

Un modo de funcionamiento cerebral por defecto

Marcus E. Raichle*†, Ann Mary MacLeod*, Abraham Z. Snyder*, William J. Powers‡, Debra A. Gusnard*§, and Gordon L. Shulman‡

*Mallinckrodt Institute of Radiology and Departments of †Neurology and §Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110
Esta contribución forma parte de la serie especial de Artículos Inaugurales de los miembros de la Academia Nacional de Ciencias elegidos el 30 de abril de 1996.

Contribución de Marcus E. Raichle, 26 de octubre de 2000

Un estado de referencia o de control es fundamental para la comprensión de la mayoría de los sistemas complejos. Definir un estado de referencia en el cerebro humano, posiblemente nuestro sistema más complejo, plantea un reto especial. Muchos sospechan que si se deja sin restricciones, su actividad variará de forma impredecible. A pesar de esta predicción, identificamos un estado de referencia del cerebro humano adulto normal en términos de la fracción de extracción de oxígeno cerebral o FEO. La FEO se define como la relación entre el oxígeno utilizado por el cerebro y el oxígeno suministrado por la sangre que fluye, y es notablemente uniforme en el estado despierto y de reposo (por ejemplo, tumbado tranquilamente con los ojos cerrados). Las desviaciones locales de la FEO representan la base fisiológica de las señales de cambios en la actividad neuronal obtenidas con la IRM funcional durante una amplia variedad de comportamientos humanos. Utilizamos mediciones metabólicas y circulatorias cuantitativas de la tomografía de emisión de positrones para obtener la FEO regionalmente en todo el cerebro. Las áreas de activación brillaron por su ausencia. Todas las desviaciones significativas de la FEO media del hemisferio eran aumentos, que significaban desactivaciones, y residían casi exclusivamente en el sistema visual. Definir el estado de línea base de un área de esta manera da sentido a un grupo de áreas que muestran sistemáticamente disminuciones con respecto a esta línea base, durante una amplia variedad de conductas dirigidas a objetivos, monitorizadas con tomografía de emisión de positrones y resonancia magnética funcional. Estas disminuciones sugieren la existencia de un modo por defecto organizado y de base de la función cerebral que se suspende durante comportamientos específicos dirigidos a un objetivo.

Los estudios de imágenes cerebrales funcionales en sujetos humanos normales con tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (fMRI) han revelado sistemáticamente los aumentos esperados inducidos por la tarea en la actividad cerebral regional durante las conductas dirigidas a un objetivo (para una breve revisión, véanse las refs. 1 y 2). Estos cambios se detectan cuando se realizan comparaciones entre un estado de tarea, diseñado para imponer demandas al cerebro, y un estado de control, con un conjunto de demandas que son exclusivamente diferentes de las del estado de tarea.

Los investigadores también han encontrado con frecuencia disminuciones inducidas por la tarea en la actividad cerebral regional, incluso cuando el estado de control

consiste en estar tumbado tranquilamente con los ojos cerrados o ver pasivamente un estímulo. Mientras que se ha demostrado que los aumentos corticales de la actividad son específicos de la tarea y, por tanto, varían en su localización dependiendo de las exigencias de la misma, muchas disminuciones (Fig. 1) parecen ser en gran medida independientes de la tarea, variando poco en su localización a través de una amplia gama de tareas (3). Esta consistencia con la que ciertas áreas del cerebro participan en estas disminuciones nos hizo preguntarnos si podría haber un modo organizado de función cerebral que esté presente como línea de base o estado por defecto y que se suspenda durante conductas específicas dirigidas a un objetivo.

La cuestión principal que se aborda en este trabajo es si estas disminuciones inexplicables surgen simplemente de aumentos no reconocidos (es decir, activación en la jerga de las imágenes cerebrales funcionales) presentes sólo en el "estado de control". Por tanto, según este argumento, cualquier estado de control, por muy cuidadosamente que se seleccione, no es más que otro estado de tarea con sus propias áreas de activación únicas. Por desgracia, en la mayoría de los casos no hay suficiente información sobre el estado de control para juzgar si la disminución observada surgió de esta manera.

Creemos que el progreso conceptual se ha resentido debido a nuestra incapacidad para excluir explicaciones del tipo anterior para las disminuciones regionales de la actividad cerebral y, de forma más general, para comprender si un nivel específico de actividad en una zona determinada del cerebro puede considerarse su línea de base. En el centro del problema está la falta de características acordadas que definan un estado de referencia. En respuesta a este dilema, comenzamos con una definición cuantitativa, generalmente aceptada, de la activación cerebral (véase el apartado de Antecedentes). A partir de esta definición, especificamos los criterios para un estado de referencia (es decir, la ausencia de activación según esta definición). Al hacerlo, pudimos determinar que las áreas que mostraban sistemáticamente una disminución de la actividad durante conductas específicas dirigidas a un objetivo (3) lo hacían a partir de este estado de referencia. Creemos que estos

Abreviaturas: FEO, fracción de extracción de oxígeno; fMRI, resonancia magnética funcional; PET, tomografía de emisión de positrones; FSC, flujo sanguíneo cerebral; TMCO₂, tasa metabólica cerebral para el oxígeno; CPM, corteza prefrontal medial.

