CPM dentro de la red por defecto abarca las áreas humanas 10 (10 m, 10 r y 10 p), el cíngulo anterior (área 24/32ac) y el área 9 de la corteza prefrontal. Los homólogos más cercanos a estas áreas en el mono -la red prefrontal medial- muestran conexiones recíprocas con el PCC, el Rsp, el STG, el HF y el córtex peririnal/parahipocampal; las entradas sensoriales están casi ausentes (Barbas et al. 1999, Price 2007). Estos patrones de conectividad son estrechamente paralelos a las áreas implicadas como componentes de la red por defecto.

En el nivel más amplio, de la consideración de estos detalles anatómicos surge un principio importante: la red por defecto no está formada por un único sistema cerebral monosináptico conectado. Más bien, la arquitectura revela una serie de subsistemas interconectados que convergen en "núcleos" clave, en particular el PCC, que está conectado con el sistema de memoria del lóbulo temporal medial. En la siguiente sección, exploramos las pruebas de estos subsistemas a partir del análisis de la conectividad funcional en humanos.

La Red por Defecto consta de Subsistemas que Interactúan

La red por defecto comprende un conjunto de regiones cerebrales que se coactivan durante los estados de tareas pasivas, muestran una correlación funcional intrínseca entre sí y están conectadas mediante proyecciones anatómicas directas e indirectas, según se estima por comparación con la anatomía de los monos. Sin embargo, también hay pruebas claras de que las regiones cerebrales de la red por defecto contribuyen con funciones especializadas que se organizan en subsistemas que convergen en núcleos.

Una forma de profundizar en la organización de la red por defecto es mediante el análisis detallado de las correlaciones funcionales entre las regiones. La FIGURA 7 traza mapas de las correlaciones intrínsecas asociadas a tres regiones semilla separadas dentro de la red por defecto en los seres humanos: la formación del hipocampo, que incluye una parte del córtex parahipocampal (HF+), el dCPM y el vCPM. Los núcleos -PCC/Rsp, vCPM y LPI- se revelan como las regiones que muestran un solapamiento completo en los mapas. El HF+ forma un subsistema distinto de otros componentes principales de la red por defecto, incluido el dCPM: ambos están fuertemente vinculados a los núcleos de la red por defecto, pero no entre sí. Sospechamos que otros análisis revelarán propiedades organizativas más sutiles. Cabe destacar que el mapa de los núcleos y subsistemas de la red por defecto que se muestra en la FIGURA 7 se parece mucho al mapa original de Shulman et al. (1997, FIG. 2) y actualiza la descripción de la red para mostrar que comprende al menos dos subsistemas que interactúan.

En la FIGURA 8 se ofrecen estimaciones normativas de las fuerzas de correlación entre las regiones de la red por defecto. El panel inferior de la FIGURA 8 es una visualización gráfica analítica de las intensidades de correlación que utiliza un algoritmo de inserción de muelles para agrupar las regiones fuertemente correlacionadas cerca unas de otras y posicionar las regiones débilmente correlacionadas lejos unas de otras. Esta representación gráfica ilustra la separación del subsistema del lóbulo temporal medial. El análisis también revela que el subsistema temporal medial está menos fuertemente asociado con el núcleo de la red por defecto que se centra en la CPM y la PCC. Sin embargo, es importante señalar que las fuerzas correlacionales asociadas al lóbulo temporal medial son, en general, más débiles que las observadas para las regiones neocorticales distribuidas. Como se muestra en la FIGURA 3, las correlaciones más sólidas vinculadas al lóbulo temporal medial se superponen a la red por defecto. Actualmente no está claro cómo interpretar los niveles globales cuantitativamente más bajos de las correlaciones asociadas al lóbulo temporal medial. La comprensión funcional de la red por defecto debería tratar de explicar tanto las distin-

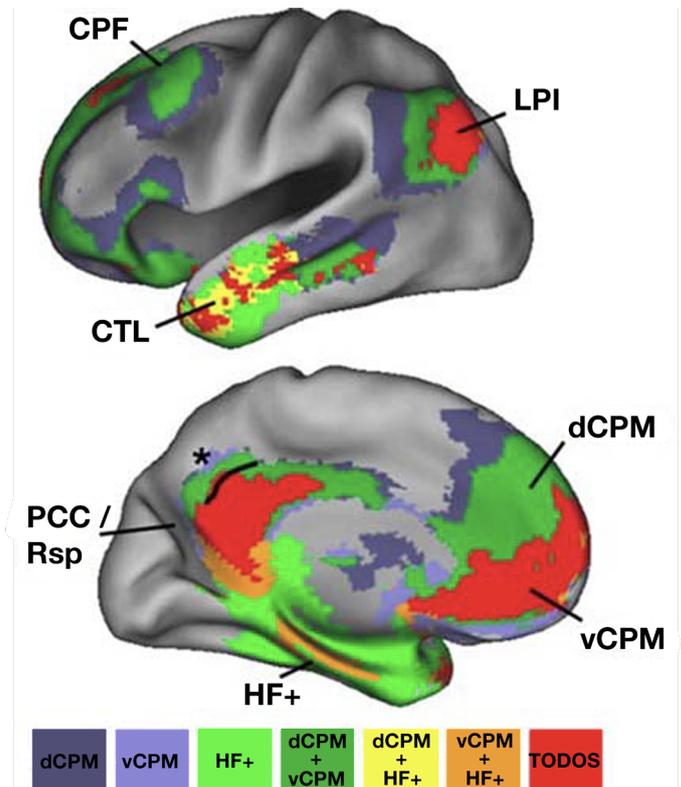


FIGURA 7. Los núcleos y subsistemas de la red por defecto se mapean mediante un análisis de conectividad funcional. Este mapa se produjo sembrando tres regiones separadas (dCPM, vCPM, HF+) y trazando el solapamiento de las correlaciones funcionales entre las tres regiones (la leyenda está en la parte inferior; el umbral para cada mapa es $r = .07$). Los datos son datos en reposo de alta resolución (vóxeles de 2 mm) de 40 participantes (edad media = 22 años; 16 hombres) recogidos a 3 Tesla utilizando una bobina de cabeza de 12 canales (datos de Andrews-Hanna et al. 2007b). Tres observaciones son notables. En primer lugar, el mapa combinado es notablemente similar a la estimación original de la red por defecto a partir de la desactivación inducida por la tarea PET (véase la FIG. 2). En segundo lugar, PCC/Rsp, LPI y vCPM representan centros anatómicos en la red por defecto con los que se correlacionan todas las demás regiones. En tercer lugar, dCPM y HF+, que están fuertemente correlacionadas con las regiones centrales, no están correlacionadas entre sí, lo que indica que forman parte de subsistemas distintos. Otra característica interesante es que el área 7m dentro del precuneus (indicada con un asterisco) no forma parte de la red por defecto. La línea negra cerca del asterisco representa el límite aproximado entre las áreas 7m y 23/31 (límite estimado basado en Vogt & Laureys 2005).

tas contribuciones de los subsistemas que interactúan como el papel de su estrecha interacción. Es interesante que los bebés no muestren las interacciones estructuradas entre las regiones de la red por defecto, lo que sugiere que la red se desarrolla en los niños pequeños o en los niños (Fransson et al. 2007). En el otro extremo del espectro de edad, se ha demostrado recientemente que el envejecimiento avanzado está asociado a correlaciones alteradas en las redes cerebrales a gran escala, incluida la red por defecto (Andrews-Hanna et al. 2007a, Damoiseaux et al. en prensa). Por lo tanto, las fuerzas de correlación presentadas en la FIGURA 8 sólo son representativas de los adultos jóvenes normales. Un tema interesante para la investigación futura será comprender el curso del desarrollo de la red por defecto, así como las implicaciones funcionales de su alteración a finales de la vida.

CORRELACIONES INTRÍNSECAS DENTRO DE LA RED POR DEFECTO

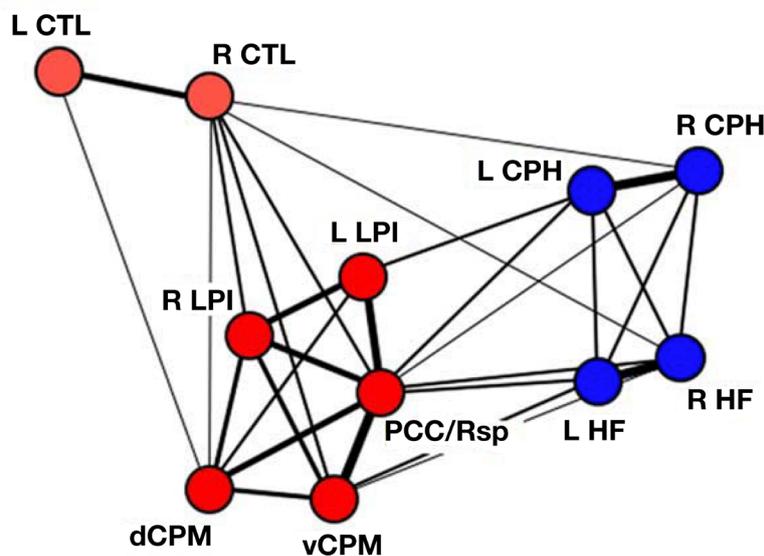
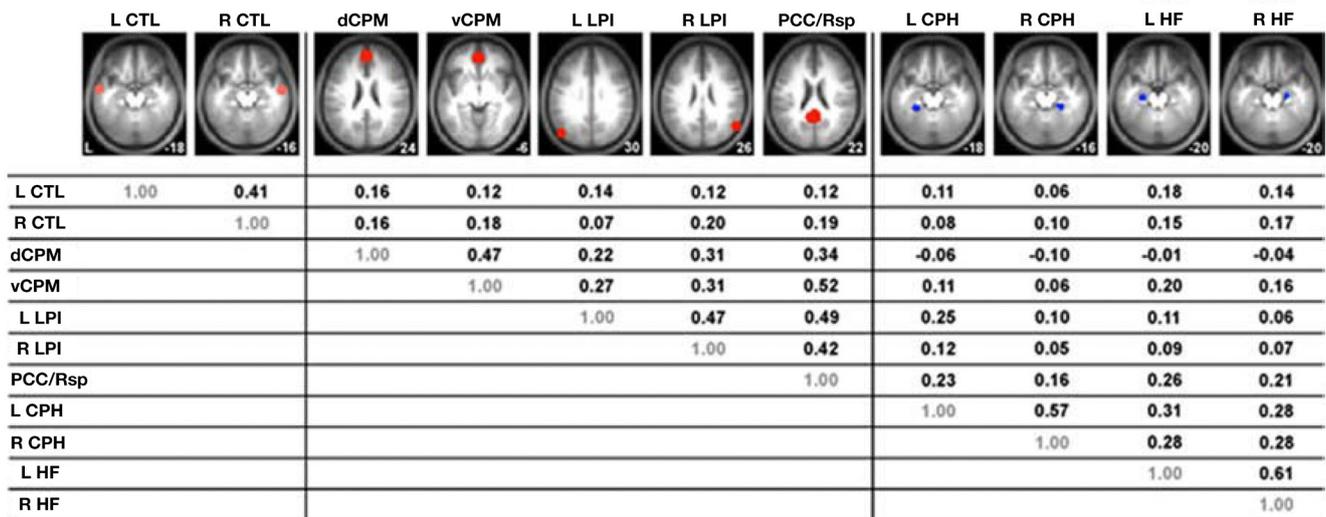


FIGURA 8. (arriba) Se enumeran las fuerzas de correlación funcional para las regiones múltiples dentro de la red por defecto. Cada una de las regiones se muestra en la parte superior con las fuerzas de las correlaciones entre regiones indicadas debajo (los valores r se calcularon utilizando procedimientos idénticos a los de Vincent et al. 2006). Las regiones se representan en la anatomía media del grupo de participantes (atlas MNI/ICBM152 con coordenadas Z mostradas). (abajo) Las regiones de la red por defecto se representan gráficamente con líneas que representan las fuerzas de correlación. El posicionamiento de los nodos se basa en un algoritmo de inserción de muelles que posiciona los nodos correlacionados cerca unos de otros. La estructura de la red por defecto tiene un conjunto central de regiones (rojo) que están correlacionadas entre sí. El CTL está alejado debido a su menor correlación con las demás estructuras. El subsistema del lóbulo temporal medial (azul) incluye la formación del hipocampo (HF) y el córtex parahipocampal (CPH). Este subsistema está correlacionado con núcleos clave de la red por defecto, como el PCC/Rsp, el vCPM y el LPI. El dCPM está correlacionado negativamente con el subsistema del lóbulo temporal medial, lo que sugiere una disociación funcional. Visualización analítica de gráficos proporcionada por Alexander Cohen y Steven Petersen.

Explicaciones vasculares y otras alternativas para la anatomía de la red por defecto

Dada la reproducibilidad de la anatomía específica de la red por defecto, una cuestión importante que hay que plantearse es si el patrón puede explicarse mediante alguna explicación alternativa que no esté vinculada a la arquitectura neuronal. Una posibilidad es que la anatomía observada refleje un patrón vascular, ya sea venas de drenaje, una forma global de “robo de sangre” por

la que las regiones activas consiguen aumentar el flujo sanguíneo a expensas de las regiones cercanas, o algún otro mecanismo de regulación vascular poco conocido. Los métodos que han revelado la red por defecto se basan en medidas hemodinámicas del flujo sanguíneo que están indirectamente vinculadas a la actividad neural (Raichle 1987, Heeger & Ress 2002). Esta cuestión es especialmente relevante para los análisis basados en correlaciones intrínsecas, porque las fluctuaciones lentas de las propiedades vasculares siguen la respiración, así como las oscilaciones de la presión intracraneal. Wise et al. (2004) midieron recientemente las correlaciones

nes de la IRMf con las fluctuaciones lentas de la presión parcial del dióxido de carbono al final de la marea que acompañan a la respiración. Sus resultados demuestran de forma convincente respuestas de RMf correlacionadas y espacialmente específicas, lo que sugiere que los patrones de RMf pueden reflejar las respuestas vasculares a la respiración (véase también Birn et al. 2006). Aunque los patrones espaciales asociados a la respiración no se parecen mucho a la red por defecto, los resultados de Wise y sus colegas nos recuerdan que hay que seguir explorando una explicación vascular.

Una razón para ser escépticos con respecto a una explicación vascular es que la red por defecto también se identifica utilizando medidas del metabolismo de la glucosa en reposo. En un estudio especialmente informativo, Vogt y sus colegas (2006) utilizaron la PET [18F] flourodeoxiglucosa (FDG) para explorar la anatomía asociada a la red por defecto. Fundamentalmente, la FDG-PET mide la actividad neuronal a través del metabolismo de la glucosa, independientemente del acoplamiento vascular. Vogt et al. definieron primero regiones dentro del PCC (PCC ventral y PCC dorsal) y Rsp en muestras de tejido humano postmortem. A continuación, midieron el metabolismo de la glucosa en estado de reposo en cada una de estas regiones en 163 adultos sanos y correlacionaron los valores obtenidos en todo el cerebro para obtener mapas de correlación funcional basados en el metabolismo. Surgió un patrón bastante notable: el PCC ventral mostró una correlación con los principales componentes de la red por defecto, incluidos el vCPM y el LPI (véase su Figura 7, panel B). Además, este patrón era preferente en el PCC ventral, lo que sugiere que el centro posterior de la red por defecto puede estar más circunscrito de lo que sugieren los datos de la RMf, que han implicado a la región más amplia, incluyendo el PCC dorsal y el Rsp. En relación directa con la cuestión de si una explicación vascular puede explicar la anatomía de la red por defecto, estos resultados se obtuvieron sin basarse en el acoplamiento vascular.

El Metabolismo de la Glucosa y la Fracción de Extracción de Oxígeno

Las propiedades metabólicas de la red por defecto también la diferencian de otros sistemas cerebrales (Raichle et al. 2001). En particular, las regiones de la red por defecto muestran un metabolismo de la glucosa en reposo desproporcionadamente alto en relación con otras regiones del cerebro, medido mediante FDG-PET (por ejemplo, Minoshima et al. 1997, Gusnard y Raichle 2001, véase la FIG. 17), así como un flujo sanguíneo regional elevado (Raichle et al. 2001). Por ejemplo, Minoshima et al. (1997, véase su Figura 1) trazaron un mapa del metabolismo de la glucosa en reposo en adultos mayores sanos referido al puente de Varolio, lo que permitió visualizar la variación regional en toda la corteza.

A lo largo de la línea media, el metabolismo normalizado de la glucosa en el PCC era aproximadamente un 20% más alto que en la mayoría de las demás regiones del cerebro. Sin embargo, el elevado metabolismo de la glucosa no era selectivo sólo para la red por defecto: una región en o cerca de la corteza visual primaria también mostraba un elevado metabolismo en reposo. Por lo que sabemos, no se ha realizado ninguna investigación sistemática del metabolismo de la glucosa en reposo dentro de las regiones de la red por defecto, en contraste con las regiones fuera de la red; sin embargo, todos los mapas exploratorios del metabolismo de la glucosa de los que se tiene noticia convergen en la observación de que la línea media posterior, cerca del PPC, es una región de metabolismo desproporcionadamente alto (por ejemplo, Minoshima et al. 1997, Figura 1, Gusnard y Raichle 2001, Figura 1). Curiosamente, las regiones de la red por defecto que muestran un elevado metabolismo en reposo son también las que se ven afectadas en la enfermedad de Alzheimer, algo que se discutirá ampliamente en la sección final de esta revisión. Para anticipar esta discusión final, se planteará la posibilidad de que los niveles elevados de actividad y metabolismo en reposo (glucólisis) en la red por defecto favorezcan la formación de la patología asociada a la enfermedad de Alzheimer (Buckner et al. 2005).