†A quien deben dirigirse las solicitudes de reimpresión es a Washington University School of Medicine, 4525 Scott Avenue, Room 2116, St. Louis, MO 63110. Correo electrónico: marc@npg.wustl.edu.

resultados son coherentes con nuestra idea de un estado de referencia o por defecto del cerebro, cuyas funciones son reveladas por aquellas áreas cuya actividad se suspende durante muchas actividades transitorias, que exigen atención y están dirigidas a un objetivo.

Contexto

Aunque el cerebro humano sólo representa un 2% del peso corporal, consume casi el 20% del oxígeno que extraemos del aire que respiramos. Esta dependencia del cerebro del oxígeno se pone de manifiesto por el hecho de que un fallo en el suministro de oxígeno al cerebro, normalmente resultado de una parada del corazón, provoca la inconsciencia en cuestión de segundos. Un examen de la relación entre el suministro de oxígeno al cerebro y el flujo sanguíneo regional dentro del cerebro (Fig. 2) pone de manifiesto la naturaleza de esta dependencia.

La señal utilizada por la PET para cartografiar los cambios de la actividad neuronal en el cerebro humano se basa en los cambios locales del flujo sanguíneo (1). El aumento de la actividad neuronal en una región local del cerebro aumenta el flujo sanguíneo en esa región. Los científicos conocen esta sólida relación desde hace más de 100 años, a través de repetidas demostraciones en animales de laboratorio y humanos (1). Se pensó que reflejaba las necesidades cambiantes de oxígeno del cerebro durante la actividad mental cambiante.

Sorprendentemente, más recientemente se ha apreciado que estos cambios en el flujo sanguíneo van acompañados de cambios menores en el consumo de oxígeno (4). Esto conduce a una disminución de la cantidad de oxígeno extraído de la sangre cuando el flujo sanguíneo aumenta y a un aumento de la cantidad de oxígeno extraído cuando el flujo sanguíneo disminuye. Así, los cambios en el flujo

sanguíneo que acompañan a los cambios locales en la actividad cerebral se asocian a cambios significativamente menores en la cantidad de oxígeno utilizada por el cerebro (1). Como resultado de estas relaciones, el contenido local de oxígeno en sangre es paralelo al cambio en la actividad cerebral, porque la cantidad de oxígeno suministrada cambia más que la demanda (Fig. 3). En la actualidad no entendemos del todo por qué la relación entre el suministro de oxígeno y el consumo de oxígeno cambia durante los cambios de actividad cerebral (véase la ref. 1 para una revisión), pero este fenómeno ha tenido un gran valor práctico para nuestra capacidad de ver los cambios en la actividad cerebral con la RMNf.

Dado que la intensidad de la señal de la RMNf es sensible a la cantidad de oxígeno transportada por la hemoglobina (5-7), este cambio en el contenido de oxígeno en sangre en el lugar de mayor actividad cerebral puede detectarse con la RMNf. Este fenómeno es la base de la RMf (8, 9) y suele denominarse señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD), siguiendo a Ogawa y sus colegas (6).

La relación entre el suministro de oxígeno y su utilización puede medirse cuantitativamente en el cerebro humano con la TEP como la fracción de oxígeno disponible (es decir, la concentración de oxígeno arterial) utilizada por el cerebro. Esta medida se suele denominar fracción de extracción de oxígeno (FEO) (10-12). Los investigadores interesados en el flujo sanguíneo y las relaciones metabólicas en el cerebro han llegado a apreciar la uniformidad espacial de la FEO medida en estado de reposo (por ejemplo, tumbado tranquilamente en un escáner con los ojos cerrados pero despierto; véase la Fig. 4). Esta uniformidad espacial existe a pesar de la considerable variación en el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo en reposo dentro de la materia gris y de una diferencia de casi 4 veces entre la materia gris y la blanca tanto en el consumo de oxígeno