Una segunda propiedad metabólica que se ha explorado en relación con la red por defecto es la utilización regional del oxígeno. En su artículo seminal que llamó la atención sobre la red por defecto, Raichle et al. (2001) trazaron la relación entre el oxígeno utilizado localmente y el oxígeno suministrado por el flujo sanguíneo. Esta relación, denominada fracción de extracción de oxígeno (FEO), disminuye durante el aumento de la actividad neuronal porque el aumento del flujo de sangre en una región supera el uso de oxígeno (véase Raichle y Mintun 2006). Raichle y sus colegas (2001) plantearon la hipótesis de que podría demostrarse la existencia de una línea de base fisiológica absoluta si la FEO se mantuviera constante durante los estados de tarea pasivos (de reposo), sugiriendo que las desactivaciones inducidas por la tarea dentro de la red por defecto son fisiológicamente diferentes de otras formas de aumento transitorio de la actividad neuronal. Aunque es una posibilidad intrigante, hay varias observaciones que sugieren que la FEO dentro de la red por defecto sí cambia en reposo. En primer lugar, Raichle et al. (2001) observaron aumentos de la FEO en varias regiones de la red por defecto en reposo, cuando se analizó cada una de ellas por separado con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. En segundo lugar, la variación regional de la FEO en toda la red por defecto estaba correlacionada de un conjunto de datos a otro ($r = 0,89$), lo que indica una modulación sistemática; una FEO constante en todas las regiones mostraría una correlación nula de un conjunto de datos a otro. Sin embargo, la modulación era cuantitativamente pequeña, ya que los valores de FEO de la mayoría de las regiones se situaban entre el 5 y el 10% de los de

otras regiones. Será necesario seguir explorando para determinar si existe un estado metabólico absoluto que defina una línea de base dentro de la red por defecto o si existen variaciones significativas entre las regiones. En la siguiente sección, exploraremos específicamente la posibilidad de que las propiedades especiales que surgen en la red por defecto se asocien con su papel en la cognición espontánea durante el pensamiento libre.

III. Cognición espontánea

Los seres humanos pasan casi todo su tiempo en algún tipo de actividad mental, y gran parte de su actividad no consiste en un pensamiento ordenado, sino en trozos y retazos de experiencia interior: ensoñaciones, ensueños, monólogos interiores errantes, imágenes vívidas y sueños. Estos brebajes desordenados, a veces discretos pero a menudo conmovedores, contribuyen en gran medida al estilo y al sabor del ser humano. Su propia humanidad les confiere un gran interés intrínseco; pero más allá de eso, seguramente un conjunto de actividades tan destacado no puede carecer de función. (Klinger 1971 p. 347)

Una experiencia humana compartida es nuestra vida mental interna activa. Sin una tarea inmediata que exija una atención plena, nuestras mentes vagan saltando de un pensamiento pasajero a otro, lo que William James (1890) denominó “corriente de conciencia”. Reflexionamos sobre sucesos pasados, imaginamos posibles acontecimientos futuros y nos dejamos llevar por ideas sobre mundos que están lejos de nuestro entorno inmediato. En términos sencillos, estos son los procesos mentales que conforman la fantasía, la imaginación, las ensoñaciones y el pensamiento. Una cuestión central para nuestros propósitos actuales es comprender hasta qué punto, si es que hay alguno, la red por defecto media en estas formas de cognición espontánea. La observación de que la red por defecto es más activa durante los estados cognitivos pasivos, cuando el pensamiento se dirige a los canales internos, anima a considerar seriamente la posibilidad de que la red por defecto sea el sistema cerebral central asociado a la cognición espontánea, y además que las personas tengan una fuerte tendencia a involucrar a la red por defecto durante los momentos en que no están ocupadas por tareas externas. Al considerar la relación entre la red por defecto y la cognición espontánea, merece la pena empezar con una breve revisión de la propia cognición espontánea.

Las descripciones de la naturaleza humana han aludido a la prominencia de la experiencia mental privada desde el periodo clásico. En una descripción caprichosa, Platón describió a Sócrates como “capaz de estar todo el día en el mercado perdido en sus pensamientos y ajeno al mundo exterior”, lo que llevó a Aristófanes a acuñar la frase “tiene la cabeza en las nubes” (Singer 1966). El estudio experimental de la vida mental inter-

na se originó dentro del movimiento psicológico de la introspección a finales del siglo XIX. Desarrollado por Wilhelm Wundt y continuado por el psicólogo estadounidense Edward Titchener, los métodos introspectivos requerían que los participantes describieran el contenido de su experiencia mental interna. La premisa de la introspección era que los elementos y atributos conscientes son suficientes para describir la mente. El enfoque del conductismo durante gran parte del siglo XX, que hizo hincapié en la medición de los factores externos que controlan la conducta, provocó un marcado declive del estudio del pensamiento en la ciencia convencional. Los conductistas rechazaron los métodos de introspección porque se basaban en el informe subjetivo, lo que condujo a una “moratoria global del estudio de la experiencia interior” (Klinger 1971).

La época oscura de la cognición espontánea terminó en 1966 con una publicación seminal de Jerome Singer que describía un amplio programa de investigación empírica sobre el tema de la ensoñación (véase también Antrobus et al. 1970, Klinger 1971, Singer 1974). De este trabajo surgieron varios avances importantes. En primer lugar, se desarrollaron instrumentos conductuales para la medición de la cognición espontánea que se correlacionaban con factores como las diferencias individuales en la cognición, las medidas fisiológicas y los movimientos oculares, y que también predecían los patrones de respuesta en diversas tareas (por ejemplo, Singer y Schonbar 1961, Singer y otros 1963, Antrobus y otros 1966, Antrobus 1968, Antrobus y otros 1970). En segundo lugar, se observó que la cognición espontánea es bastante común: el 96% de los individuos dicen soñar despiertos a diario. Además, se descubrió que el contenido de las ensoñaciones incluía desde relatos mundanos de sucesos recientes hasta planes y expectativas sobre el futuro. Por último, este trabajo destacó que la cognición espontánea es saludable y adaptativa, y no un simple conjunto de procesos de distracción o fantasías. Singer (1966), Antrobus et al. (1966) y posteriormente Klinger (1971) sugirieron específicamente que la actividad mental interna es importante para anticipar y planificar el futuro. Volveremos a esta importante idea más adelante.

En la última década, el estudio de la cognición espontánea se ha basado en estos fundamentos y ha introducido novedosos enfoques experimentales para explorar el contenido de los estados mentales internos de las personas (véase una revisión en Smallwood y Schooler 2006). Para comprender la relación entre la red por defecto y la cognición espontánea, las medidas de los pensamientos muestreados rastrean la actividad de la red por defecto. Además, las diferencias individuales en las tendencias a realizar procesos cognitivos espontáneos son paralelas a las diferencias en la actividad de la red por defecto. En la siguiente sección, revisamos estos hallazgos y discutimos sus implicaciones.

Pensamientos independientes del estímulo

Varios estudios de imágenes cerebrales han explorado los pensamientos independientes del estímulo (SIT).^c Los SIT se definen operacionalmente como pensamientos sobre algo distinto de los acontecimientos originados por el entorno; son encubiertos y no están dirigidos a la realización de la tarea en cuestión. El método más habitual para medir los SIT consiste en sondear periódicamente a los participantes entrenados para que indiquen si están experimentando una SIT. Se tiene cuidado de minimizar la intrusión de la sonda, aunque una limitación de este enfoque es que la sonda interfiere con los SIT, normalmente para poner fin a su ocurrencia (Giambra 1995). Antrobus y sus colegas (1966, 1968, 1970) demostraron que los SIT se producen de forma bastante generalizada, tanto durante las épocas de reposo como durante la realización de tareas simultáneas. Incluso bajo una gran carga de información externa, la mayoría de los individuos informan de la presencia de algunos TIS, aunque el número de TIS se correlaciona de forma inversa con las demandas de la tarea externa.

A partir de estas observaciones conductuales, varios estudios de imagen han correlacionado el número de SIT declaradas con la actividad cerebral. En un primer estudio, McGuire et al. (1996) demostraron que la frecuencia de los SIT estimadas tras varias exploraciones PET se correlacionaba con la actividad de la CPM. Siguiendo un enfoque similar, Binder y sus colegas (Binder et al. 1999, McKiernan et al. 2003, 2006) realizaron dos estudios de RMNf que exploraron la relación entre los SIT y la actividad cerebral. En ambos estudios midieron la actividad cerebral durante el reposo y en diversas tareas utilizando procedimientos típicos de RMNf. Luego, en un entorno de escaneo simulado, hicieron que los participantes realizaran las mismas tareas mientras sondeaban periódicamente la presencia de SIT. Este procedimiento les permitió clasificar las tareas de RMf en función de su propensión a provocar SIT. El primer estudio (Binder et al. 1999) reveló que el reposo, en comparación con una tarea de detección de tonos orientada al exterior, se asociaba con una mayor actividad de la red por defecto y con casi seis veces más SIT. El segundo estudio varió paramétricamente la dificultad de la tarea en seis tareas distintas, de modo que la tarea más fácil (objetivo fácil de detectar, ritmo de presentación lento) produjo aproximadamente el doble de SIT que la tarea más difícil (McKiernan et al. 2003, 2006). En relación con

el reposo, existía una fuerte correlación entre los SIT y la actividad en la red por defecto.

Mason et al. (2007) ampliaron recientemente estos enfoques para estudiar las diferencias individuales. Al igual que el trabajo anterior, midieron la propensión de los estados de reposo y de tarea a provocar SIT. Las exigencias de la tarea se manipularon mediante la práctica: se comparó una variante practicada de la tarea (bajas exigencias, muchos SIT) con una variante novedosa (altas exigencias, pocos SIT). Los investigadores reprodujeron el trabajo de Binder y sus colegas demostrando que las regiones de la red de fallas, incluidas la CPM y la PCC/Rsp, seguían los diferentes estados de la tarea en proporción al número de SIT producidas. Para determinar quiénes de su grupo eran más propensos a producir SIT, administraron un cuestionario de ensoñación adoptado de Singer y Antrobus (1972) que evaluaba las tendencias generales a participar en la cognición interna (por ejemplo, ¿Sueñas despierto en el trabajo? ¿Cuándo tienes tiempo libre sueñas despierto?). Hubo una fuerte correlación en la actividad de la red regional por defecto con las tendencias de soñar despierto del participante (FIG. 9). Los individuos que mostraban una mayor actividad de la red por defecto durante la condición de tarea practicada eran los que se describían a sí mismos como soñadores despiertos.

En conjunto, estos hallazgos coinciden en sugerir que los contextos de tarea que fomentan la producción de SIT muestran la mayor actividad de la red por defecto; además, los individuos que más sueñan despiertos muestran una mayor actividad de la red por defecto, al menos cuando se encuentran en un entorno experimental propicio.

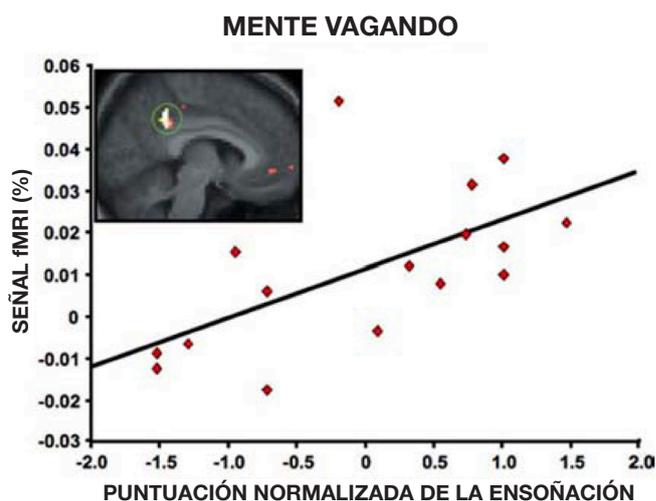


FIGURA 9. La red por defecto es más activa en los individuos que dicen vagar frecuentemente por la mente, lo que sugiere un papel funcional en la cognición espontánea. Se han representado las estimaciones de actividad de 16 sujetos del PCC/Rsp (región mostrada en el inserto) de un contraste de tareas que favorece la deambulación mental. La actividad en esta región está significativamente correlacionada con los autoinformes individuales de ensoñación obtenidos fuera del escáner. Adaptado de los datos publicados en Mason et al. (2007).

^c En los artículos revisados se han utilizado varias etiquetas para describir el contenido del pensamiento autodeclarado, incluyendo pensamientos irrelevantes para la tarea (Antrobus et al. 1966), pensamientos independientes del estímulo (SITs, Antrobus et al. 1970, Teasdale et al. 1995), pensamientos no relacionados con la tarea (TUTs, Giambra 1989), e imágenes y pensamientos no relacionados con la tarea (TUITs, Giambra 1995). Para simplificar, utilizamos el término “pensamientos independientes del estímulo” o TIS en todo el texto.

Lagunas momentáneas de atención

Una idea que surge repetidamente en el estudio de la actividad mental interna es que existe una competencia entre los recursos para los modos internos de cognición y la atención al mundo externo (Antrobus et al. 1966, 1970, Teasdale et al. 1995). Al hablar de las formas de atención, William James (1890) escribió: "Cuando estamos absortos en la atención intelectual, nos volvemos tan desatentos a las cosas externas como para estar "distráidos", "abstraídos" o "des-traídos". Todo repliegue o meditación concentrada es susceptible de llevarnos a este estado" (pp. 418-419). En cualquier contexto de tarea, debe haber una asignación de prioridades para atender a los canales de información externos o internos, lo que a su vez tendrá consecuencias en el rendimiento de la tarea (Singer 1966, Smallwood y Schooler 2006). Cuando se realiza una tarea externa, la atención al contenido mental interno conducirá probablemente a errores o a un rendimiento más lento en la tarea inmediata. Varios estudios han explorado las interacciones entre la atención externa y la actividad dentro de la red por defecto.

En una investigación, Greicius y Menon (2004) estudiaron la dinámica de la actividad dentro de la red por defecto mientras se presentaban a las personas bloques de estímulos visuales y auditivos externos. En primer lugar, demostraron que las correlaciones de actividad espontánea entre las regiones de la red por defecto continuaban durante los bloques de estímulos. La implicación de esta observación es que la actividad espontánea dentro de la red por defecto persiste tanto en las épocas experimentales como en las de descanso. Además, observaron pruebas de la competencia entre el procesamiento sensorial y las fluctuaciones espontáneas de la red por defecto: las respuestas evocadas por los sensores se atenuaron en los individuos que mostraron las correlaciones de actividad espontánea más fuertes dentro de la red por defecto.

Weissman y sus colegas (2006) exploraron directamente los lapsos momentáneos de atención externa durante una tarea perceptiva exigente. Los lapsos de atención se definieron como aquellos que se producían cuando los participantes tardaban en responder. Se hicieron dos observaciones. En primer lugar, justo antes de un lapsus de atención, la actividad de las regiones cerebrales asociadas al control de la atención estaba disminuida, incluyendo el cíngulo anterior dorsal y el córtex prefrontal. En segundo lugar, durante el lapso de atención propiamente dicho, la actividad dentro de la red por defecto aumentaba de forma prominente en el PCC/Rsp. Estos resultados sugieren que los lapsos transitorios en el control de la atención pueden conducir a un desplazamiento de la atención del mundo externo a la actividad mental interna.

Otten y Rugg (2001) realizaron una observación relacionada en el contexto de la codificación de la memoria. En dos estudios se midió la actividad cerebral durante la

codificación incidental de palabras. Los investigadores descubrieron que el aumento de la actividad en la línea media posterior, cerca del PCC/Rsp, y en las regiones parietales laterales, cerca del LPI, entre otras regiones, predecía qué palabras se olvidarían posteriormente. Esta observación es coherente con la posibilidad de que los aumentos transitorios de la actividad en la red por defecto marquen los ensayos en los que los memorizadores se distrajeran de su tarea principal, quizás entrando en canales privados de pensamiento.

Recientemente, Li et al. (2007) abordaron esta posibilidad en dos estudios que utilizaron un paradigma de ir/no ir. En su tarea, las señales que indicaban a los participantes que debían dar respuestas aceleradas se entremezclaban con señales de parada poco frecuentes que indicaban que las respuestas debían ser retenidas. Los errores se producían cuando los participantes respondían a las señales de parada. La exploración de la actividad cerebral en los ensayos que precedían a los errores reveló que las regiones de la red por defecto (CPM y PCC/Rsp, pero no LPI) aumentaban la actividad justo antes de los errores, un efecto que se reprodujo en un segundo estudio. Aunque también son correlativos, estos datos sugieren que, cuando la red por defecto está activa, se producen lapsos de atención externa focalizada que afectan al rendimiento de la tarea.

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado esta relación. Hahn et al. (2007), por ejemplo, observaron que las respuestas rápidas en una tarea de detección de objetivos estaban asociadas a una mayor actividad de la red por defecto (véase la Figura 3 en Hahn et al. 2007). Gilbert et al. (2006, 2007) plantearon la hipótesis de que la red por defecto está asociada a una forma de atención externa ampliamente sintonizada ("watchfulness"). Esta idea, que se discutirá más ampliamente en la próxima sección, recuerda a la sugerencia de Shulman y sus colegas (1997) de que la red por defecto participa en la vigilancia del entorno externo. Aunque es difícil de conciliar con los estudios comentados anteriormente, la hipótesis planteada por Gilbert y sus colegas es un recordatorio de que las pruebas hasta la fecha son limitadas y correlacionales, y de que las posibilidades opuestas deben explorarse cuidadosamente. Así pues, aunque un conjunto de observaciones que se van acumulando sugieren que el vagabundeo mental está vinculado a una mayor actividad en las regiones de la red por defecto, se justifica una mayor exploración para determinar si el sistema apoya directamente los procesos que subyacen a los pensamientos independientes del estímulo que acompañan al vagabundeo mental.