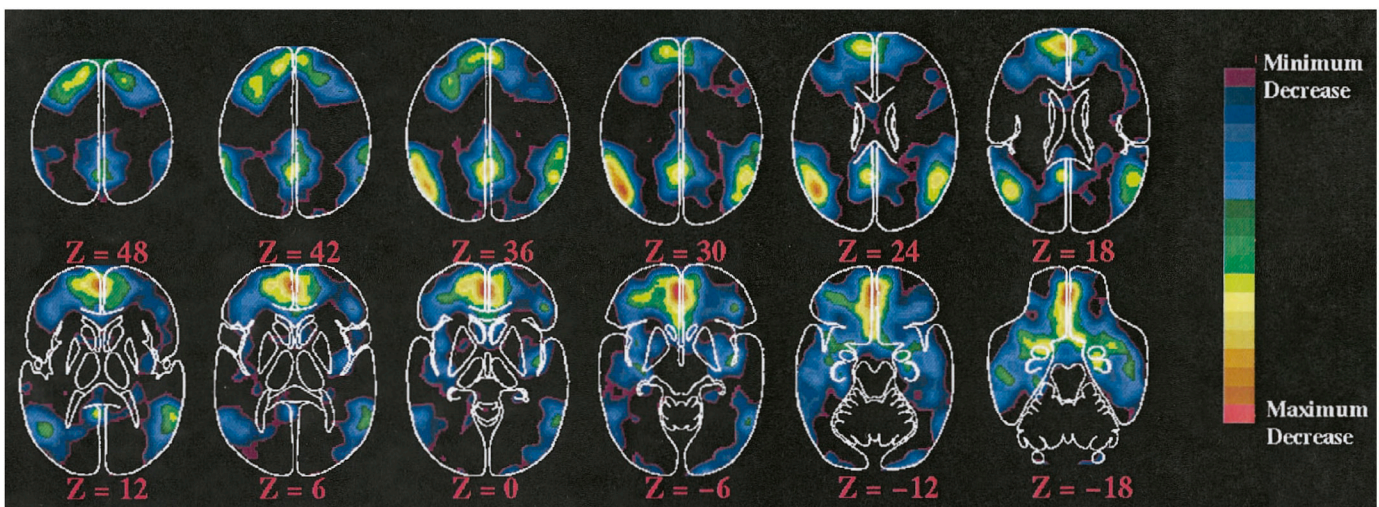


Fig. 1. Regiones del cerebro en las que se observa regularmente una disminución de la actividad durante las tareas cognitivas que exigen atención. Estos datos representan un metaanálisis de nueve estudios de imágenes cerebrales funcionales realizados con PET y analizados por Shulman y sus colegas (49). En cada uno de los estudios incluidos, los sujetos procesaban una determinada imagen visual en el estado de tarea y la veían pasivamente en el estado de control. Ciento treinta y dos individuos contribuyeron a los datos de estas imágenes. Estas disminuciones parecen ser en gran medida independientes de la tarea. Las imágenes están orientadas con la parte anterior en la parte superior y el lado izquierdo a la izquierda del lector. Los números debajo de cada imagen representan los milímetros por encima o por debajo de un plano transversal que pasa por las comisuras anterior y posterior (26).

como en el flujo sanguíneo (Figs. 2 y 4). Esta relación sólo se altera en el cerebro normal cuando las áreas cambian brevemente su actividad durante comportamientos específicos (4, 13).

Hasta ahora no se ha tenido en cuenta la uniformidad de la FEO en reposo para definir un estado de referencia del cerebro humano. Aquí nos proponemos específicamente hacerlo. Se ha elegido la FEO media del cerebro como nivel de actividad de referencia por su uniformidad general en el estado de reposo con los ojos cerrados. Esta uniformidad sugiere que se ha alcanzado un equilibrio entre los requisitos metabólicos locales necesarios para mantener un nivel modal de actividad neuronal a largo plazo y el nivel de flujo sanguíneo en esa región. Proponemos que este estado de equilibrio define un nivel de referencia de la actividad neuronal local. En consecuencia, las zonas con una FEO reducida en relación con la media cerebral se definen como activadas (es decir, la actividad neuronal aumenta por encima del nivel de referencia). Las zonas que no difieren de la media cerebral de la FEO se consideran en la línea de base. En este esquema, los aumentos de la FEO

respecto a la media cerebral definen entonces las zonas de desactivación (es decir, la actividad neuronal disminuye por debajo del nivel de referencia).

Teniendo en cuenta estas definiciones (Fig. 3), utilizamos las mediciones cuantitativas de la FEO obtenidas con PET para examinar las áreas cerebrales en las que se ha observado regularmente una reducción del flujo sanguíneo y de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre durante las conductas dirigidas a un objetivo (3). Nuestra razón para elegir estas regiones era probar la hipótesis de que tales disminuciones se producen en relación con un estado de referencia de la actividad cerebral (definido aquí como el reposo tranquilo pero despierto con los ojos cerrados). En otras palabras, las disminuciones de la actividad cerebral no tienen por qué ser aumentos simplemente mirados desde el lado opuesto de la ecuación. Más bien, son disminuciones a partir de una verdadera línea de base o punto de referencia cero. Si esta hipótesis es correcta, las regiones elegidas deberían mostrar una FEO similar al del resto del cerebro en este estado de referencia. Se midió la FEO en estas zonas en dos grupos independientes de 19

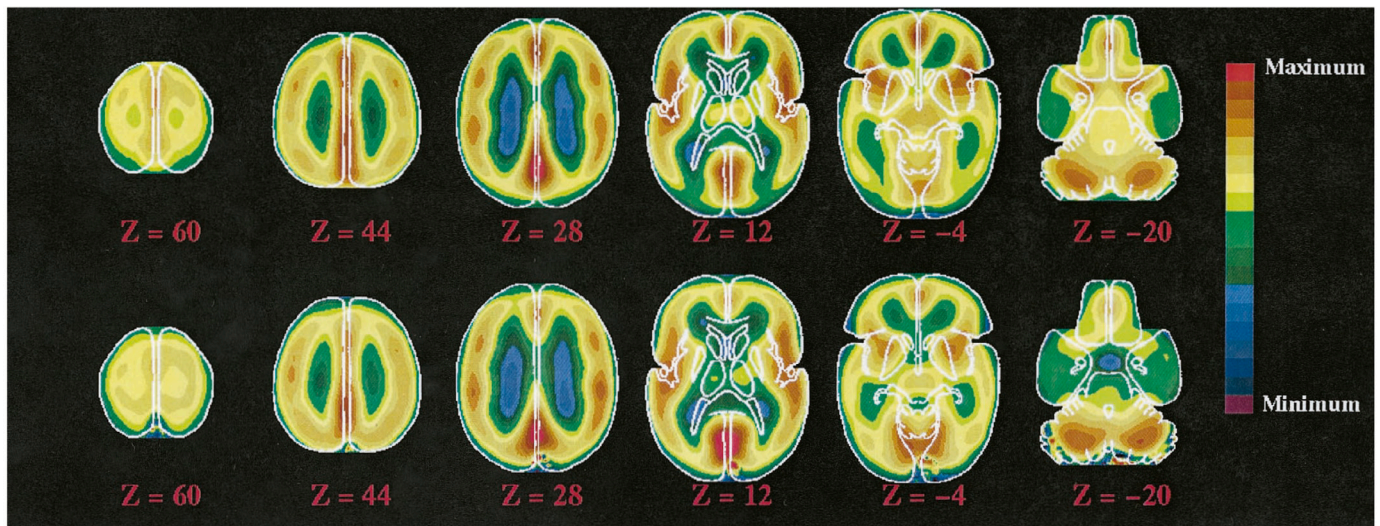
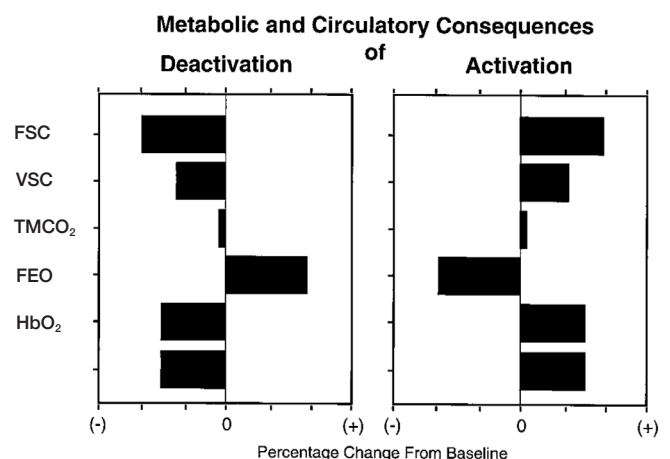


Fig. 2. Mapas cuantitativos del flujo sanguíneo (Superior) y del consumo de oxígeno (Inferior) en los sujetos del grupo I mientras descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados. Los valores medios cuantitativos de los hemisferios para estas imágenes se presentan en la Tabla 1. Obsérvese la gran variación del flujo sanguíneo y del consumo de oxígeno en las distintas regiones del cerebro. Estos varían más ampliamente entre la materia gris y la blanca. A pesar de esta variación, el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno están estrechamente relacionados, como también se refleja en la imagen de la fracción de extracción de oxígeno (es decir, la relación entre el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo; véase la Fig. 4).

Fig. 3. Representación esquemática de las relaciones metabólicas y circulatorias que se producen en zonas del cerebro con aumentos (activación) o disminuciones (desactivación) transitorias del nivel de actividad neuronal a partir de un estado de referencia o de equilibrio. Los aumentos típicos (Derecha) se caracterizan por el aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del volumen sanguíneo cerebral (VSC), con cambios mucho menores en la tasa metabólica cerebral para el oxígeno (TMCO₂). Como resultado, se produce una caída de la fracción de extracción de oxígeno (FEO) y un aumento de la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina que sale del cerebro (HbO₂). Este último cambio es el responsable de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) que se utiliza en las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Las disminuciones respecto a la línea de base (izquierda) se caracterizan por ser el patrón de cambio opuesto.



adultos normales que descansaban en silencio con los ojos cerrados. A continuación, estos resultados se extrapolaron a un control más complejo o estado de referencia (fijación visual pasiva) en un tercer grupo de 11 adultos normales.

Métodos

Sujetos. Para este análisis se utilizaron los datos de tres grupos de sujetos. Los dos primeros grupos habían servido como sujetos de control en estudios publicados anteriormente por este laboratorio (3, 14, 15). El tercer grupo se extrajo de datos no publicados anteriormente. Todos los sujetos fueron reclutados en la comunidad de la Universidad de Washington. Ninguno tenía antecedentes de enfermedad neurológica o psiquiátrica. El Comité de Estudios Humanos y el Comité de Investigación de Medicamentos Radiactivos de la Universidad de Washington aprobaron todos los estudios. Se obtuvo el consentimiento informado de acuerdo con sus directrices.

El grupo I estaba formado por 19 sujetos (ocho mujeres) en los que se midieron el FSC cuantitativo, la VSC, la FEO y la TMCO2 mientras los sujetos descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados en un escáner PET Siemens modelo 961 (véase más adelante). Sus edades oscilaban entre los 19 y los 77 años, con una edad media de 43 años. Diecisiete eran diestros. Se describen con más detalle en otro lugar (15).

El grupo II estaba formado por 19 sujetos (10 mujeres) en los que se midió el FSC cuantitativo, la VSC, la FEO y la TMCO2 mientras los sujetos descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados en el escáner PET VI (véase más adelante). Sus edades oscilaban entre los 19 y los 84 años, con una edad media de 42 años. Catorce eran diestros. Se describen con más detalle en otro lugar (14).