Dinámica de la Actividad Espontánea

La red por defecto exhibe espontáneamente una actividad lenta y creciente durante el reposo que se correlaciona en todas sus regiones distribuidas (Greicius et al. 2003, Fox et al. 2005, Fransson 2005, Damoiseaux

ACTIVIDAD DE RED POR DEFECTO ESPONTÁNEA

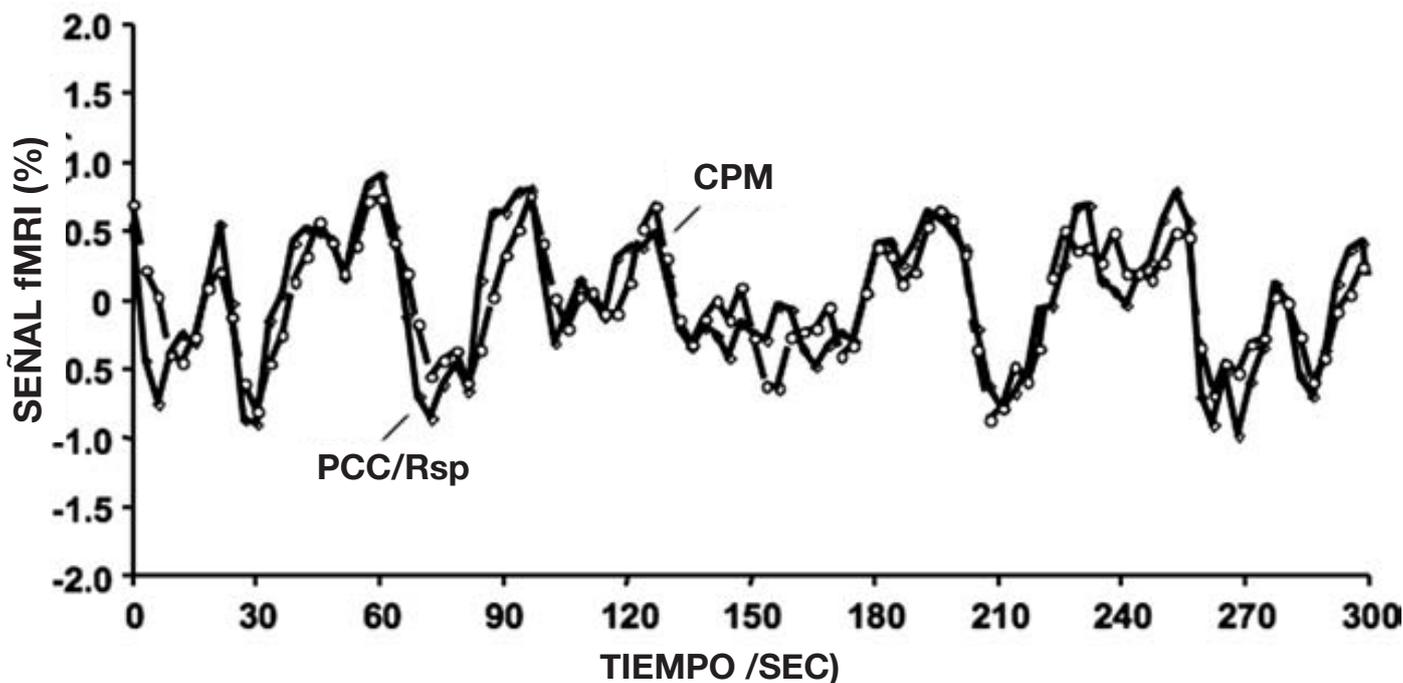


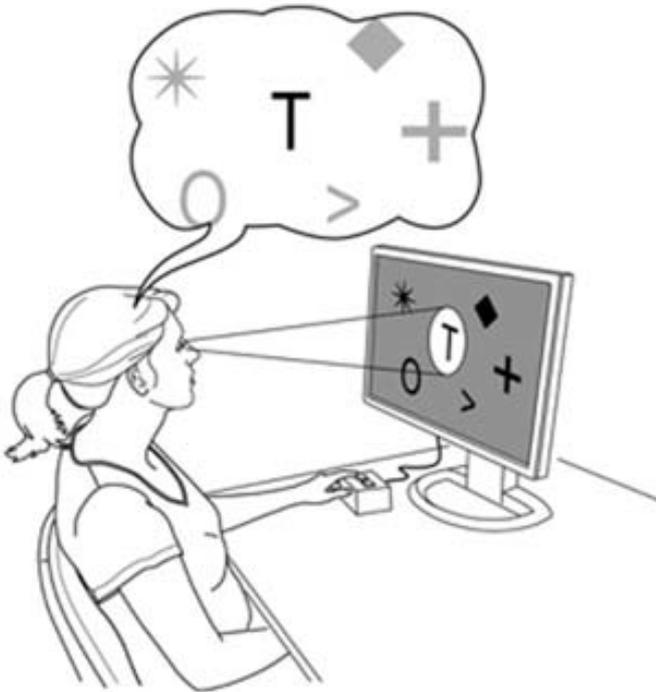
FIGURA 10. Las regiones de la red por defecto aumentan y disminuyen espontáneamente su actividad de forma correlacionada. Esto se ilustra trazando la señal de RMN de dos de las regiones de la red por defecto (PCC/Rsp y CPM) mientras un individuo descansa en estado de vigilia. Obsérvese que la actividad deriva lentamente alrededor de un 2% y también que estas fluctuaciones intrínsecas están fuertemente correlacionadas entre las dos regiones. Sin embargo, se observan correlaciones espontáneas similares entre regiones de otros sistemas cerebrales, lo que pone en duda si este fenómeno concreto está vinculado selectivamente a propiedades funcionales de la red por defecto, como la cognición espontánea. Adaptado de los datos publicados en Fox et al. (2005).

et al. 2006, Vincent et al. 2006). La FIGURA 10 ilustra este robusto fenómeno para una época de 5 minutos durante la cual un joven adulto observó pasivamente una pequeña cruz de fijación. Como se puede observar, la actividad en la CPM y en la PCC/Rsp -dos de los componentes más destacados de la red por defecto- se modula espontáneamente con el tiempo. Lo más importante es que estas dos regiones, anatómicamente distantes entre sí y abastecidas por territorios vasculares distintos, muestran una fuerte correlación, lo que indica que las oscilaciones de la actividad medida por la IRMf surgen de la actividad neural coordinada y no del ruido de la medición. La presencia de fluctuaciones en reposo -cuando las SIT están en su punto álgido- plantea la cuestión de si estas modulaciones no provocadas reflejan pensamientos y cavilaciones individuales (por ejemplo, Greicius y Menon 2004, Fox et al. 2005, Fransson 2006). En una aproximación especialmente reflexiva a esta cuestión, Fransson (2006) demostró que la actividad espontánea correlacionada dentro de la red por defecto se atenúa cuando las personas realizan una tarea cognitiva exigente simultánea (véase también Shannon et al. 2006). Se sabe que este tipo de tareas reducen la frecuencia de las SIT, como se ha comentado anteriormente (Antrobus et al. 1966, 1970).

Aunque estas observaciones son intrigantes, hay varias razones para ser cautelosos a la hora de suponer una simple relación entre las modulaciones de la activi-

dad espontánea de baja frecuencia y los procesos cognitivos (véase Vincent et al. 2006, Fox y Raichle 2007). En primer lugar, la actividad espontánea existe simultáneamente en numerosos sistemas cerebrales, incluidos los sistemas sensoriales y motores primarios. No se observa selectivamente en los sistemas cerebrales de orden superior. Más bien, la actividad espontánea es omnipresente (por ejemplo, véase De Luca et al. 2006). En segundo lugar, la actividad espontánea persiste durante el sueño (Fukunaga et al. 2006, Horowitz et al. 2007) y bajo anestesia profunda, verificada por patrones electroencefalográficos (EEG) de supresión de ráfagas adquiridos simultáneamente (Vincent et al. 2007a). En tercer lugar, la actividad espontánea está asociada a fluctuaciones extremadamente lentas, más lentas de lo que cabría esperar para los eventos cognitivos, menos de un ciclo cada 10 segundos (Cordes et al. 2001, De Luca et al. 2006). Así, aunque una cantidad considerable de datos convergen en la posibilidad de que la actividad de la red por defecto esté asociada a diversas formas de pensamiento, el fenómeno específico de las fluctuaciones intrínsecas de baja frecuencia puede estar relacionado incidentalmente con los pensamientos espontáneos inmediatos (Vincent et al. 2006, Raichle 2006, Buckner y Vincent 2007). Una posibilidad intermedia es que las fluctuaciones de la actividad espontánea medidas durante el reposo reflejen tanto los procesos fisiológicos intrínsecos de bajo nivel que persisten sin

TAREA ACTIVA



TAREA PASIVA

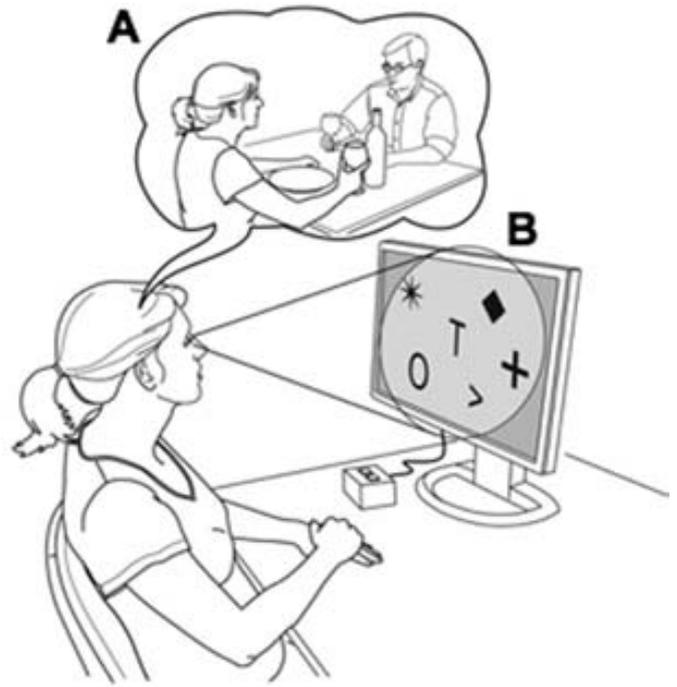


FIGURA 11. Las funciones de la red por defecto han sido difíciles de desentrañar porque las tareas pasivas, que implican a la red por defecto, difieren de las tareas activas en dimensiones múltiple. Cuando se pasa de una tarea activa que exige atención focalizada (panel izquierdo) a una tarea pasiva (panel derecho), se produce un cambio tanto en el contenido mental (A) como en el nivel de atención al mundo externo (B). Los pensamientos espontáneos no relacionados con el mundo exterior aumentan (A). También se produce un cambio de la atención focalizada a un nivel bajo de atención difusa (B). Las hipótesis sobre las funciones de la red por defecto se han centrado de forma variable en uno u otro de estos dos correlatos distintos de la cognición dirigida internamente.

relación con la actividad mental consciente, como los acontecimientos cognitivos espontáneos que llegan a dominar el contenido mental cuando las personas están despiertas y desconectadas de sus entornos externos. Una interesante búsqueda futura será desentrañar estos fenómenos que suelen ser concurrentes en los estados de vigilia.

IV. Funciones de la red por defecto

Un reto único para comprender las funciones de la red por defecto del cerebro es que el sistema es más activo en entornos pasivos y durante tareas que dirigen la atención lejos de los estímulos externos. Esta propiedad nos informa de que las contribuciones de la red por defecto se suspenden o reducen durante las tareas activas de uso común, pero, por desgracia, nos dice poco sobre lo que hace el sistema. Dos fuentes de datos proporcionan actualmente información sobre la función. En primer lugar, aunque la mayoría de las tareas dirigidas provocan una desactivación inducida por la tarea dentro de la red, hay un número creciente de tareas que han demostrado provocar un aumento de la actividad dentro de la red por defecto en relación con otras tareas. Las propiedades que son comunes a estas tareas proporcionan una idea

de la función. En segundo lugar, la anatomía específica de la red por defecto limita las posibilidades funcionales. Por ejemplo, la red por defecto no incluye áreas sensoriales o motoras primarias, pero sí áreas asociadas al sistema de memoria del lóbulo temporal medial.

En esta sección, exploramos dos posibles funciones de la red, aunque reconocemos que es demasiado pronto para descartar varias alternativas. Una posibilidad es que la red por defecto apoye directamente la actividad mental interna que está en gran medida desvinculada del mundo externo. Dentro de esta posibilidad, la red por defecto desempeña un papel en la construcción de simulaciones mentales dinámicas basadas en experiencias personales pasadas, como las que se utilizan al recordar, pensar en el futuro y, en general, al imaginar perspectivas y escenarios alternativos al presente. Esta posibilidad es coherente con un número creciente de estudios que activan componentes de la red por defecto durante diversas formas de mentalización auto-relevante, así como con la observación anatómica de que la red por defecto está acoplada a sistemas de memoria y no a sistemas sensoriales. Otra posibilidad es que la red por defecto funcione para apoyar la supervisión exploratoria del entorno externo cuando la atención focalizada está relajada. Esta posibilidad alternativa es coherente con las ideas más tradicionales de la función parietal posterior, pero no explica otros aspectos de los datos, como la asociación de la red por defecto con las es-

estructuras de la memoria. Es importante reconocer que la naturaleza correlacional de los datos disponibles dificulta la diferenciación entre las posibilidades, especialmente porque la concentración en los canales internos del pensamiento está casi siempre correlacionada con un cambio en la atención externa (FIG. 11). También exploramos en esta sección una intrigante propiedad funcional de la red por defecto: la red por defecto opera en oposición a otros sistemas cerebrales que se utilizan para la atención externa focalizada y el procesamiento sensorial. Cuando la red por defecto está más activa, el sistema de atención externa está atenuado y viceversa.

Vigilancia del Entorno Exterior: La Hipótesis del Centinela

Una posibilidad es que la red por defecto desempeñe un papel en la supervisión del entorno externo (Ghatan et al. 1995, Shulman et al. 1997, Gusnard y Raichle 2001, Gilbert et al. 2007, Hahn et al. 2007). La hipótesis es que la diferencia crítica entre las condiciones de tareas dirigidas, que suspenden la actividad dentro de la red por defecto, y las condiciones pasivas, que aumentan la actividad, es la forma de su enfoque atencional en el mundo externo. Las tareas activas suelen requerir una atención centrada en los estímulos foveales o en otro tipo de señal predecible. Por el contrario, las condiciones pasivas liberan al participante para que vigile ampliamente el entorno externo, lo que se ha denominado de forma variable “estado exploratorio” (Shulman et al. 1997) o “vigilancia” (Gilbert et al. 2007). Dentro de esta posibilidad, se plantea la hipótesis de que la red por defecto apoya un amplio foco de atención de bajo nivel cuando uno -como un centinela- vigila el mundo externo en busca de acontecimientos inesperados.

Hahn y sus colegas (2007) sugieren específicamente que la actividad en reposo “puede reflejar, entre otras funciones, la provisión continua de recursos para la recopilación de información espontánea, amplia y exógena”. Según este punto de vista, los estados de tarea representan los casos excepcionales en los que la atención centrada se aprovecha para responder a un acontecimiento específico y predecible a expensas de la vigilancia amplia del entorno. Una variante de esta idea es que la vigilancia externa es más pasiva: la red por defecto puede marcar un estado de conciencia del entorno externo, pero no debe concebirse como soporte de una exploración activa. Más bien, la red por defecto puede apoyar niveles bajos de atención que se mantienen de forma desenfocada mientras se realizan otros actos cognitivos dirigidos internamente.

La hipótesis del centinela es coherente con ciertas propiedades de la red por defecto, así como con los déficits atencionales que se producen tras las lesiones posteriores bilaterales. En primer lugar, las pruebas preliminares sugieren que la desactivación inducida por la

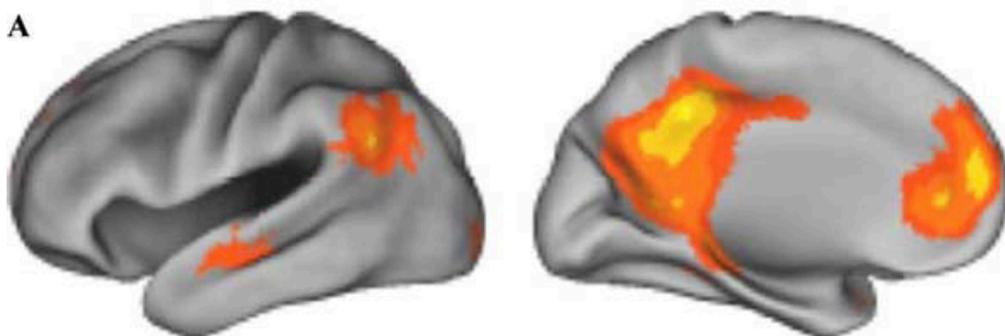
tarea en la red por defecto es más pronunciada durante las tareas que implican estímulos foveales en comparación con los parafoveales o periféricos (Shulman et al. 1997). En segundo lugar, en algunas circunstancias, el rendimiento en tareas de procesamiento sensorial se correlaciona positivamente con la actividad de la red por defecto. Hahn et al. (2007), por ejemplo, observaron que la red por defecto estaba vinculada a niveles elevados de rendimiento en una tarea de detección de objetivos, pero sólo para una condición de atención difusa en la que los objetivos aparecían aleatoriamente en múltiples ubicaciones posibles. Por el contrario, el rendimiento no se asociaba a la actividad de la red por defecto cuando la atención se dirigía a un lugar específico. Por último, las lesiones bilaterales que se extienden por el precuneus y el cuneus pueden inducir el síndrome de Balint (Mesulam 2000a). El síndrome de Balint se caracteriza por una forma de visión de túnel. Los pacientes sólo pueden percibir una pequeña porción del mundo visual a la vez y a menudo no perciben la aparición de objetos fuera del foco de atención inmediato (Mesulam 2000a). Este déficit es coherente con lo que cabría esperar si se interrumpiera un sistema cerebral que apoyara la atención global (en contraposición a la focalizada).

La Construcción de Perspectivas Alternativas: La Hipótesis de la Mentalidad Interna

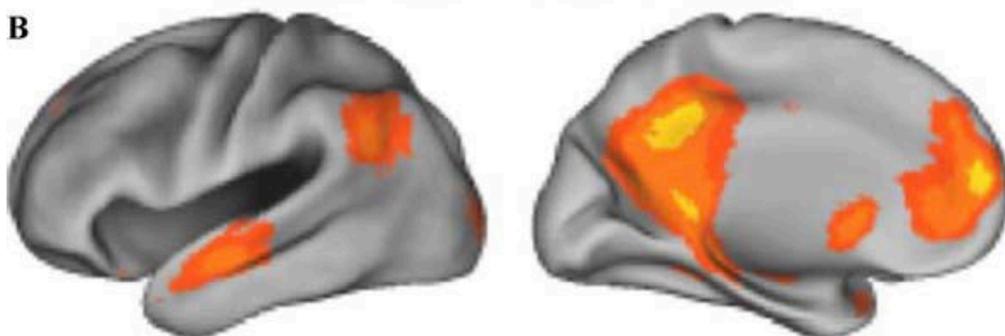
Una hipótesis alternativa sobre la función de la red por defecto es que contribuye directamente a la actividad mental interna. El pensamiento autorreflexivo y los juicios que dependen del contenido social y emocional inferido activan de forma robusta las regiones del CPM dentro de la red por defecto (por ejemplo, Gusnard et al. 2001, Kelley et al. 2002, Mitchell et al. 2006). La red por defecto también incluye conexiones con el HF y se solapa con regiones activas durante el recuerdo episódico (por ejemplo, Greicius et al. 2004, Buckner et al. 2005, Vincent et al. 2006). Estas últimas observaciones son especialmente intrigantes porque dependemos mucho de la memoria cuando imaginamos escenarios sociales y otras simulaciones mentales construidas. Schacter y sus colegas (2008), en este volumen, exploran la naturaleza de los procesos cognitivos vinculados a la simulación mental (véase también Tulving 2005, Gilbert 2006, Buckner & Carroll 2007, Schacter & Addis 2007, Schacter et al. 2007, Hassabis & Maguire 2007, Bar 2007, Gilbert & Wilson 2007). Aquí discutimos la posibilidad de que la red por defecto subyazca a estas habilidades. Por simulación mental entendemos aquí las construcciones imaginativas de acontecimientos o escenarios hipotéticos.