El grupo III (no publicado anteriormente) estaba formado por 11 sujetos (cinco mujeres) en los que se midió el FSC cualitativo mientras los sujetos descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados y de nuevo mientras miraban pasivamente una cruz de fijación visual en el centro de un monitor de televisión. Se obtuvieron cinco de estas mediciones emparejadas. Sus edades oscilaban entre los 19 y los 40 años, con una edad media de 27 años. Ocho sujetos eran diestros. No hay constancia de la lateralidad de los otros tres. Los datos del grupo III también se obtuvieron con el escáner PET VI (véase más adelante).

Métodos de obtención de imágenes. Los sujetos del grupo I fueron escaneados con un escáner Siemens modelo 961 (Siemens Medical Systems, Hoffman Estates, IL) (16, 17). Las imágenes se reconstruyeron utilizando la retroproyección filtrada y la corrección de la dispersión con un filtro de rampa a la frecuencia de Nyquist. A continuación, todas las imágenes se filtraron con un filtro gaussiano tridimensional hasta alcanzar una resolución uniforme de 16 mm de anchura máxima a la mitad.

En los sujetos de los grupos II y III, los estudios se realizaron en el escáner PET VI (18, 19). El sistema PET VI se utilizó en el modo de baja resolución. Las imágenes se filtraron con un filtro gaussiano tridimensional hasta alcanzar una resolución uniforme de 17 mm de anchura máxima.

Se midieron la FEO regional cuantitativo, la FSC y la TMCO2 mediante una combinación de radiofármacos marcados con O15, tal como se ha descrito (11, 12, 20 -22). Se midió la FSC cualitativo en los sujetos del grupo III. En este caso se utilizaron imágenes de H215O consistentes en recuentos de PET normalizados para crear mapas de la distribución del flujo sanguíneo en el cerebro (21, 23, 24).

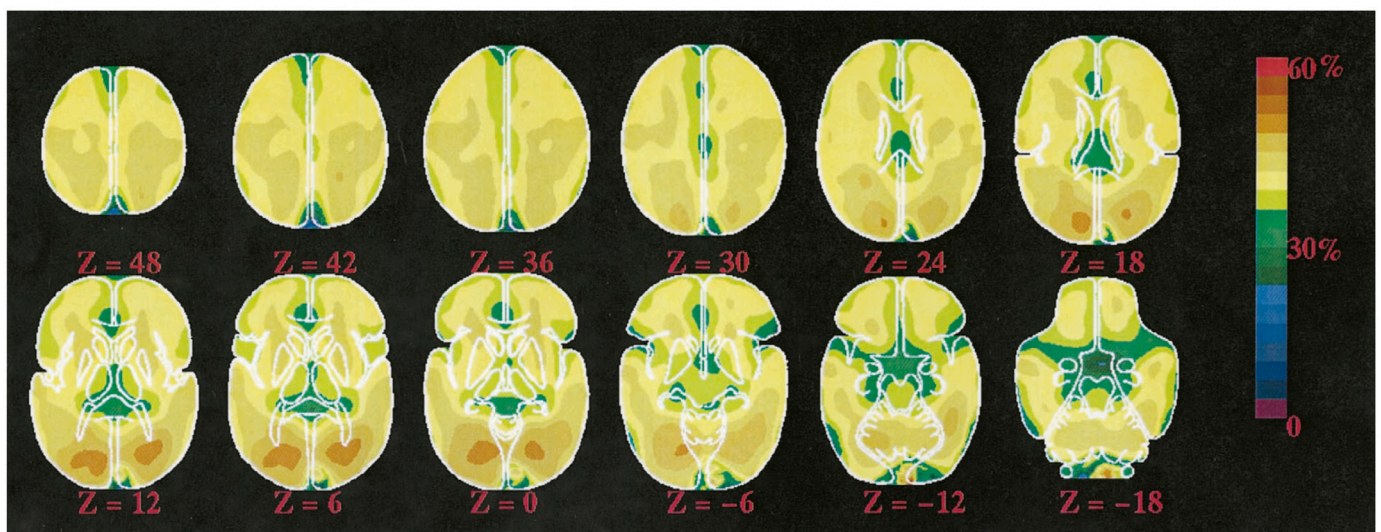


Fig. 4. Mapas de la fracción de oxígeno extraída por el cerebro de la sangre arterial (fracción de extracción de oxígeno o FEO expresada como porcentaje del oxígeno disponible suministrado al cerebro). Los datos proceden de 19 adultos normales (grupo I, Tabla 1) en reposo tranquilo pero despiertos con los ojos cerrados. Los datos se obtuvieron con PET. A pesar de una diferencia de casi 4 veces en el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno entre la materia gris y la blanca, el FEO es relativamente uniforme, lo que subraya la estrecha correspondencia entre el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno en el cerebro despierto y en reposo. Pueden observarse zonas de aumento del FEO en las regiones occipitales de forma bilateral (véase el texto para la discusión).

Tabla 1. Datos obtenidos de los sujetos del grupo I mientras descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados

	Area	x	y	z	FEO	P	FSC	P	TMCO ₂	P
A	M 31/7	-5	-49	40	1.010	0.62	1.374*	<0.0001	1.397*	<0.0001
B	L 40	-53	-39	42	0.901	0.07	0.735*	<0.0001	0.695*	<0.0001
C	L 39/19	-45	-67	36	0.987	0.66	0.813*	0.0008	0.805*	0.0003
D	R 40	45	-57	34	0.978	0.26	1.002	0.96	0.998	0.97
E	L lateral 8	-27	27	40	0.981	0.52	0.991	0.74	0.986	0.74
F	L 8/9	-11	41	42	0.902	0.04	0.874	0.006	0.803*	0.001
G	R 8/9	5	49	36	0.887	0.004	0.893	0.01	0.813*	0.001
H	L 9	-15	55	26	0.943	0.35	0.813*	0.0001	0.785*	0.002
I	L 10	-19	57	8	0.971	0.06	0.940	0.01	0.927	0.01
J	M 10	-1	47	-4	0.933	0.01	1.284*	<0.0001	1.203*	<0.0001
K	L 10/47	-33	45	-6	0.930	0.25	0.920	0.03	0.879	0.04
L	M 32	3	31	-10	0.946	0.20	1.111	0.005	1.058	0.26
M	L 20	-49	-19	-18	0.972	0.46	0.821*	<0.0001	0.814*	0.0002

Los valores de FEO, FSC y TMCO₂ se expresan en forma de ratios locales/globales (ver Métodos). Para los 19 sujetos del grupo I, los valores globales de FEO y FSC (\pm DE) fueron de $0,40 \pm 0,09$ (adimensional) y 46 ± 8 ml/(min X 100 g), respectivamente. El contenido medio de oxígeno arterial para este grupo fue de $16,6 \pm 0,16$ ml/ml. A partir de estos datos se crearon imágenes cuantitativas de la TMCO₂ que arrojaron un valor medio del hemisferio cerebral de $2,94 \pm 0,41$ ml/(min X 100 g) o $1,31 \pm 0,18$ μ mol/(min X g). Los asteriscos denotan valores que difieren significativamente de la media global tras la corrección por comparaciones múltiples.

Tabla 2. Datos obtenidos de los sujetos del grupo II mientras descansaban tranquilamente pero despiertos con los ojos cerrados

	Area	x	y	z	FEO	P	FSC	P	TMCO ₂	P
A	M 31/7	-5	-49	40	1.035	0.62	1.278*	<0.0001	1.345*	<0.0001
B	L 40	-53	-39	42	0.903	0.04	0.804	0.0042	0.756*	0.003
C	L 39/19	-45	-67	36	0.997	0.94	0.805*	<0.0001	0.820*	0.0004
D	R 40	45	-57	34	0.994	0.77	0.941	0.04	0.957	0.11
E	L lateral 8	-27	27	40	1.001	0.93	0.964	0.05	0.996	0.93
F	L 8/9	-11	41	42	0.707	0.04	0.893	0.03	0.756	0.02
G	R 8/9	5	49	36	0.871	0.02	0.926	0.15	0.858	0.02
H	L 9	-15	55	26	0.983	0.54	0.876*	0.0002	0.878*	0.0009
I	L 10	-19	57	8	1.042	0.06	0.967	0.02	1.012	0.61
J	M 10	-1	47	-4	0.984	0.36	1.187*	<0.0001	1.166*	<0.0001
K	L 10/47	-33	45	-6	1.037	0.12	0.913*	<0.0001	0.964	0.27
L	M 32	3	31	-10	0.984	0.54	1.080*	<0.0001	1.061	0.03
M	L 20	-49	-19	-18	0.962	0.35	0.865*	<0.0001	0.877	0.005

Los valores de FEO, FSC y TMCO₂ se expresan como cocientes locales y globales (ver Métodos). Para los 19 sujetos del grupo II, los valores globales de FEO y FSC (\pm DE) fueron de $0,30 \pm 0,09$ (adimensional) y 48 ± 10 ml/(min X 100 g), respectivamente. El contenido medio de oxígeno arterial para este grupo fue de $17,0 \pm 0,02$ ml/ml. A partir de estos datos se crearon imágenes cuantitativas de la TMCO₂ que dieron un valor medio del hemisferio cerebral de $2,17 \pm 0,41$ ml/(min X 100 g) o $0,97 \pm 0,17$ μ mol/(min X g). Los asteriscos denotan valores que difieren significativamente de la media global tras la corrección por comparaciones múltiples.

Tabla 3. Zonas con máxima desviación absoluta del FEO respecto a la media del hemisferio en los sujetos del grupo I

Área de Brodmann	x	y	z	FEO	P
11	8	33	-22	1.491	0.0007
19	-23	-79	6	1.217	<0.0001
19	29	-67	4	1.201	<0.0001
18	-29	-93	12	1.194	0.001
18	23	-79	18	1.182	0.0002
18	23	-81	10	1.181	<0.0001
37	33	-51	-8	1.138	0.0005
31	23	-47	40	1.121	<0.0001
31	17	-33	50	1.103	0.0003
19	21	-83	30	1.098	0.08

Obsérvese que todas ellas son aumentos del FEO que significan áreas de desactivación en el estado basal de reposo pero despierto con los ojos cerrados. A excepción del área 11 de Brodmann, situada en el giro recto derecho, estas áreas se agrupan en zonas visuales de las cortezas occipital y parietal. Las convenciones utilizadas son similares a las de las Tablas 1 y 2.