Las pruebas de que la red por defecto participa en la simulación mental autorrelevante surgen de la naturaleza de los paradigmas que han activado sistemáticamente

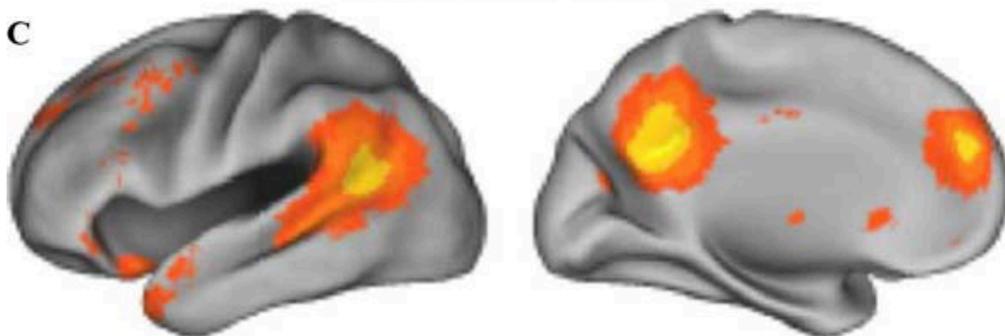
MEMORIA AUTOBIOGRÁFICA



IMAGINANDO EL FUTURO



MENTE VAGANDO



TOMA DE DECISIONES MORALES

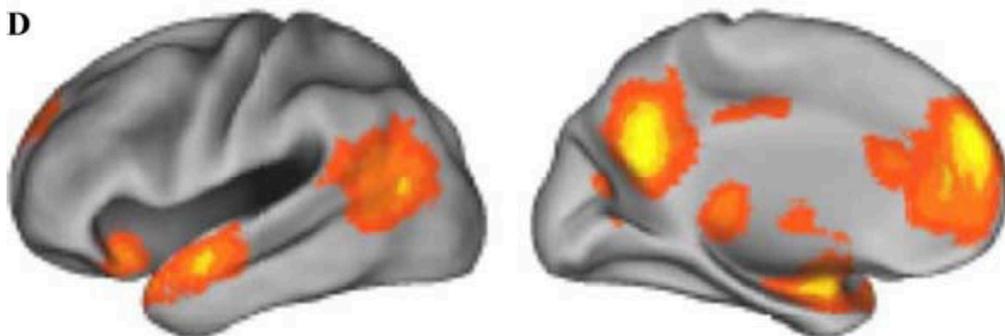


FIGURA 12. La red por defecto se activa con diversas formas de tareas que requieren la simulación mental de perspectivas alternativas o escenas imaginadas. Cuatro ejemplos de la literatura ilustran la generalidad.

(A) Memoria autobiográfica: los sujetos relatan un acontecimiento específico y pasado de la memoria. (B) Visualización del futuro: con un objeto (por ejemplo, un vestido), los sujetos imaginan un acontecimiento futuro específico relacionado con ese objeto. (C) Teoría de la mente: los sujetos responden a preguntas que les obligan a concebir la perspectiva (creencia) de otra persona. (D) Toma de decisiones morales: los sujetos deciden sobre un dilema moral personal. Los datos proceden de estudios anteriores y se muestran aquí utilizando procedimientos similares a los de la FIGURA 2. Los datos de A y B proceden de Addis et al. (2007). Los datos de C utilizan el paradigma de Saxe y Kanwisher (2003). Los datos de D son de Greene et al. (2001). Nótese que todos los estudios activan fuertemente el PCC/Rsp y el dCPM. Las regiones activas también incluyen las cercanas al LPI y al CTL, aunque habrá que seguir investigando para determinar el grado exacto de solapamiento anatómico. Parece probable que estos mapas representen subsistemas múltiple, que interactúan.

MEMORIA AUTOBIOGRÁFICA

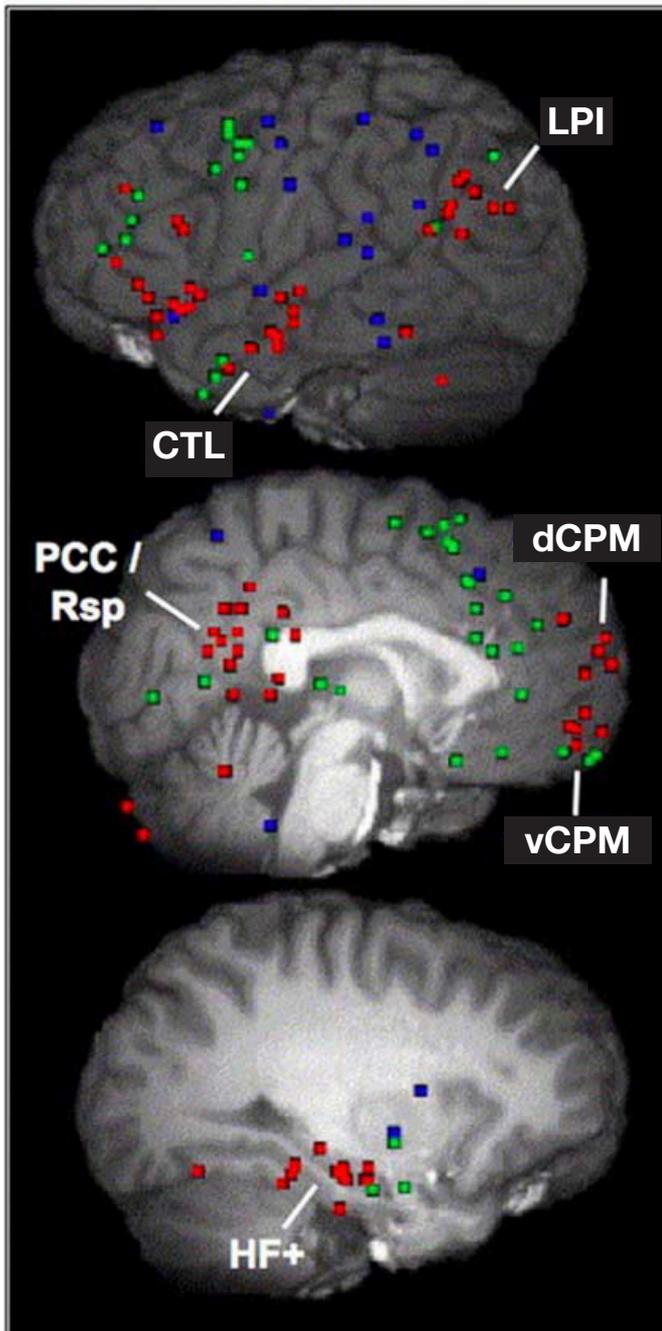


FIGURA 13. Meta-análisis de las tareas de memoria autobiográfica. Las localizaciones de la activación durante el recuerdo de la memoria autobiográfica se trazan para 24 estudios de PET y fMRI en las superficies lateral (arriba) y medial (centro). Un corte sagital ilustra el plano de la formación del hipocampo (abajo). Los colores indican si la región tiene una convergencia alta (rojo), media (verde) o baja (azul) entre los estudios. Observa la clara convergencia con las regiones centrales de la red por defecto. Adaptado de Svoboda et al. (2006).

te la red. Han sido especialmente informativos los que se centran en el recuerdo autobiográfico, la teoría de la mente y la previsión del futuro (FIG. 12). Durante las tareas de memoria autobiográfica, se anima a los individuos a recordar vívidamente episodios pasados de sus propias experiencias. Estas reminiscencias personales suelen experimentarse como ricas simulaciones mentales del acontecimiento pasado. Andreasen et al. (1995) fueron los primeros en observar la correspondencia entre la memoria autobiográfica y la red por defecto. En su

estudio, la recuperación de la memoria autobiográfica (en comparación con una tarea de fluidez de palabras) activó la mayor parte de la red por defecto. Svoboda y sus colegas (2006) han realizado recientemente un minucioso meta-análisis que incluía 24 estudios distintos de PET y fMRI sobre la memoria autobiográfica (véanse también las opiniones de Maguire 2001, Cabeza y St. Jacques 2007). En todos los estudios incluidos, los participantes recordaban experiencias de su pasado personal. El gráfico agregado de estos estudios destaca un conjunto de regiones notablemente similares a la red por defecto, que incluye la vCPM, la dCPM, la PCC/Rsp, la LPI, la CLT y la HF (FIGS. 12 y 13).

Los estudios sobre la teoría de la mente también activan de forma fiable los componentes de la red por defecto. La teoría de la mente -también llamada a veces "mentalización"- se refiere al pensamiento sobre las creencias e intenciones de otras personas. En una prueba típica de teoría mental, se presenta una historia que requiere la comprensión de la perspectiva de otra persona. Amodio y Frith (2006) ofrecen el siguiente ejemplo presentado por Wimmer y Perner (1983):

Max se come la mitad de su barra de chocolate y guarda el resto en el armario de la cocina. Luego sale a jugar al sol. Mientras tanto, la madre de Max entra en la cocina, abre el armario y ve la chocolatina. La mete en la nevera. Cuando Max vuelve a la cocina, ¿dónde busca la chocolatina: en la alacena o en la nevera?

Para responder a esta pregunta hay que inferir lo que Max está pensando, una inferencia que es adaptativa y común a muchos entornos sociales. La conciencia de los estados mentales de las personas que nos rodean es importante para anticiparse a los comportamientos y navegar con éxito en las interacciones sociales. Comenzando con el estudio de Fletcher et al. (1995), los estudios de neuroimagen sobre la teoría de la mente revelan sistemáticamente una actividad superpuesta a la red por defecto (véase Saxe et al. 2004, Amodio & Frith 2006 para revisiones recientes). La FIGURA 12 muestra un ejemplo utilizando la tarea de Saxe y Kanwisher (2003, datos de Andrews-Hanna et al. 2007b). Tanto en la tarea objetivo como en la de referencia, los sujetos leyeron historias que requerían concebir una situación como la anterior sobre Max. En un caso, la historia se enmarcaba en relación con las creencias de una persona; en otro, la pregunta era sobre un objeto inanimado. Por ejemplo, una historia sobre lo que creía una persona sobre un acontecimiento se comparó con una historia similar sobre lo que captó una cámara en una fotografía. Como puede verse en la FIGURA 12, este contraste activa regiones múltiples dentro de la red por defecto, entre las que destacan dCPM, PCC/Rsp y una región cercana a LPI cerca de la unión tèmpero-parietal. En un estudio de seguimiento, Saxe y Powell (2006) demostraron que ciertas regiones de la red por defecto, incluida la PCC, no se activaban diferencialmente ante historias sobre las sensaciones corporales de las personas (tener hambre, frío) o historias que contenían descripciones de

FORMACIÓN DEL HIPOCAMPO CORRELACIONES INTRÍNSECAS

RECUPERACIÓN DE LA MEMORIA EPISÓDICA

CONVERGENCIA

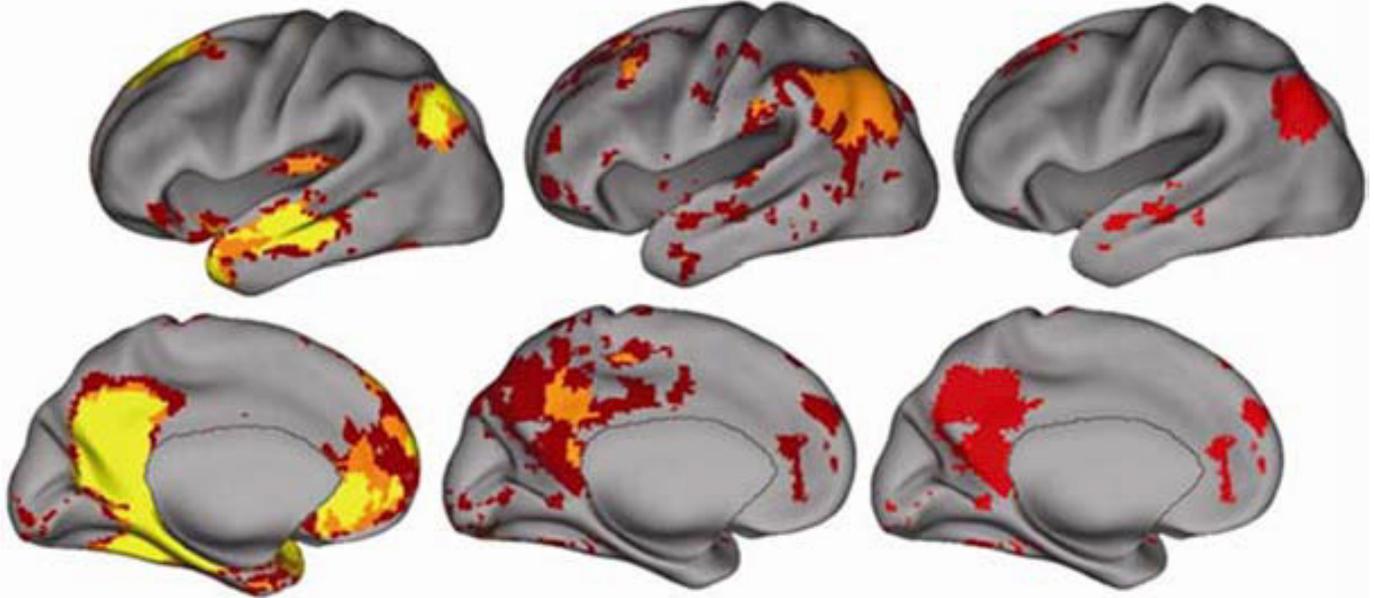


FIGURA 14. Las regiones posteriores de la red por defecto se superponen a las regiones que están activas durante la recuperación exitosa de la memoria episódica. (izquierda) Imagen del subsistema de la red por defecto correlacionada con la formación del hipocampo. Estos datos representan la proyección superficial de los datos de la FIGURA 3B. Adaptado de Vincent et al. (2006). (centro) Imagen de la recuperación exitosa de la memoria episódica. Esta imagen muestra regiones con altos niveles de actividad durante el recuerdo episódico en comparación con el reconocimiento basado en la familiaridad. Adaptado de Wagner et al. (2005). (derecha) Las regiones de convergencia en los dos mapas se extienden al PCC/Rsp, al LPI y a partes del CPM.

la apariencia de las personas. El PCC sólo respondía de forma diferencial cuando las historias requerían concebir los pensamientos de otra persona.

Rilling y sus colegas (2004) proporcionan otro ejemplo de actividad de la red por defecto durante las interacciones interpersonales que dependen de las inferencias sobre los pensamientos de otras personas. En su estudio, se presentó a los participantes a 10 personas justo antes de entrar en el escáner. Mientras estaban en el escáner, realizaron una serie de ensayos de juegos en los que, en cada ensayo, elegían cooperar o trabajar en contra de una de las otras personas. El resultado de cada prueba estaba determinado tanto por la decisión del participante como por la elección de un supuesto compañero de juego humano. Por ejemplo, el compañero de juego podía parecer que trabajaba en contra del participante. Como control, los participantes realizaban una tarea de control recompensada que no implicaba jugar al juego. En realidad, los participantes jugaban siempre contra un ordenador, pero creían plenamente que jugaban contra personas reales. La actividad cerebral en la red por defecto difería notablemente cuando los individuos creían que estaban jugando contra otras personas en comparación con la tarea de control. Además, la modulación de la actividad se producía cuando recibían información sobre lo que elegían los otros jugadores, lo que sugiere un papel en la realización de inferencias sobre la mente de los demás.

La tercera clase de tareas consiste en prever el futuro. Schacter et al. (2007, 2008) discuten en detalle los resultados de estos paradigmas, por lo que sólo los mencio-

namos brevemente aquí. En el paradigma prototípico, se da a los participantes una pista y se les pide que imaginen una situación futura relacionada con esa pista. Por ejemplo, con la palabra “vestido”, un participante de Addis et al. (2007) informó de una escena imaginada que incluía lo siguiente “Mi hermana va a terminar sus estudios universitarios... Y me veo sentada con una especie de vestido de verano, como amarillo, y bajo unos árboles”. Los estudios conductuales demuestran que los individuos son bastante hábiles para concebir escenarios futuros plausibles que contienen un considerable nivel de detalle y control emocional (D’Argembeau & Van der Linden 2006). Se han realizado varios estudios de este tipo mediante PET y fMRI (Partiot et al. 1995, Okuda et al. 2003, Szpunaret al. 2007, Addis et al. 2007, Sharot et al. 2007, Botzung et al. 2008, D’Argembeau et al. en prensa). Todos estos estudios activaron regiones dentro de la red por defecto. Los datos de Addis et al. (2007) se representan en la FIGURA 12 para ilustrar la similitud de la región activada con la de la red por defecto.

Una pregunta inmediata que surge a partir de las observaciones anteriores es ¿Qué significa esta generalidad? Aunque recordar, prever el futuro y concebir los estados mentales de los demás son diferentes en varias dimensiones, como el enfoque temporal (por ejemplo, el pasado frente al presente) y la perspectiva personal (por ejemplo, uno mismo frente a otra persona), todos convergen en procesos centrales similares (Buckner y Carroll 2007, FIGURA 12). En cada caso, se requiere simular una perspectiva alternativa al presente. Estas capacidades, que suelen estudiarse como distintas, se

basan en un conjunto común de procesos por los que las simulaciones mentales se utilizan de forma adaptativa para imaginar acontecimientos más allá de los que surgen del entorno inmediato.

Según esta hipótesis, una propiedad definitoria de la red por defecto es su flexibilidad. Las tareas que activan la red por defecto comparten procesos centrales en común, pero difieren en cuanto al contenido y el objetivo al que se aplican estos procesos. Como otro ejemplo que ilustra la amplitud de los dominios que activan la red por defecto, Greene y sus colegas (2001) exploraron las regiones cerebrales que apoyan las decisiones morales. Sus paradigmas requerían que los individuos evaluaran si una acción hipotética era moral o inmoral (Greene & Haidt 2002). Observaron que ciertas formas de juicio moral activaban regiones de la red por defecto (Greene et al. 2001, FIG. 12). En particular, la red por defecto era más activa cuando las evaluaciones incluían dilemas morales personales (por ejemplo, considerar si sería moralmente aceptable que empujaras a una persona de un barco que se hunde para salvar a otras cinco). La resolución de dilemas morales puede ser exactamente el tipo de situación en la que las personas simulan acontecimientos alternativos al servicio de su evaluación (véase Moll et al. 2005 para una discusión relacionada). Aunque no se ha explorado hasta ahora, cabe preguntarse si muchas experiencias cognitivas reflexivas -como el orgullo, la vergüenza y la culpa- se basan en la capacidad de la red por defecto para permitir contrastes entre escenarios y entornos sociales imaginados.

La posibilidad de que la red por defecto contribuya a los canales internos del pensamiento es coherente con los subsistemas que componen su anatomía. El subsistema del lóbulo temporal medial está asociado a los procesos mnemotécnicos y se activa durante la recuperación exitosa de información antigua de la memoria (véase una revisión en Wagner et al. 2005). La FIGURA 14 ilustra este aspecto funcional del subsistema del lóbulo temporal medial comparando las regiones intrínsecamente correlacionadas con el HF con las regiones que responden en los paradigmas de memoria tradicionales. Hay un considerable solapamiento entre los dos enfoques, especialmente para el PCC/Rsp y el LPI. Además, la actividad dentro del subsistema del lóbulo temporal medial aumenta durante la recuperación de rastros de memoria fuertes que incluyen asociaciones recordadas y detalles de contenido (Henson et al. 1999, Eldridge et al. 2000, Wheeler & Buckner 2004, Yonelinas et al. 2005). En conjunto, estas observaciones sugieren que este subsistema aporta asociaciones e información relacional de la memoria, tal vez para proporcionar los bloques de construcción críticos de la exploración mental (véase también Bar 2007, Addis & Schacter 2008).

El segundo subsistema está vinculado a la CPM, en concreto a la dCPM. La dCPM se activa en muchas situaciones de tareas que requieren que los participantes realicen juicios autorreferenciales y se involucren en otras formas de exploración mental autorreferente (por

ejemplo, Gusnard et al. 2001, Kelley et al. 2002, Mitchell et al. 2006, véase Adolphs 2003, Ramnani & Owen 2004, Amodio & Frith 2006 para revisiones relevantes). Todas las formas de tareas señaladas anteriormente que activan la red por defecto completa, o casi completa, tienen en común que las perspectivas imaginadas están autorreferidas. Además, varios hallazgos sugieren que la referencia al yo provoca una actividad selectiva y preferente dentro del subsistema de la CPM. Por ejemplo, Szpunar et al. (2007) observaron que la CPM se activaba fuertemente al imaginarse a sí mismo en el pasado o en el futuro, pero no así al considerar una figura pública personalmente desconocida en un escenario futuro. Saxe y Kanwisher (2003) mostraron una mayor actividad de la dCPM para tomar decisiones sobre perspectivas concebidas de personas en comparación con objetos inanimados (por ejemplo, una cámara). Güroglu et al. (2008) demostraron una mayor actividad en el dCPM y en toda la red por defecto cuando los individuos hacían juicios sobre si acercarse a compañeros conocidos o a famosos en un entorno social imaginado. Mitchell y sus colegas (2006) proporcionaron un ejemplo especialmente claro de modulación en la dimensión del "yo". En su estudio, los individuos emitieron juicios sobre una persona ficticia que se describía como muy similar en sus opiniones sociopolíticas al participante o muy diferente. Los juicios realizados sobre otras personas similares activaron el dCPM casi en el mismo grado que la realización de un juicio sobre uno mismo. En cambio, los juicios sobre personas percibidas como políticamente diferentes no activaron el dCPM.^d

Por tanto, aunque es difícil definir lo que es el yo o lo que no lo es, la dCPM se activa cuando el contenido de un escenario imaginado implica a agentes sociales que se consideran como tales. Nótese que aquí se hace una sutil distinción: el elemento común que activa el dCPM no parece ser simplemente la referencia a una persona o a uno mismo, que puede ocurrir sin un contexto elaborado. El elemento común parece alinearse más con el pensamiento sobre las complejas interacciones entre personas que se conciben como sociales, interactivas y emotivas como uno mismo.

Dentro de esta hipótesis, la red por defecto comprende, por tanto, al menos dos subsistemas distintos que interactúan: un subsistema funciona para proporcionar información de la memoria; el segundo participa para derivar simulaciones mentales autorrelevantes. La función adaptativa puede consistir en proporcionar un "simulador de vida", un conjunto de subsistemas que interactúan y que pueden utilizar experiencias pasadas para explorar y anticipar escenarios sociales y de acon-

^d Dorsal y ventral son términos relativos y se utilizan de forma variable según las regiones que se comparen. En este trabajo se definen dCPM y vCPM de forma diferente a como lo hicieron Mitchell et al. (2006). La región etiquetada aquí como dCPM es la región que Mitchell et al. describen como ventral.

tecimientos (Gilbert 2006, Gilbert y Wilson 2007). Esta idea es similar a una hipótesis reciente de Bar (2007), según la cual el subsistema HF sirve para suministrar asociaciones y analogías de experiencias pasadas para hacer predicciones sobre acontecimientos futuros. Una cuestión abierta es cuándo la simulación mental depende de las interacciones entre ambos subsistemas. Como revela el análisis funcional, el dCPM y el lóbulo temporal medial no están intrínsecamente correlacionados entre sí, lo que sugiere cierto nivel de separación funcional (FIG. 8). Ciertas situaciones ocurren en gran medida a ambos subsistemas, como las provocadas durante las tareas de memoria autobiográfica y al pensar en el futuro. Las tareas de teoría de la mente, aunque utilizan el subsistema dCPM, activan mínimamente el lóbulo temporal medial. Una posibilidad es que el subsistema dCPM interactúe con el subsistema del lóbulo temporal medial en la medida en que la información episódica pasada sea una restricción importante para la simulación mental que se deriva. La convergencia de los dos subsistemas en centros comunes, en particular el PCC, puede servir para preparar el sistema para estas interacciones críticas.

Interacciones Funcionales Competitivas

Al considerar inicialmente la posibilidad de un sistema cerebral para la actividad mental interna, Ingvar (1979) propuso que dicho sistema podría funcionar en oposición a los especializados para el procesamiento sensorial, que denominó “sensorial-gnóstico”. Señaló que el bajo flujo/actividad en las regiones postcentrales sensorio-diagnósticas parece concordar con una baja conciencia general de la entrada sensorial del entorno inmediato, cuando uno se queda solo, sin ser molestado, descansando despierto. Posiblemente el flujo postcentral más bajo señala que la conciencia en reposo implica una inhibición global activa de una entrada sensorial, como si el cerebro filtrara la información trivial para dejar que la mente esté ocupada con su propia conciencia (p. 20).

La idea de que la red por defecto del cerebro puede funcionar en oposición directa a otros sistemas ha recibido el apoyo de la observación de fuertes correlaciones negativas de actividad entre la red por defecto y otros sistemas, denominadas de forma variable “equilibrio dinámico” y “anticorrelaciones” (Greicius et al. 2003, Fransson 2005, Fox et al. 2005, Golland et al. 2007, Tian et al. 2007). Para simplificar, utilizamos el término “anticorrelación” propuesto por Fox et al. (2005).

La FIGURA 15 ilustra el fenómeno de la anticorrelación. Como se ha mostrado anteriormente, las regiones distribuidas dentro de la red por defecto muestran correlaciones espontáneas entre sí (véase la FIG. 7). Estas correlaciones intrínsecas también existen en otros sistemas cerebrales, incluidos los dedicados a la atención externa (como describen Corbetta y Shulman 2002). El

ANTICORRELACIONES

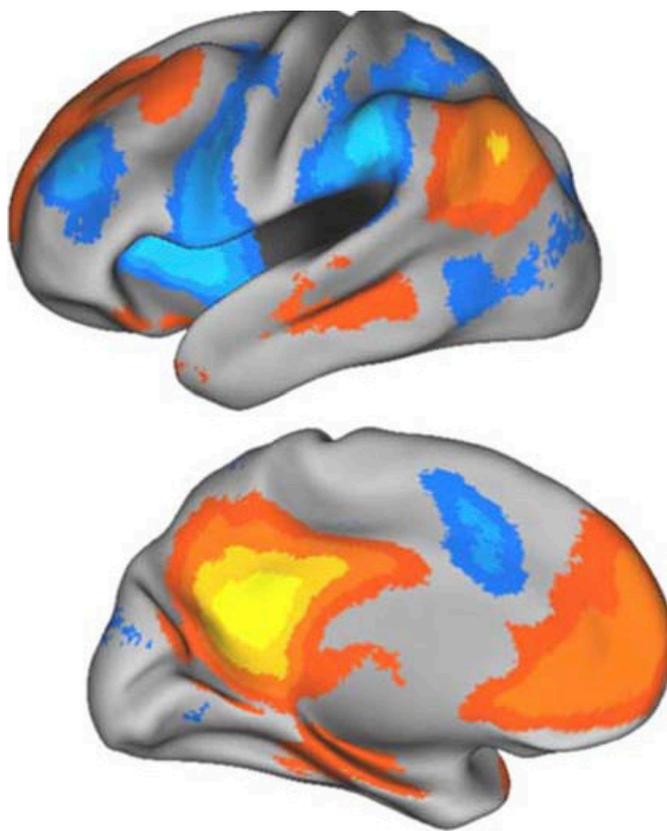


FIGURA 15. La actividad intrínseca sugiere que la red por defecto está negativamente correlacionada (anticorrelacionada) con los sistemas cerebrales que se utilizan para la atención visual externa focalizada. Las redes anticorrelacionadas se muestran trazando las regiones que se correlacionan negativamente con la red por defecto (mostradas en azul) además de las que se correlacionan positivamente (mostradas en rojo). Estas dos redes anticorrelacionadas pueden participar en funciones distintas que compiten entre sí por el control del procesamiento de la información dentro del cerebro. Los datos son los mismos que los analizados en la FIGURA 7.

fenómeno de la anticorrelación se refiere a la observación adicional de que estos sistemas cerebrales distintos muestran fuertes correlaciones negativas entre sí: a medida que aumenta la actividad dentro de la red por defecto, disminuye la actividad normalizada en el sistema de atención externa.^e Este hallazgo sugiere que el cerebro puede cambiar entre dos modos distintos de procesamiento de la información. Un modo, marcado por la actividad dentro de la red por defecto, está alejado de la atención centrada en el entorno externo y se caracteriza por exploraciones mentales basadas en recuerdos pasados. El segundo modo está asociado a la extracción de información enfocada de los canales sensoriales. Estos sistemas pueden ser opuestos entre sí y, por tanto, representan sistemas cerebrales funcionalmente competitivos.

^e Un problema técnico difícil asociado a las correlaciones negativas espontáneas surge porque los niveles de actividad se normalizan para eliminar la variación de la actividad global. Sin dicha normalización, las fluctuaciones de la señal en todo el cerebro dominan las correlaciones regionales locales. Esta forma de normalización hace que las intensidades de correlación se distribuyan en torno a cero (Vincent et al. 2006), forzando la aparición de correlaciones negativas. Habrá que seguir investigando para comprender la contribución de la normalización a las correlaciones negativas en la actividad espontánea.

TABLA 2. Selección de artículos sobre trastornos cognitivos asociados a la red por defecto

	TIPO DE DATOS
Trastornos del espectro autista	
Castelli et al. (2002)	Actividad-TID
Waiter et al. (2004)	Estructura
Kennedy et al. (2006)	Actividad-TID
Cherkassky et al. (2006)	Actividad-fcMRI
Kennedy & Courchesna (2008)	Actividad-fcMRI
Esquizofrenia	
Harrison et al. (2007)	Actividad-TID
Bluhm et al. (2007)	Actividad-fcMRI
Garrity et al. (2007)	Actividad-TID / fcMRI
Zhou et al. (2007)	Actividad-fcMRI
Enfermedad de Alzheimer	
Reiman et al. (1996)	Metabolismo
Minoshima et al. (1997)	Metabolismo
Herholtz et al. (2002)	Metabolismo
Buckner et al. (2002)	PIB-PET, estructura
Scahill et al. (2002)	Estructura
Thompson et al. (2003)	Estructura
Lustig et al. (2003)	Actividad-TID
Celone et al. (2006)	Actividad-TID
Greicius et al. (2004)	Actividad-fcMRI
Rombouts et al. (2005)	Actividad-fcMRI
Wang et al. (2007)	Actividad-fcMRI
Sorg et al. (2007)	Actividad-fcMRI, estructura

Notas: Se enumeran las referencias de ejemplo que relacionan la alteración de la red por defecto con la enfermedad. El tipo se refiere a la forma principal de apoyo en el artículo para la asociación: Actividad-TID, datos de desactivación inducida por la tarea a partir de PET o fMRI; Actividad-fcMRI, análisis de conectividad funcional a partir de fMRI; Estructura, datos estructurales a partir de MRI; Metabolismo, metabolismo de la glucosa en reposo a partir de PET; PIB-PET, unión amiloidea medida por PET. Esta lista no es exhaustiva, especialmente en el caso de los estudios sobre el metabolismo que tienen una larga trayectoria.

La posibilidad de competencia plantea importantes cuestiones para la investigación futura: ¿cómo se regula esta competencia? ¿Existe un sistema de control separado, quizás mediado por el córtex frontal, que de alguna manera dirige cuál de estos dos sistemas cerebrales está activo? O bien, ¿los dos sistemas compiten directamente entre sí de forma que las interacciones competitivas locales entre ellos y los sistemas de entrada definen sus niveles de actividad? Aunque existen datos mínimos para responder a esta pregunta, Vincent y sus colegas (2007b) han presentado recientemente pruebas preliminares de un sistema cerebral frontal-parietal que está anatómicamente yuxtapuesto entre la red por defecto y los sistemas asociados a la atención externa, lo que proporciona un candidato para controlar las interacciones funcionales entre las dos redes cerebrales anticorrelacionadas.

V. Importancia de las Enfermedades Cerebrales

Hasta ahora, se han considerado numerosos datos que sugieren que los humanos poseen un conjunto de

subsistemas que interactúan estrechamente, conocido como red por defecto. Una hipótesis es que, utilizando los recuerdos y las asociaciones de experiencias pasadas como sus bloques de construcción, la red por defecto participa en la construcción de simulaciones mentales auto-relevantes que son explotadas por una amplia gama de funciones que incluyen recordar, pensar en el futuro e inferir las perspectivas y pensamientos de otras personas. Cuando no se le molesta, ésta es la red que la gente utiliza por defecto. El objetivo de esta sección es explorar la relación de la red por defecto con los trastornos mentales, como el autismo, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer (TABLA 2). Cada una de estas tres condiciones clínicas está asociada a una disfunción cognitiva en dominios que están vinculados a la red por defecto. Otros trastornos para los que se están estableciendo importantes vínculos con la red por defecto, pero que quedan fuera del ámbito de esta revisión, son la depresión, los trastornos obsesivos, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el trastorno por estrés postraumático.

Trastornos del Espectro Autista

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos del desarrollo que se caracterizan por el deterioro de las interacciones sociales y la comunicación. Los síntomas surgen en la primera infancia e incluyen comportamientos estereotipados (repetitivos). Baron-Cohen y sus colegas (1985) plantearon que un déficit central en muchos niños con TEA es la incapacidad de representar los estados mentales de los demás, como se necesita para resolver tareas de teoría de la mente. Basándose en una extensa revisión de la anatomía funcional que sustenta las habilidades de teoría de la mente y de interacción social, Mundy (2003) propuso que la CPM puede ser fundamental para comprender las alteraciones del TEA. Dada la evidencia convergente presentada aquí que sugiere que la red por defecto contribuye a dichas funciones, es natural explorar si la red por defecto está alterada en el TEA.

La alteración del desarrollo de la red por defecto, en particular la alteración vinculada a la CPM, podría dar lugar a una mente centrada en el entorno y ausente de la concepción de los pensamientos de otras personas. La incapacidad de interactuar con otros en contextos sociales sería una consecuencia conductual esperada. También es importante tener en cuenta que estas alteraciones, si se identifican, pueden no estar relacionadas con los acontecimientos del desarrollo que originan el TEA, sino que reflejan un punto final del desarrollo. Es decir, la disfunción de la red por defecto y los síntomas asociados pueden surgir como consecuencia indirecta de acontecimientos tempranos del desarrollo que se inician fuera de la red.

Muchos estudios han explorado si el TEA está asociado a diferencias morfológicas en la estructura del ce-

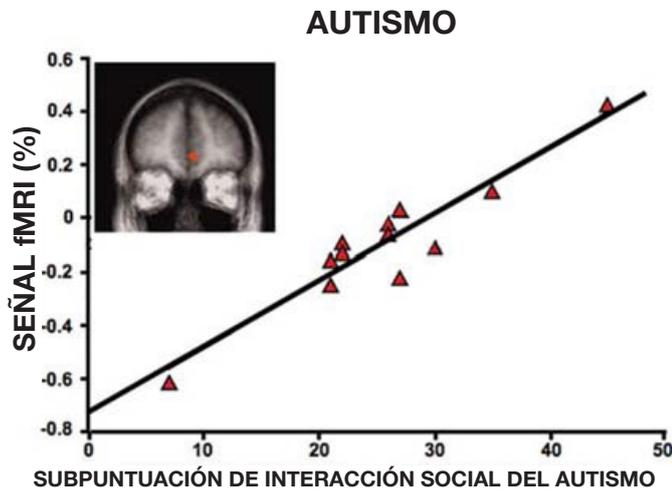


FIGURA 16. La actividad de la red por defecto sigue la gravedad de la disfunción social en el autismo. Un análisis correlacional exploratorio realizado por Kennedy et al. (2006) descubrió que la actividad dentro de la CPM (región mostrada en el recuadro) estaba correlacionada con la disfunción social medida por la Entrevista de Diagnóstico del Autismo-Revisada. Los individuos con trastorno del espectro autista que mostraban menos desactivación inducida por la tarea tenían puntuaciones más bajas de deterioro social. Adaptado de Kennedy et al. (2006).

rebros. La conclusión general de esta literatura es que los cambios cerebrales son complejos y reflejan diferencias en los ritmos de crecimiento y en la atenuación del mismo (véase una revisión en Brambilla et al. 2003). En ciertas etapas del desarrollo, estas diferencias se manifiestan como un sobrecrecimiento y en etapas posteriores como un subcrecimiento. Las primeras observaciones han implicado al cerebelo. Otra observación consistente ha sido que la amígdala aumenta de volumen en los niños con TEA (por ejemplo, Abell et al. 1999, Schumann et al. 2004), quizá como reflejo de la regulación anormal del crecimiento cerebral (Courchesne et al. 2001). Aunque no se ha tratado antes debido a que nos centramos en las regiones corticales, se sabe que la amígdala contribuye a la cognición social (Brothers 1990, Adolphs 2001, Phelps 2006) e interactúa con regiones de la red por defecto. La amígdala tiene amplias proyecciones a la corteza frontal orbital (CFO) y a la vCPM (Carmichael y Price 1995).