Regiones de interés. La ubicación de cada región de interés analizada en este estudio se obtuvo directamente de la parte derecha de la tabla 1 del estudio de Shulman y colegas (3). Estas regiones se eligieron porque predicen de forma fiable la ubicación de las áreas del cerebro humano que presentan reducciones de actividad, medidas con PET o fMRI, durante la realización de diversas tareas cognitivas (3). Sus coordenadas figuran en las Tablas 1 y 2 del presente estudio. Las regiones se denominan por el área de Brodmann que les asignaron originalmente Shulman et al. (3).

Además, se utilizó un algoritmo de centro de masa (25) para buscar en los conjuntos de datos de la FEO cualquier desviación significativa de la media del hemisferio fuera de las áreas específicas elegidas para el análisis (párrafo anterior).

Análisis de datos. Se centró una esfera de 12 mm en las coordenadas estereotáxicas de cada región de interés (véanse las Tablas 1 y 2) para las imágenes individuales de FSC, FEO y TMCO₂ de cada sujeto. Cada valor regional se

dividió por el valor global medio del sujeto para esa imagen, creando una relación local a global para esa región. Se realizó una prueba t de Student de dos colas y una muestra para determinar si esta relación difería del valor previsto de 1. El nivel de significación se ajustó para las comparaciones múltiples.

Resultados

En las Tablas 1 y 2 se presentan los valores de medición regionales y de todo el cerebro de la FSC, la FEO y la TMCO2 de los grupos I y II. Ninguna de las zonas seleccionadas para el estudio (3) presentaba una FEO significativamente diferente de la media hemisférica (comparen las Figs. 1 y 4). La correlación entre los valores regionales del FEO obtenidos independientemente en los dos grupos fue excelente ($r = 0,89$). Por lo tanto, según nuestra definición (véase Antecedentes), ninguna de estas áreas se activó en los sujetos que estaban despiertos pero que descansaban tranquilamente con los ojos cerrados (dos grupos independientes de 19 sujetos cada uno).

Para completar nuestro análisis, se buscó automáticamente en los conjuntos de datos de los grupos I y II (25) cualquier desviación de la FEO por encima o por debajo de la media del hemisferio. No se encontraron disminuciones significativas en la FEO que significaran zonas de activación. Para llegar a esta determinación tuvimos que excluir varias "áreas" que caían en zonas de alto ruido en el borde del cerebro o, en algunos casos, claramente fuera del cerebro. Sin embargo, encontramos, bilateralmente, zonas dentro de las cortezas visuales extraestriadas que mostraban una FEO significativamente mayor que la media del hemisferio. Estos cambios son fácilmente visibles en la Fig. 4, y su localización se indica en las Tablas 3 y 4. Según nuestra definición, estas áreas visuales aparentes están desactivadas cuando los sujetos están despiertos pero descansan tranquilamente con los ojos cerrados.

Aunque ninguna de las áreas seleccionadas para el estudio parece estar activada según nuestra definición, dos áreas de ambos grupos (es decir, M31/7 y M10) tienen tanto la FSC en reposo como la TMCO2 significativamente por encima de la media global (criterio: $P < 0,0038$ para ambas mediciones en ambos grupos). Asimismo, otras dos zonas de ambos grupos (es decir, L39/19 y L9) tienen tanto la FSC en reposo como el TMCO2 significativamente por debajo de la media global.

Descansar tranquilamente despierto con los ojos cerrados se utiliza con mucha menos frecuencia como estado de control en los estudios de imagen funcional que la fijación visual de una cruz en un monitor de televisión o la visualización pasiva de un estímulo. Los datos presentados en las Tablas 1 y 2, así como en las Figuras 1 y 4, no nos dicen si las áreas que muestran una reducción significativa de la actividad durante la realización de la tarea activa (3) se vuelven más activas en los estados de control de la fijación visual que cuando los ojos están cerrados. Si esto ocurriera, la reducción de la actividad observada en el estado de tarea podría reflejar simplemente la ausencia de este aumento de la actividad durante la fijación y la visión pasiva.

Tabla 4. Áreas con máxima desviación absoluta de la FEO respecto a la media del hemisferio en los sujetos del grupo II.

Área de Brodmann	x	y	z	FEO	P
18	19	-79	10	1.189	<0.0001
18	-19	-93	14	1.169	<0.0001
19	35	-75	10	1.163	<0.0001
19	-27	-79	8	1.145	0.001
17	-9	-75	6	1.123	0.003
19	21	-81	28	1.112	0.03
18	-13	-69	30	1.109	0.002
7	21	-59	32	1.107	<0.0001
19	-23	-87	28	1.104	.05
7	17	-63	46	1.073	0.02

Nótese que todas ellas son aumentos de la FEO que significan áreas de desactivación en el estado de referencia de reposo pero despierto con los ojos cerrados. Estas zonas se agrupan en áreas visuales de las cortezas occipital y parietal. Las convenciones utilizadas son similares a las de las Tablas 1 y 2.

Los datos del grupo III resolvieron esta cuestión. No se encontró ningún cambio significativo en el flujo sanguíneo de ninguna de las regiones enumeradas en las Tablas 1 y 2 cuando los sujetos pasaron del estado de ojos cerrados y despiertos pero en reposo a la visualización pasiva de una cruz de fijación en el centro de un monitor de televisión. Además, cabe señalar que las áreas del córtex visual extraestriado que muestran una desactivación en el estado de ojos cerrados (Fig. 4) aumentan su FSC cuando se abren los ojos (los detalles se publicarán por separado). Esta observación es coherente con la hipótesis de que el estado basal de estas áreas se aproxima más cuando los sujetos descansan tranquilamente con los ojos abiertos.