De relevancia quizás más directa para la red por defecto, la vCPM ha mostrado una reducción de volumen en varios estudios sobre el TEA que utilizaron métodos de encuesta para explorar las diferencias regionales en el volumen cerebral (Abell et al. 1999, McAlonan et al. 2005). Los efectos son sutiles y requerirán una mayor exploración, pero es digno de mención que, de los estudios que han examinado, varios han observado reducciones de volumen de la dCPM en el TEA. Es interesante que un estudio que utilizó la morfometría basada en vóxeles para investigar las diferencias de materia gris en adolescentes varones con TEA observó que varias regiones de la red por defecto mostraban un aumento relativo del volumen de materia gris en comparación con la población de control (Waiter et al. 2004). Dado que esta observación no se ha reproducido en general en

los grupos de adultos con TEA, los estudios futuros deberían investigar si existen patrones complejos de crecimiento excesivo o insuficiente de las regiones de la red por defecto en el TEA y, si es así, si siguen la pista de la mejora conductual en las pruebas de función social (véase también Carper y Courchesne 2005).

Kennedy y sus colegas (2006) han utilizado recientemente la IRMf para explorar directamente la integridad funcional de la red por defecto en el TEA. En su estudio, se tomaron imágenes de adultos jóvenes con TEA y de individuos de la misma edad sin TEA durante tareas pasivas y tareas activas exigentes que provocan fuertes diferencias de actividad en la red por defecto. Mientras que los participantes de control mostraban el patrón típico de actividad en la red por defecto durante las tareas pasivas, dicha actividad estaba ausente en los individuos con TEA. La comparación directa entre los grupos reveló diferencias en vCPM y PCC. Además, en un análisis exploratorio de las diferencias individuales dentro del grupo con TEA, los individuos con mayor deterioro social (medido mediante un inventario diagnóstico estandarizado) eran los que tenían los niveles de actividad vCPM más atípicos (FIG. 16). Una posibilidad intrigante sugerida por los autores del estudio y ampliada por Iacoboni (2006) es que el fracaso en la modulación de la red por defecto en el TEA esté impulsado por una actividad mental cognitiva diferencial durante el reposo, concretamente una falta de procesamiento autorreferencial.

Otro estudio reciente que utilizó el análisis de las correlaciones funcionales intrínsecas mostró que las correlaciones de la red por defecto eran más débiles en el TEA (Cherkassky et al. 2006). Cabe destacar que los individuos con TEA mostraron diferencias en una red fronto-parietal que, según la hipótesis reciente, controla las interacciones entre la red por defecto y los sistemas cerebrales relacionados con la atención externa (Vincent et al. 2007b). Estos datos en el TEA sugieren una posibilidad interesante: la red por defecto puede estar en gran medida intacta en el TEA, pero infrutilizada, quizá debido a una disfunción en los sistemas de control que regulan su uso.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental caracterizada por la alteración de las percepciones de la realidad. Las alucinaciones auditivas, los delirios paranoides y extraños y el habla desorganizada son síntomas clínicos positivos comunes (Liddle 1987). Las pruebas cognitivas también revelan síntomas negativos, como el deterioro de la memoria y la atención (Kuperberg y Heckers 2000). Estos síntomas hacen que se cuestione su relación con la red por defecto por varias razones. La primera razón tiene que ver con la asociación de la red por defecto con la mentalidad interna. Muchos síntomas de la esquizofrenia provienen de atribuciones erróneas

METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN REPOSO

PROGRESIÓN DEL HIPOMETABOLISMO

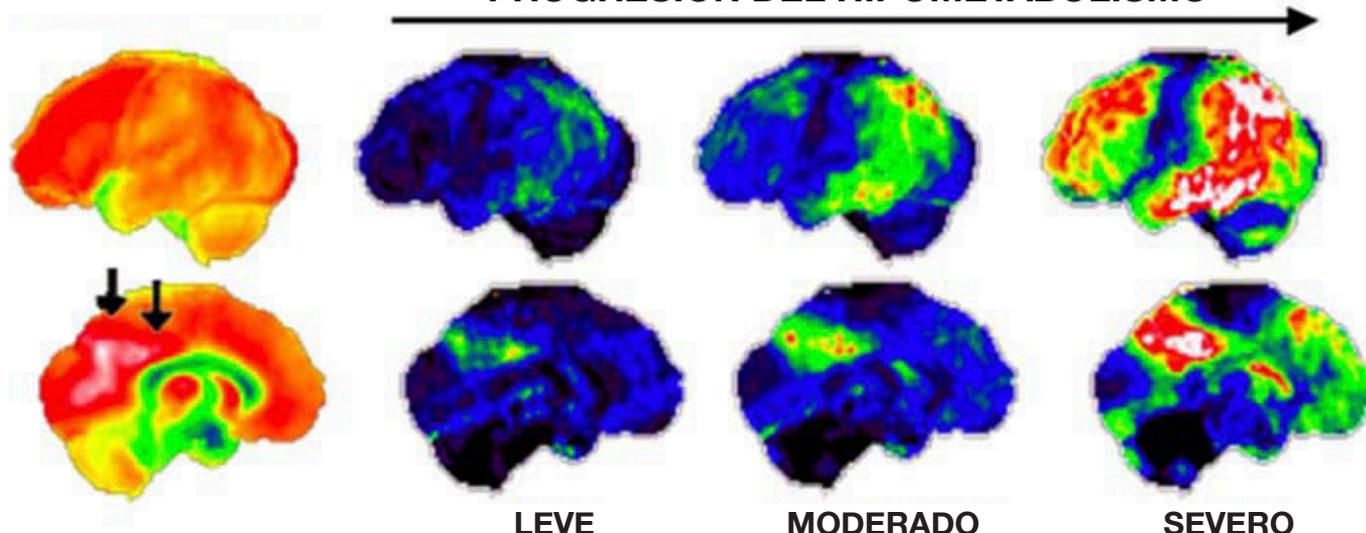


FIGURA 17. El metabolismo de la glucosa en la red por defecto se reduce en la enfermedad de Alzheimer. El metabolismo normal de la glucosa en reposo muestra un nivel desproporcionadamente alto de metabolismo en individuos sanos, medido por FDG-PET (izquierda). Las flechas indican un metabolismo elevado cerca del PCC/Rsp. La enfermedad de Alzheimer se asocia sistemáticamente con una reducción progresiva del metabolismo de la glucosa (hipometabolismo) en regiones específicas que se superponen a la red por defecto (derecha). Estos datos mapean la reducción del metabolismo de la glucosa de una muestra transversal de adultos mayores en toda la gama de la enfermedad de Alzheimer leve (puntuación del Mini-Examen del Estado Mental, MMSE = 30), moderada (MMSE = 20) y grave (MMSE = 0). Adaptado de Minoshima et al. (1997).

del pensamiento y, por tanto, plantean la cuestión de una asociación con la red por defecto debido a su conexión funcional con la simulación mental. Una segunda razón relacionada tiene que ver con el contexto más amplio del control de la red por defecto. Aunque todavía no se conoce bien, parece haber una competencia dinámica entre la red por defecto y los sistemas cerebrales que apoyan la atención externa focalizada (Fransson 2005, Fox et al. 2005, Golland et al. 2007, Tian et al. 2007, véase también Williamson 2007). Los sistemas fronto-parietales son candidatos a controlar estas interacciones (Vincent et al. 2007b). Los complejos síntomas de la esquizofrenia podrían surgir de una perturbación en este sistema de control, lo que daría lugar a una red de fallos hiperactiva (o inapropiadamente activa). La frontera, normalmente muy definida, entre las percepciones procedentes de escenarios imaginados y las del mundo exterior podría volverse borrosa, incluida la frontera entre el yo y el otro (similar a la propuesta por Frith 1996).

Tres estudios han aportado datos preliminares que apoyan la posibilidad de que la red por defecto esté funcionalmente hiperactiva. Garrity y sus colegas (2007) informaron recientemente de un análisis de las correlaciones entre las regiones de la red por defecto en pacientes con esquizofrenia. Estudiando una muestra de datos considerable (21 pacientes y 22 controles), exploraron las modulaciones de la actividad asociada a la tarea dentro de la red por defecto e identificaron correlaciones muy similares entre las regiones de la red por defecto en pacientes y controles. Se observaron diferencias en subregiones específicas, así como diferencias en la dinámica de la actividad medida a partir de los cursos temporales de la señal de fMRI. De especial

interés, observaron que, dentro del grupo de pacientes, los síntomas positivos de la enfermedad (por ejemplo, alucinaciones, delirios y confusiones de pensamiento) se correlacionaban con un aumento de la actividad de la red por defecto durante las épocas pasivas, incluyendo la CPM y la PCC/Rsp. En un análisis relacionado, Harrison et al. (2007) observaron una actividad acentuada de la red por defecto durante las épocas de tareas pasivas en pacientes con esquizofrenia, en contraste con los controles, lo que sugiere de nuevo una red por defecto hiperactiva. Además, dentro del grupo de pacientes, el bajo rendimiento se correlacionó de nuevo con la activación de la CPM durante las tareas pasivas en comparación con las activas. Por último, Zhou y sus colegas (2007) descubrieron que las regiones que constituyen la red por defecto estaban funcionalmente correlacionadas entre sí en un grado significativamente mayor en los pacientes que en los participantes de control. Así pues, aunque los datos son limitados, estos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrenia tienen una red por defecto hiperactiva, como cabría esperar si la frontera entre la imaginación y la realidad estuviera alterada. La hiperactividad de la red se correlaciona con el rendimiento en las tareas (Harrison et al. 2007) y con los síntomas clínicos (Garrity et al. 2007).

Enfermedad de Alzheimer

El vínculo más convincente entre la enfermedad clínica y la alteración de la red por defecto se da en la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA es una demencia

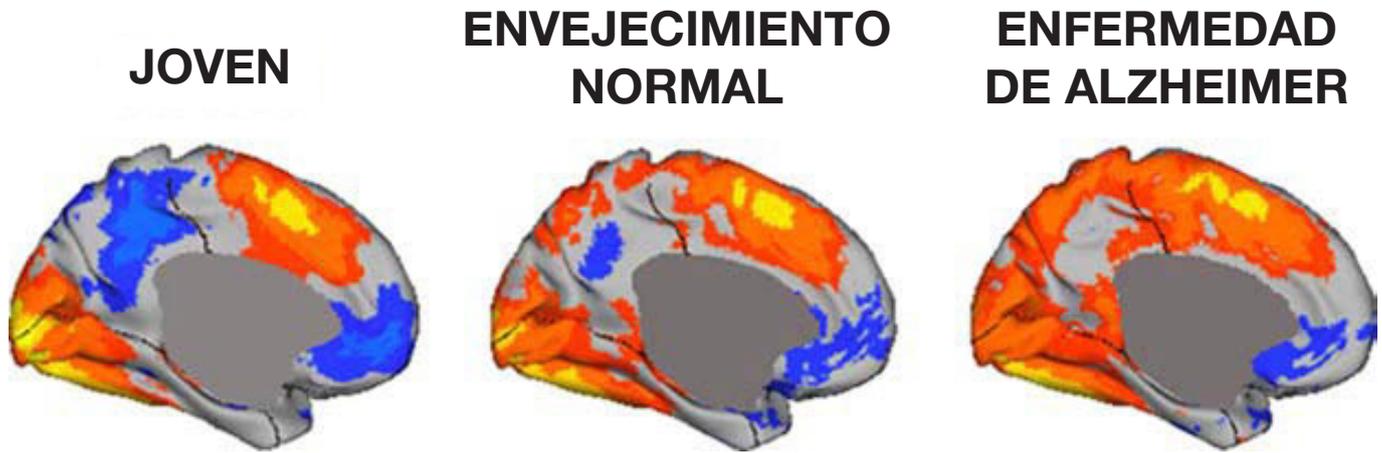


FIGURA 18. La actividad de la red por defecto se ve alterada en la enfermedad de Alzheimer. Los aumentos (rojo) y disminuciones (azul) de una tarea simple de clasificación de palabras referida a una tarea pasiva de referencia se trazan para adultos jóvenes (panel izquierdo), adultos mayores normales (panel central) y adultos mayores con demencia y EA (panel derecho). Los adultos jóvenes muestran el patrón clásico de desactivación inducida por la tarea en el PCC/Rsp y el CPM. El efecto se atenúa significativamente en la EA. Adaptado de Lustig et al. (2003, véase también Greicius et al. 2004).

progresiva que suele aparecer después de los 70 años y que afecta aproximadamente a la mitad de los adultos mayores de más de 85 años. Los síntomas iniciales son dificultades de memoria, pero las pruebas sensibles suelen revelar también alteraciones de la función ejecutiva (por ejemplo, Balota y Faust 2001). La EA se ha estudiado ampliamente en personas vivas utilizando enfoques de imagen múltiple que incluyen la medición del metabolismo de la glucosa, la medición de la atrofia estructural y la medición de la actividad cerebral intrínseca y evocada por la tarea (TABLA 2). Todos los enfoques coinciden en sugerir que la red por defecto está alterada.

Las primeras pruebas de que la red por defecto está alterada en la EA proceden de los estudios del metabolismo de la glucosa en reposo. Los pacientes con EA muestran un patrón anatómico específico de metabolismo reducido en relación con sus compañeros sanos de la misma edad (Benson et al. 1983, Kumar et al. 1991, Herholz 1995, Minoshima et al. 1997, de Leon et al. 2001, Alexander et al. 2002, FIG. 17). El patrón de hipometabolismo tiene un sorprendente parecido con las regiones que comprenden los componentes posteriores de la red por defecto, incluyendo PCC/Rsp, LPI y CTL (Buckner et al. 2005). El hipometabolismo en la EA progresa con la enfermedad y se correlaciona con el estado mental (por ejemplo, Minoshima et al. 1997, Herholz et al. 2002). Los pacientes con riesgo genético de padecer EA también muestran diferencias similares en el metabolismo, lo que implica que las alteraciones se producen al principio de la enfermedad (Reiman et al. 1996).

Los métodos que estudian la atrofia de todo el cerebro en la EA también han coincidido en mostrar alteraciones en la red por defecto, incluyendo de forma destacada el lóbulo temporal medial (Scahill et al. 2002, Thompson et al. 2003, Buckner et al. 2005). La atrofia acelerada está presente en el PCC/Rsp y en el lóbulo temporal medial en las fases preclínicas de la enfermedad, lo que implica de nuevo que la red por defecto

se altera tempranamente a medida que la enfermedad progresa (Buckner et al. 2005). Recientemente, se han explorado los cambios funcionales de la red por defecto en la EA utilizando tanto el análisis de la desactivación inducida por la tarea (Lustig et al. 2003, Celone et al. 2006) como el análisis de las correlaciones de actividad intrínseca (Greicius et al. 2004, Rombouts et al. 2005, Celone et al. 2006, Wang et al. 2006). De nuevo, en todos los casos se ha observado una alteración coherente con los cambios metabólicos y estructurales. La FIGURA 18 muestra los datos de Lustig et al. (2003).

Así pues, según todas las medidas, la red por defecto parece alterada en la EA, incluyendo de forma destacada el subsistema del lóbulo temporal medial. Recientemente, los métodos de imagen molecular capaces de medir la patología de la EA (Klunk et al. 2004) han revelado un vínculo aún más sorprendente con la red por defecto: la patología se acumula preferentemente en la red por defecto incluso antes de que aparezcan los síntomas. En la siguiente sección, exploraremos la posibilidad de que las propiedades metabólicas o los patrones de actividad dentro de la red por defecto se relacionen directamente con la patología de la EA, o incluso la causen (Buckner et al. 2005).

La actividad de la red por defecto podría preparar el terreno para la enfermedad de Alzheimer: La hipótesis del metabolismo

La patología de la EA se forma preferentemente en la red por defecto, lo que sugiere la inesperada posibilidad de que la actividad dentro de la red pueda facilitar los procesos de la enfermedad (Buckner et al. 2005). La principal hipótesis sobre la causa de la EA propone que las formas tóxicas de la proteína amiloide β ($A\beta$) inician

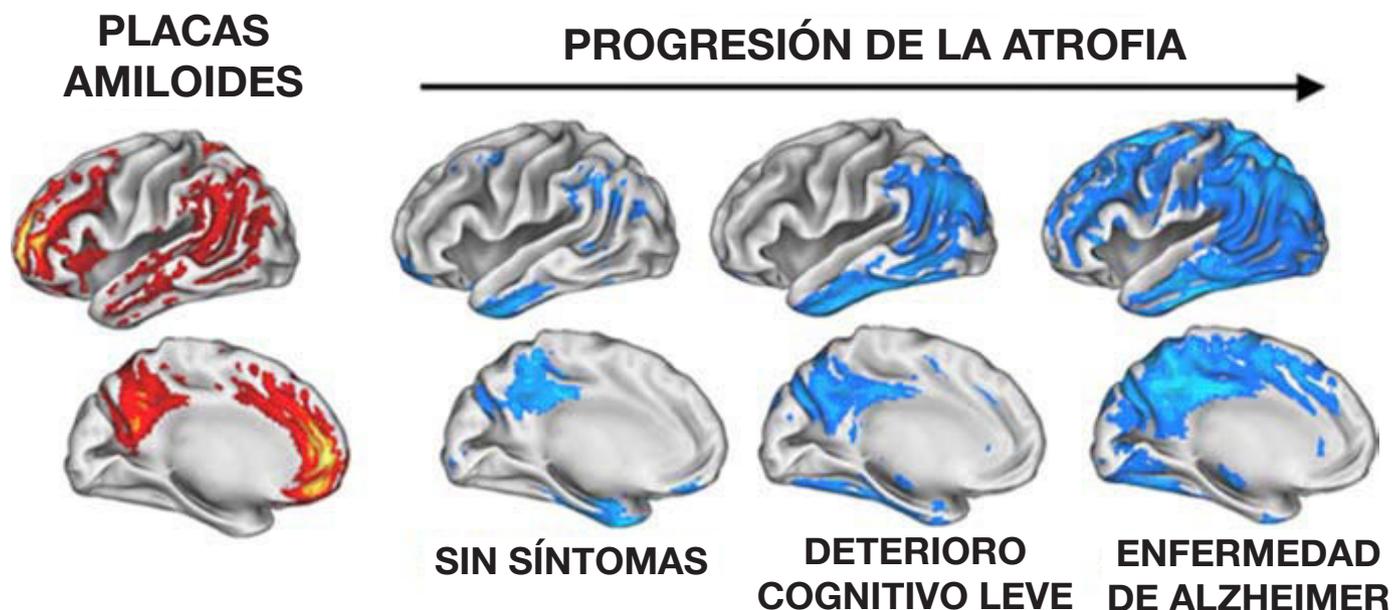


FIGURA 19. La enfermedad de Alzheimer puede estar relacionada causalmente con la actividad de la red por defecto. Las regiones que manifiestan la actividad por defecto en los adultos jóvenes (por ejemplo, las FIGS.2 y 7) son muy similares a las que muestran patología en las primeras fases de la enfermedad, según las imágenes moleculares de las placas amiloides mediante PET (izquierda). Estas regiones, a su vez, parecen afectadas por la atrofia estructural medida por la RMN longitudinal (derecha). Una posibilidad es que la actividad dentro de la red por defecto aumente una cascada dependiente de la actividad o del metabolismo que conduzca a la formación de la patología de la enfermedad de Alzheimer. Adaptado de Buckner et al. (2005).

una cascada de acontecimientos que terminan en la disfunción sináptica y la muerte celular (Walsh y Selkoe 2004, Mattson 2004). Las “placas” y los “ovillos” son los residuos de este proceso patológico. En consonancia con la observación clínica de que los síntomas iniciales de la enfermedad incluyen el deterioro de la memoria, el lóbulo temporal medial y las estructuras corticales vinculadas a la memoria se ven afectadas al principio de la enfermedad. Varias teorías han ofrecido explicaciones de por qué las estructuras de la memoria son especialmente vulnerables a la enfermedad, incluyendo ideas basadas en la anatomía (Hyman et al. 1990) y también la posibilidad de que las estructuras de la memoria sean sensibles a la toxicidad debido a su papel en la plasticidad (Mesulam 2000b). Los primeros estudios patológicos también implicaban a las regiones corticales distribuidas como vulnerables a la EA (por ejemplo, Brun y Gustafson 1976), lo que llevó a la petición de explorar más causas de la enfermedad a nivel de sistemas (Saper et al. 1987). El descubrimiento de la red por defecto y la observación de que está activa durante los estados de reposo sugiere una nueva hipótesis sobre los orígenes de la EA.

La idea básica es que la actividad continua de la red por defecto aumenta una cascada dependiente de la actividad o del metabolismo que favorece la formación de la patología de la EA. Buckner y sus colegas (2005) se refieren a esta idea como la “hipótesis del metabolismo”. Los mapas de las placas de Aβ en individuos vivos proporcionan la prueba clave (Klunk et al. 2004), ya que las imágenes de las placas de Aβ tomadas en las fases más tempranas de la EA muestran una distribución que es notablemente similar a la anatomía de la red por defecto (Buckner et al. 2005, FIG. 19). Alrededor del 10%

de los individuos mayores sin demencia también muestran este patrón, lo que presumiblemente refleja la fase preclínica de la enfermedad (Buckner et al. 2005, Mintun et al. 2006a). El uso preferente de la red por defecto a lo largo de la vida puede favorecer una mayor acumulación de Aβ y sus secuelas patológicas. Según este punto de vista, los sistemas de memoria pueden verse afectados preferentemente por la enfermedad porque estos sistemas desempeñan un papel central en la actividad cerebral en reposo como parte de la red por defecto.

Varias observaciones recientes apoyan la hipótesis del metabolismo, aunque todavía debe considerarse altamente especulativa. Resulta especialmente interesante el descubrimiento de un vínculo biológico plausible entre la actividad neuronal y la regulación de Aβ. En un estudio técnicamente innovador, Cirrito y sus colegas (2005) demostraron que los niveles de Aβ aumentaban tras la estimulación del cerebro en ratones vivos modificados genéticamente que expresaban proteínas humanas que forman los bloques de construcción del Aβ. Esta observación sugiere que la actividad sináptica puede aumentar la presencia de Aβ extracelular (véase también Selkoe 2006). Otra observación de apoyo procede de un nuevo método de PET para cartografiar la glucólisis, basado en la medición de la relación entre el consumo de oxígeno y el de glucosa. La glucólisis es el proceso por el que la glucosa se metaboliza en energía celular. El mapa de la glucólisis en estado de reposo se correlaciona notablemente con la distribución de las placas amiloides (Mintun et al. 2006a). La hipótesis del metabolismo también podría explicar ciertos factores de riesgo de la EA. En concreto, recientemente se ha descubierto un factor de riesgo genético relacionado con la enzima GAPDH que participa en la glucólisis (Li et al.

2004). Si la EA se afianza más temprano en las regiones de alto metabolismo glucolítico dentro de la red por defecto, es posible que la explicación de este factor de riesgo genético radique en las diferencias de eficiencia metabólica entre los individuos (Buckner et al. 2005).

En el nivel más global, la posibilidad de que los estados de actividad cerebral puedan influir en un proceso de enfermedad tiene implicaciones para la intervención y la comprensión de la enfermedad. A menudo pensamos en cómo los procesos moleculares y celulares aberrantes afectan a los circuitos cerebrales y a los procesos cognitivos. La presente hipótesis pone de relieve una posible influencia en sentido contrario: los patrones de actividad cerebral pueden modular directamente las cascadas moleculares relevantes para la enfermedad. En el caso de la EA, la actividad en estado de reposo puede acelerar la formación de la patología. La intervención puede adoptar la forma de una terapia que modifique la glucólisis u otro aspecto del metabolismo cerebral.

VI. Conclusiones

La red por defecto del cerebro es un sistema cerebral descrito recientemente que se ha identificado mediante métodos de neuroimagen. Los hallazgos revisados sugieren propiedades de la red que la diferencian de otros sistemas cerebrales. En particular, la red por defecto es el sistema cerebral más activo cuando se deja a los individuos pensar por sí mismos sin molestarlos. La red por defecto también aumenta la actividad durante las exploraciones mentales referidas a uno mismo, como recordar, considerar interacciones sociales hipotéticas y pensar en el propio futuro. Estas propiedades sugieren que la red por defecto funciona para permitir exploraciones mentales flexibles -simulaciones- que proporcionan un medio para prepararse para los próximos acontecimientos relevantes para uno mismo antes de que ocurran.

El análisis de la anatomía conectiva en el mono y las correlaciones funcionales intrínsecas entre regiones en el ser humano sugieren que la red por defecto está organizada en torno a un conjunto de subsistemas que interactúan y que comprenden áreas de asociación distribuidas del cerebro (TABLA 2, FIGURAS 7 y 8). Los principales núcleos de la red de defecto se encuentran en el córtex CPM y a lo largo de la línea media posterior, incluyendo el PCC. Una dirección particularmente importante para la investigación futura implicará el estudio de los déficits conductuales tras el daño a regiones dentro de la red y también el estudio de modelos de primates no humanos que permitan explorar las inferencias causales sobre la función.

La caracterización de la red por defecto, a diferencia del estudio de otros sistemas cerebrales, surgió casi por completo de los enfoques de imagen correlacional. El estudio de la mayoría de los demás sistemas cere-

brales se ha iniciado a partir de un síndrome neurológico y luego se ha investigado más a fondo utilizando modelos animales y enfoques de neuroimagen. Por un lado, el descubrimiento de la red por defecto del cerebro representa una contribución única de la neuroimagen a la neurociencia cognitiva. Por otro lado, no ha habido estudios de lesiones que motiven sus sondeos conductuales basados en la reciente caracterización de la red, lo que deja un gran número de preguntas sin respuesta. Aportando algo de información, en la presente revisión se señalan estudios de pacientes con lesiones en regiones que se solapan con la red por defecto, y también se discuten en el artículo complementario de Schacter et al. (2008). Sin embargo, es necesario realizar muchos más trabajos.

Otra cuestión abierta es cómo interactúa la red por defecto con los sistemas cerebrales distribuidos que aportan contenido al proceso de exploración mental. Los estudios sobre la recuperación de la memoria episódica han demostrado que el córtex visual y el córtex auditivo se activan preferentemente durante el recuerdo de objetos visuales y sonidos (por ejemplo, Nyberg et al. 2000, Wheeler et al. 2000). Se ha demostrado que imaginar el futuro personal, que activa la red por defecto en muchos contextos, recluta además el córtex temporal anterior (Partiot et al. 1995) y la amígdala (Sharot et al. 2007, véase también Güroglu et al. 2008) cuando el contexto emocional fuerte es un componente del episodio próximo. Los juicios sobre las emociones inferidas se han relacionado con regiones de la red por defecto (por ejemplo, Ochsner et al. 2004, véase también Maddock 1999). Una posibilidad es que las regiones de la red por defecto interactúen transitoriamente con los sistemas sensoriales, motores y emocionales para representar el contenido del acontecimiento imaginado.

En relación con esta posibilidad, Hassabis y Maguire (2007) propusieron recientemente que las interacciones entre las regiones de la red por defecto pueden “facilitar la recuperación e integración de los componentes informativos relevantes, almacenados en sus áreas corticales específicas de la modalidad, cuyo producto tiene un contexto espacial coherente, y puede ser manipulado y visualizado posteriormente”. Se refieren a este proceso como “construcción de la escena”, un término que subraya que la simulación mental a menudo se despliega en la mente como una escena imaginada con un rico contenido visual y espacial (véase también Hassabis et al. 2007). Vogeley y sus colegas (2004) también han observado que las regiones de la red por defecto se activan de forma diferencial en función de la perspectiva adoptada al imaginar una escena. La red por defecto está más activa cuando se adopta una perspectiva en primera persona centrada en el propio cuerpo, a diferencia de la perspectiva en tercera persona.

Quizá la vía más intrigante para la exploración futura sea la implicación de que sistemas cerebrales específicos se dedican a modos internos de cognición.

Hasta la fecha, la neurociencia cognitiva y de sistemas se ha ocupado principalmente de cómo se extrae la información de las entradas sensoriales y se integra a lo largo del tiempo para tomar decisiones y planificar acciones. El conocimiento de la existencia de la red por defecto nos recuerda que puede haber sistemas cerebrales especializados que subyacen a nuestra capacidad de explorar y anticipar mentalmente situaciones futuras. Tales procesos constructivos pueden ser adaptativos porque permiten al cerebro preexperimentar los acontecimientos venideros y derivar formas de representación prospectivamente útiles que están a muchos pasos de distancia de sus fuentes originalmente codificadas.

En relación con esta posibilidad, los estudios de la actividad neuronal en el hipocampo de las ratas han revelado recientemente que las secuencias de acontecimientos futuros son los inicios de los viajes (Diba y Buza'ki 2007) y los puntos de elección (Johnson y Redish 2007), lo que proporciona un mecanismo neuronal candidato para evaluar las consecuencias de las acciones futuras antes de que se produzcan (véase también Shapiro et al. 2006, Buckner y Carroll 2007). En una serie de estudios recientes, Johnson y Redish (2007) se centraron en el comportamiento de las ratas en un punto crítico de elección en un laberinto donde se enfrentaban a una decisión de alto coste. Las ratas tenían que seguir un camino a la derecha o a la izquierda, y la elección in-crescendo requería un viaje prolongado para obtener otra oportunidad de recompensa. Registrando conjuntos de células con campos de lugar en el hipocampo, pudieron visualizar la representación del espacio en el cerebro de las ratas en estas coyunturas críticas de decisión. Lo que surgió fue bastante notable: cuando las ratas hacían una pausa antes de su decisión, las neuronas se disparaban en patrones que se adelantaban al lugar, primero hacia una opción y luego hacia la otra. Esta codificación prospectiva se produjo, por término medio, durante un 10% del tiempo que las ratas estuvieron en el punto de elección. Además, en algunos ensayos en los que las ratas cometían errores de decisión, las representaciones del espacio volvían a barrer hacia el punto de elección y bajaban por el camino del viaje correcto. Aunque todavía no se ha descubierto una relación causal directa con la elección de la decisión, estos resultados sugieren un mecanismo neural candidato por el que se pueden simular posibles elecciones futuras en el cerebro de las ratas al servicio de la planificación.

El uso prominente de la red por defecto durante las épocas pasivas puede contribuir a la función adaptativa al permitir que se construyan, reproduzcan y exploren escenarios de eventos para enriquecer los restos de eventos pasados con el fin de derivar expectativas sobre el futuro. Este papel funcional puede explicar por qué la red por defecto aumenta su actividad durante los momentos pasivos, cuando las demandas de procesamiento de información externa son mínimas. En lugar de dejar que los momentos pasen con una actividad cerebral ociosa, los aprovechamos para consolidar la

experiencia pasada de forma que se adapte a nuestras necesidades futuras.

Agradecimientos

Damos las gracias a Justin Vincent, Avi Snyder, Peter Fransson, Michael Greicius, Daniel Gilbert, Cindy Lustig, Moshe Bar, Daphne Holt, Britta Hahn, Marcus Raichle, Mike Fox, Jason Mitchell, Michael Miller y dos revisores por sus valiosos debates y comentarios sobre el artículo. Avi Snyder e Itamar Kahn nos ayudaron con las técnicas de cálculo para construir las figuras. Mike Fox, Joshua Greene, Malia Mason, Jason Mitchell, Marcus Raichle, Ben Shannon, Avi Snyder, Satoshi Minoshima y Justin Vincent proporcionaron generosamente los datos para las figuras. Ben Shannon recopiló los datos ilustrados en la FIGURA 3. Steve Petersen y Alex Cohen contribuyeron a la visualización gráfica analítica que se muestra en la FIGURA 8. Katie Powers colaboró en la preparación del manuscrito y Haderer & Müller Biomedical Art ilustraron las FIGURAS 5 y 11. La financiación fue proporcionada por el Instituto Nacional del Envejecimiento (AG021910, JAG08441), el Instituto Nacional de Salud Mental (MH060941) y el Instituto Médico Howard Hughes.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., et al. (1999). The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, 10, 1647–51.
- Addis, D. R., & Schacter, D. L. (2008). Constructive episodic simulation: Temporal distance and detail of past and future events modulate hippocampal engagement. *Hippocampus*, 18, 227–237.
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45, 1363–77.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11, 231–9.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, 4, 165–78.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7, 268–77.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., et al. (1995). Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry*, 152, 1576–85.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., et al. (2007a). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56, 924–35.
- Andrews-Hanna, J. R., Saxe, R., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2007b). The default system overlaps activation during theory of mind and episodic memory retrieval tasks. *Soc. Neurosci. Abstr.*
- Antrobus, J. S. (1968). Information theory and stimulus-independent thought. *Br. J. Psychol.*, 59, 423–30.
- Antrobus, J. S., Singer, J. L., & Greenberg, S. (1966). Studies in the stream of consciousness: experimental enhancement and suppression of spontaneous cognitive processes. *Perceptual and Motor Skills*, 23, 399–417.
- Antrobus, J. S., Singer, J. L., Goldstein, S., & Fortgang, M. (1970). Mindwandering and cognitive structure. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 32, 242–52.
- Alexander, G. E., Chen, K., Pietrini, P., Rapoport, S. I., & Reiman, E. M. (2002). Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. *Am. J. Psychiatry*, 159, 738–45.
- Arieli, A., Shoham, D., Hildesheim, R., & Grinvald, A. (1995). Coherent spatiotemporal patterns of ongoing activity revealed by real-time optical imaging coupled with single-unit recording in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 73, 2072–93.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., et al. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34, 515–26.
- Balota, D. A., & Faust, M. E. (2001). Attention in dementia of the Alzheimer's type. In F. Boller & S. Cappa (Eds.) *Handbook of Neuropsychology VI: Aging and Dementia* (pp. 51–80). Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Bar, M. (2007). The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 280–9.
- Barbas, H., Ghashghaei, H., Dombrowski, S. M., & Rempel-Clover, N. L. (1999). Medial prefrontal cortices are unified by common connections with superior temporal cortices and distinguished by input from memory-related areas in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 410, 343–67.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21, 37–46.
- Benson, D. F., Kuhl, D. E., Hawkins, R. A., Phelps, M. E., Cummings, J. L., & Tsai, S. Y. (1983). The fluorodeoxyglucose 18F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch. Neurol.*, 40, 711–4.
- Berger, H. (1931/1969). On the electroencephalogram of man: third report. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Supplement No.*, 28, 95–132.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S., Rao, S. M., & Cox, R. W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state. a functional MRI study. *J. Cogn. Neurosci.*, 11, 80–95.
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*, 31, 1536–48.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.*, 34, 537–41.
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., et al. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.*, 33, 1004–12.
- Botzung, A., Denkova, E., & Manning, L. (2008). Experiencing past and future personal events: functional neuroimaging evidence on the neural bases of mental time travel. *Brain and Cognition*, 66, 202–12.
- Brambilla, P., Hardan, A., di Nemi, S. U., Perez, J., Soares, J. C., & Barale, F. (2003). Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain. Res. Bull.*, 61, 557–69.
- Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci.*, 1, 27–51.
- Brun, A., & Gustafson, L. (1976). Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease: A clinico-pathological study. *Arch. Psychiat. Nervkrankh.*, 223, 15–33.
- Buckner, R. L., Raichle, M. E., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1996). Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J. Neurosci.*, 16, 6219–35.

- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., La-Rossa, G., Sachs, R., et al. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.*, 25, 7709–17.
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 49–57.
- Buckner, R. L., & Vincent, J. L. (2007). Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*, 37, 1091–6.
- Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 219–27.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 363, 615–41.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol. Psychiatry.*, 57, 126–33.
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, 33, 430–48.
- Castelli, F., Frith, C., Happe, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125, 1839–49.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.*, 287, 393–421.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129, 564–83.
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., et al. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J. Neurosci.*, 26, 10222–31.
- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*, 17, 1687–90.
- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., et al. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, 48, 913–22.
- Clower, D. M., West, R. A., Lynch, J. C., & Strick, P. L. (2001). The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J. Neurosci.*, 21, 6283–91.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 201–15.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., et al. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *Am. J. Neuroradiol.*, 22, 1326–33.
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., et al. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57, 245–54.
- Culham, J. C., & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11, 157–63.
- D'Argembeau, A., & Van der Linden, M. (2006). Individual differences in the phenomenology of mental time travel: the effect of vivid visual imagery and emotion regulation strategies. *Conscious Cogn.*, 15, 342–50.
- D'Argembeau, A., Xue, G., Lu, Z.-L., Van der Linden, M., & Bechara, A. (In press). Neural correlates of envisioning emotional events in the year and far future. *Neuroimage*.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., et al. (In press). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb. Cortex*.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., & Stam, C. J., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 13848–53.
- de Leon, M. J., Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C. Y., DeSanti, S., et al. (2001). Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18) F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 10966–71.
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*, 29, 1359–67.
- Diba, K., & Buzsaki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat. Neurosci.*, 10, 1241–2.
- Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., et al. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50, 799–812.
- Eldridge, L. L., Knowlton, B. J., Furmanski, C. S., Bookheimer, S. Y., & Engel, S. A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nat. Neurosci.*, 3, 1149–52.
- Fletcher, P. C., Happé, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., et al. (1995). Other minds in the brain: A functional imaging study of “theory of mind” in story comprehension. *Cognition*, 57, 109–28.
- 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 9673–8.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 10046–51.

- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 700–11.
- Frackowiack, R. S. J. (1991). Language activation studies with positron emission tomography. In D. J. Chadwick & J. Whelan (Eds.) *Exploring Brain Functional Anatomy with Positron Emission Tomography* (p. 231). Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum. Brain Mapp.*, 26, 15–29.
- Fransson, P. (2006). How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 44, 2836–45.
- Fransson, P., Skiold, B., Horsch, S., Nordell, A., Blennow, M., et al. (2007). Resting-state networks in the infant brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104, 15531–6.
- Frith, C. (1996). The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 351, 1505–12.
- Fukunaga, M., Horovitz, S.G., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Jasma, J. M., et al. (2006). Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn. Reson. Imaging*, 24, 979–92.
- Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K. A., & Calhoun, V. D. (2007). Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 164, 450–7.
- Ghatan, P. H., Hsieh, J. C., Wirsén-Meurling, A., Wredling, R., Eriksson, L., et al. (1995). Brain activation induced by the perceptual maze test: a PET study of cognitive performance. *Neuroimage*, 2, 112–24.
- Giambra, L. M. (1989). Task-unrelated-thought frequency as a function of age: a laboratory study. *Psychol. Aging*, 4, 136–
- Giambra, L. M. (1995). A laboratory method for investigating influences on switching attention to task-unrelated imagery and thought. *Conscious Cogn.*, 4, 1–21.
- Gilbert, D. T. (2006). *Stumbling on Happiness*. New York: Alfred A. Knopf. xvii, 277 pp.
- Gilbert, D. T., & Wilson, T. D. (2007). Propection: experiencing the future. *Science*, 317, 1351–4.
- Gilbert, S. J., Dumontheil, I., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2007). Comment on “Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought”. *Science* 317, 43.
- Gilbert, S. J., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Performance-related activity in medial rostral prefrontal cortex (area 10) during low-demand tasks. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, 32, 45–58.
- Gold, B. T., & Buckner, R. L. (2002). Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron*, 35, 803–12.
- Golland, Y., Bentin, S., Gelbard, H., Benjamini, Y., Heiler, R., et al. (2007). Extrinsic and intrinsic systems in the posterior cortex of the human brain revealed during natural sensory stimulation. *Cereb. Cortex*, 17, 766–77.
- Greene, J., & Haidt, J. (2002). How (and where) does moral judgment work? *Trends Cogn. Sci.*, 6, 517–23.
- Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., & Cohen, J. D. (2001). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science*, 293, 2105–8.
- 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100, 253–8.
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J. Cogn. Neurosci.*, 16, 1484–92.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101, 4637–42.
- Güroglu, B., Haselager, G. J., van Lieshout, C. F., Takashima, A., Rijpkema, M., et al. (2008). Why are friends special? Implementing a social interaction stimulation task to probe the neural correlates of friendship. *Neuroimage*, 39, 903–910.
- 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 4259–64.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 685–94.
- Hahn, B., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2007). Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability. *Cereb. Cortex*, 17, 1664–71.
- Harrison, B. J., Yu, C. M., Pujol, J., & Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr. Res.*, 91, 82–6.
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *J. Neurosci.*, 27, 14365–74.
- Hassabis, D., & Maguire, E. A. (2007). Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 299–306.
- Haughton, V., & Biswal, B. (1998). Clinical application of basal regional cerebral blood flow fluctuation measurements by fMRI. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 454, 583–90.
- Haxby, J. V., Horowitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., & Grady, C. L. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J. Neurosci.*, 14, 6336–53.
- Heeger, D. J., & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 142–51.

- Henson, R. N., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.*, 19, 3962–72.
- Herholz, K. (1995). FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 9, 6–16.
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., et al. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multi-center FDG PET. *Neuroimage*, 17, 302–16.
- Horowitz, S. G., Fukunaga, M., de Zwart, J. A., van Gelderen, P., Fulton, S. C., et al. (2007). Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*
- Hunter, M. D., Eickhoff, S. B., Miller, T. W., Farrow, T. F., Wilkinson, I. D., & Woodruff, P. W. (2006). Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 103, 189–94.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., & Damasio, A. R. (1990). Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology*, 40, 1721–30.
- Iacoboni, M. (2006). Failure to deactivate in autism: the co-constitution of self and other. *Trends Cogn. Sci.*, 10, 431–3.
- Ingvar, D. H. (1974). Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. *Alfred Benzon Symposium VIII*. Copenhagen.
- Ingvar, D. H. (1979). "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness: on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol. Scand.*, 60, 12–25.
- Ingvar, D. H. (1985). "Memory of the future": an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum. Neurobiol.*, 4, 127–36.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company.
- Johnson, A., & Redish, A. D. (2007). Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *J. Neurosci.*, 27, 12176–89.
- Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T. (1994). Fields in human motor areas involved in preparation for reaching, actual reaching, and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *J. Neurosci.*, 14, 3462–74.
- Kelley, W. M., Macrae, C. N., Wyland, C. L., Caglar, S., Inati, S., & Heatherton, T. F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *J. Cogn. Neurosci.*, 14, 785–94.
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage*, 39, 1877–85.
- Kennedy, D. P., Redcay, E., & Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 8275–80.
- Kety, S. S., & Schmidt, C. F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.*, 27, 476–83.
- Kirchhoff, B. A., Schapiro, M. L., & Buckner, R. L. (2005). Orthographic distinctiveness and semantic elaboration provide separate contributions to memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 17, 1841–54.
- Klinger, E. (1971). *Structure and Functions of Fantasy*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., et al. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306–19.
- Kobayashi, Y., & Amaral, D. G. (2000). Macaque monkey retrosplenial cortex: I. three-dimensional and cytoarchitectonic organization. *J. Comp. Neurol.*, 426, 339–65.
- Kobayashi, Y., & Amaral, D. G. (2003). Macaque monkey retrosplenial cortex: II. cortical afferents. *J. Comp. Neurol.*, 466, 48–79.
- Kobayashi, Y., & Amaral, D. G. (2007). Macaque monkey retrosplenial cortex: III. cortical efferents. *J. Comp. Neurol.*, 502, 810–33.
- Kondo, H., Saleem, K. S., & Price, J. L. (2005). Differential connections of the perirhinal and parahippocampal cortex with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 493, 479–509.
- Kumar, A., Schapiro, M. B., Grady, C., Haxby, J. V., Wagner, E., et al. (1991). High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 4, 35–46.
- Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10, 205–10.
- Lavenex, P., Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (2002). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: projections to the neocortex. *J. Comp. Neurol.*, 447, 394–420.
- Leichnetz, G. R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat. Rec.*, 263, 215–36.
- Li, C.-S. R., Yan, P., Bergquist, K. L., & Sinha, R. (2007). Greater activation of the "default" brain regions predicts stop signal errors. *NeuroImage*, 38, 640–8.
- Li, Y., Nowotny, P., Holmans, P., Smemo, S., & Kauwe, J. S., et al. (2004). Association of late-onset Alzheimer's disease with genetic variation in multiple members of the GAPD gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101, 15688–93.
- Liddle, P. F. (1987). Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol. Med.*, 17, 49–57.
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., et al. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100, 14504–9.
- Lustig, C., & Buckner, R. L. (2004). Preserved neural correlates of priming in old age and dementia. *Neuron*, 42, 865–75.
- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of

the human brain. *Trends Neurosci*, 22, 310–6.

Maguire, E. A. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 356, 1441–51.

Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315, 393–5.

Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430, 631–9.

Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., et al. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.*, 54, 287–98.

McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G. Y., et al. (2005). Mapping the brain in autism: a voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128, 268–76.

McGuire, P. K., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1996). Brain activity during stimulus independent thought. *Neuroreport*, 7, 2095–9.

McKiernan, K. A., D'Angelo, B. R., Kaufman, J. N., & Binder, J. R. (2006). Interrupting the "stream of consciousness": an fMRI investigation. *Neuroimage*, 29, 1185–91.

McKiernan, K. A., Kaufman, J. N., Kucera-Thompson, J., & Binder, J. R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J. Cogn. Neurosci.*, 15, 394–408.

Mesulam, M. M. (2000a). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. New York: Oxford University Press.

Mesulam, M. M. (2000b). A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 924, 42–52.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 42, 85–94.

Mintun, M. A., Sacco, D., Snyder, A. Z., Couture, L., Powers, W. J., Hornbeck, R., et al. (2006a). Distribution of glycolysis in the resting healthy human brain correlates with distribution of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 707.6.

Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., et al. (2006b). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446–52.

Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron*, 50, 655–63.

Moll, J., Zahn, R., de Oliveira-Souza, R., Krueger, F., & Grafman, J. (2005). Opinion: the neural basis of human moral cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 799–809.

Morcom, A. M., & Fletcher, P. C. (2007). Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest. *Neuroimage*, 37, 1073–82.

Morris, R., Petrides, M., & Pandya, D. N. (1999). Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the

rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Eur. J. Neurosci.*, 11, 2506–18.

Morris, R., Paxinos, G., & Petrides, M. (2000). Architectonic analysis of the human retrosplenial cortex. *J. Comp. Neurol.*, 421, 14–28.

Mundy, P. (2003). The neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 44, 793–809.

Nir, Y., Hasson, U., Levy, I., Yeshurun, Y., & Malach, R. (2006). Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *Neuroimage*, 30, 1313–24.

Nyberg, L., Habib, R., McIntosh, A. R., & Tulving, E. (2000). Re-activation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 11120–4.

Ochsner, K. N., Knierim, K., Ludlow, D. H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., et al. (2004). Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J. Cogn. Neurosci.*, 16, 1746–72.

Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., et al. (2003). Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage*, 19, 1369–80.

Öngür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex*, 10, 206–19.

Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.*, 460, 425–49.

Orban, G. A., Claeys, K., Nelissen, K., Smans, R., Sunaert, S., et al. (2006). Mapping the parietal cortex of human and non-human primates. *Neuropsychologia*, 44, 2647–67.

Otten, L. J., & Rugg, M. D. (2001). When more means less: neural activity related to unsuccessful memory encoding. *Curr. Biol.*, 11, 1528–30.

Partiot, A., Grafman, J., Sadato, N., Wachs, J., & Hallett, M. (1995). Brain activation during the generation of non-emotional and emotional plans. *Neuroreport*, 6, 1397–400.

Parvizi, J., Van Hoesen, G. W., Buckwalter, J., & Damasio, A. (2006). Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 1563–8.

Petrides, M., & Pandya, D. N. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In F. Boller, & H. Spinnler (Eds.) *Handbook of Neuropsychology* (pp. 17–58). Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu. Rev. Psychol.*, 57, 27–53.

Price, J. L. (2007). Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral

- structures, and other cortical regions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1121, 54–71.
- Raichle, M. E. (1987). Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In V. Mountcastle, & F. Plum (Eds.) *Handbook of Physiology, The Nervous System. V. Higher Functions of the Brain, Part 2* Bethesda: American Psychological Society.
- Raichle, M. E. (2006). The brain's dark energy. *Science*, 314, 1249–50.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., et al. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 676–82.
- Raichle, M. E., & Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 449–76.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37, 1083–1090.
- Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5, 184–94.
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., et al. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.*, 334, 752–8.
- Rilling, J. K., Sanfey, A. G., Aronson, J. A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *Neuroimage*, 22, 1694–703.
- Rilling, J. K., Barks, S. K., Parr, L. A., Preuss, T. M., Faber, T. L., et al. (2007). A comparison of resting-state brain activity in humans and chimpanzees. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104, 17146–51.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 26, 231–9.
- Saper, C. B., Wainer, B. H., & German, D. C. (1987). Axonal and transneuronal transport in the transmission of neurological disease: Potential role of system degenerations, including Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 23, 389–98.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19, 1835–42.
- Saxe, R., Carey, S., & Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 87–124.
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol. Sci.*, 17, 692–9.
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99, 4703–7.
- Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2007). The cognitive neuroscience of constructive memory: remembering the past and imagining the future. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 362, 773–86.
- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 657–61.
- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2008). Episodic simulation of future events: concepts, data, and applications. In *The Year in Cognitive Neuroscience 2008*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1124, 39–60.
- Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S. B., Amunts, K., Schleicher, A., et al. (2007). Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb. Cortex*.
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., et al. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.*, 24, 6392–401.
- Selkoe, D. J. (2006). The ups and downs of Abeta. *Nat. Med.*, 12, 758–9.
- Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., & Van Hoesen, G. W. (2001). Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 114, 224–41.
- Shannon, B. J. (2006). Functional anatomic studies of memory retrieval and the default mode. Washington University in St. Louis, St. Louis. 184 pp.
- Shannon, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Buckner, R. L. (2006). Spontaneous correlations and the default network: effects of task performance. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 119.5.
- Shapiro, M. L., Kennedy, P. J., & Ferbinteanu, J. (2006). Representing episodes in the mammalian brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 16, 701–9.
- Sharot, T., Riccardi, A. M., Raio, C. M., & Phelps, E. A. (2007). Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*, 450, 102–5.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., et al. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II: decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.*, 9, 648–63.
- Simon, O., Mangin, J. F., Cohen, L., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron*, 33, 475–87.
- Singer, J. L., & Antrobus, J. S. (1963). A factor-analytic study of daydreaming and conceptually-related cognitive and personality variables. *Perceptual and Motor Skills*, 17, 187–209.
- Singer, J. L., & Schonbar, R. A. (1961). Correlates of daydreaming: a dimension of self-awareness. *Journal of Consulting Psychology*, 25, 1–6.
- Singer, J. L. (1966). *Daydreaming: An Introduction to the Experimental Study of Inner Experience*. New York: Random House, Inc.
- Singer, J. L. (1974). Daydreaming and the stream of thought. *American Scientist*, 62, 417–25.
- Singer, J. L., & Antrobus, J. S. (1972). Daydreaming,

- imaginal processes, and personality: a normative study. In P. W. Sheehan (Ed.) *The Function and Nature of Imagery* (pp. 175–202). New York: Academic Press, Inc.
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychol. Bull.*, 132, 946–58.
- Sokoloff, L., Mangold, R., Wechsler, R. L., Kenney, C., & Kety, S. S. (1955). The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J. Clin. Invest.*, 34, 1101–8.
- Sorg, C., Reidl, V., Muhläu, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., et al. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104, 18760–5.
- Suzuki, W. A., & Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J. Comp. Neurol.*, 350, 497–533.
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2189–208.
- Szpunar, K. K., Watson, J. M., & McDermott, K. B. (2007). Neural substrates of envisioning the future. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104, 642–7.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme.
- Teasdale, J. D., Dritschel, B. H., Taylor, M. J., Proctor, L., Lloyd, C. A., et al. (1995). Stimulus-independent thought depends on central executive resources. *Mem. Cognit.*, 23, 551–9.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., et al. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 23, 994–1005.
- Tian, L., Jiang, T., Liu, Y., Yu, C., Wang, K., et al. (2007). The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices. *Neuroimage*, 36, 684–90.
- Tsodyks, M., Kenet, T., Grinvald, A., & Arieli, A. (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*, 286, 1943–6.
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autoevidence: Uniquely human? In H. Terrace, & J. Metcalfe (Eds.) *The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness* (pp. 3–56). New York: Oxford University Press.
- Van Essen, D. C. (2005). A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage*, 28, 635–62.
- Van Essen, D. C., & Dieker, D. L. (2007). Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex. *Neuron*, 56, 209–25.
- Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., et al. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.*, 96, 3517–31.
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., et al. (2007a). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 447, 83–6.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007b). Evidence for three distinct, bilateral frontoparietal associative brain systems revealed by spontaneous fMRI correlations. *Soc. Neurosci. Abstr.*
- Vogeley, K., May, M., Ritzl, A., Falkai, P., Zilles, K., & Fink, G. R. (2004). Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. *J. Cogn. Neurosci.*, 16, 817–27.
- Vogt, B. A., Vogt, L. J., Perl, D. P., & Hof, P. R. (2001). Cytology of human caudomedial cingulate, retrosplenial, and caudal parahippocampal cortices. *J. Comp. Neurol.*, 438, 353–76.
- Vogt, B. A., & Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog. Brain Res.*, 150, 205–17.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J., & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J. Comp. Neurol.*, 359, 490–506.
- Vogt, B. A., Vogt, L., & Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*, 29, 452–66.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I., & Buckner, R. L. (2005). Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn. Sci.*, 9, 445–53.
- Waiter, G. D., Williams, J. H., Murray, A. D., Gilchrist, A., Perrett, D. I., & Whiten, A. (2004). A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage*, 22, 619–25.
- Walsh, D. M., & Selkoe, D. J. (2004). Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*, 44, 181–93.
- Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., et al. (2006). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 28, 967–78.
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat. Neurosci.*, 9, 971–8.
- Wheeler, M. E., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 11125–9.
- Wheeler, M. E., & Buckner, R. L. (2004). Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage*, 21, 1337–49.
- Williamson, P. (2007). Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia? *Schizophr. Bull.*, 33, 994–1003.
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, 103–28.
- Wise, R. G., Ide, K., Poulin, M. J., & Tracey, I. (2004). Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal.

Neuroimage, 21, 1652–64.

Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J. Neurosci.*, 25, 3002–8.

Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., et al. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr. Res.*, 97, 194–205.