Discusión

Nuestro estudio representa un análisis exhaustivo de la uniformidad de la FEO en el cerebro humano normal mientras los sujetos adultos están despiertos y descansan tranquilamente con los ojos cerrados. Estos datos afirman la impresión que se tiene desde hace tiempo de una relación relativamente consistente entre el suministro de oxígeno y el consumo de oxígeno en el cerebro humano (Fig. 2). Las disminuciones evidentes de la FEO de la media del cerebro, que reflejan las zonas de activación (1), no son evidentes en nuestros datos cuando los sujetos descansan tranquilamente con los ojos cerrados o abiertos.

Las áreas de desactivación (es decir, el aumento de la FEO), principalmente en las áreas visuales extraestriadas, eran claramente evidentes en nuestros datos (Fig. 4 y Tablas 3 y 4). Es interesante señalar que estos mismos aumentos de la FEO también se observaron en algunos de los primeros trabajos de PET en humanos normales (27), aunque no se apreció su posible importancia. Su presencia sugiere que el estado de referencia de estas áreas puede estar asociado a que los ojos estén abiertos. Esta hipótesis recibe el apoyo de nuestra comparación de los ojos cerrados frente a la fijación visual pasiva, en la que observamos un aumento del flujo sanguíneo en estas zonas cuando los

sujetos abrían los ojos. Queda por hacer más trabajo, incluyendo las mediciones reales de la FEO en estas zonas en los estados de ojos abiertos y cerrados. No obstante, estos datos son coherentes con nuestra hipótesis de que el estado de referencia de estas zonas se aproxima más cuando los ojos están abiertos.

De forma más general, nuestros datos son coherentes con la hipótesis de que la FEO medio del cerebro define un nivel de referencia de la actividad neuronal. La uniformidad de la FEO en ausencia de actividades específicas dirigidas a un objetivo apoya nuestra creencia de que existe un equilibrio establecido entre los requisitos metabólicos locales necesarios para mantener un nivel modal de actividad neuronal a largo plazo y el nivel de flujo sanguíneo en una región concreta. Las desviaciones de este equilibrio producidas por cambios transitorios en este nivel modal de actividad neuronal se manifiestan como cambios en la FEO y nos proporcionan las señales que subyacen a las modernas imágenes cerebrales funcionales con fMRI.

Las áreas en las que se ha observado sistemáticamente una disminución de la actividad en una serie de paradigmas de activación cognitiva dirigida a un objetivo (Fig. 1) no muestran una reducción de la FEO (es decir, evidencia de activación) en este estado de reposo típico (Tablas 1 y 2). Aunque un resultado nulo como éste (es decir, que la FEO regional no difiere de la media del hemisferio) podría recibirse con cierta cautela, los límites de confianza relativamente estrechos del 95% para la medición de la FOD ($\pm 3\%$, basados en un análisis de los datos del grupo I) hacen muy improbable que se hayan pasado por alto reducciones significativas de la FEO, de magnitud incluso menor que los aumentos observados en el sistema visual (Fig. 4 y Tablas 3 y 4). Por lo tanto, creemos que nuestros hallazgos indican que estas disminuciones localizadas de la actividad (Figs. 1 y 5) (3) se producen como disminuciones a partir de un nivel de actividad de referencia, y no como el retorno a la línea de base de un área de activación insospechada.

La presencia de un conjunto consistente de disminuciones de la actividad dentro de un conjunto selecto de áreas cerebrales sorprendentemente independientes de las conductas dirigidas a un objetivo con las que están asociadas, nos sugiere que se están suspendiendo temporalmente funciones cerebrales específicas exclusivas del propio estado de referencia. Postulamos que las áreas que disminuyen su actividad de este modo pueden ser tónicamente activas en el estado de referencia, a diferencia de las áreas que se activan transitoriamente en apoyo de diversas actividades dirigidas a un objetivo. Para comprender las funciones exactas que desempeñan estas áreas tónicamente activas se necesitaría mucho trabajo adicional, pero nuestros conocimientos actuales sobre dos de ellas revelan algunos indicios de la dirección que podría tomar esta investigación. Se trata de las áreas de la línea media del cíngulo posterior y del precuneus, así como del córtex prefrontal medial (CPM) (véase la Fig. 5).

La respuesta de las neuronas del cíngulo posterior y del precuneus a los estímulos visuales, por ejemplo, depende crucialmente de las características físicas del estímulo (para una revisión reciente, véase la ref. 28). Los pequeños puntos de luz a los que un mono puede atender y responder no provocan respuestas neuronales en esta zona. En cambio, los estímulos grandes y de textura brillante provocan respuestas, aunque sean totalmente irrelevantes para las tareas que el animal está realizando. Estas observaciones son coherentes con el hecho de que los elementos de la corriente dorsal de la corteza visual extraestriada [el área M en el mono búho (29) y el área PO en el macaco (30)] forman parte de una red de áreas relacionadas con la representación de la periferia visual.

Los daños graves en el córtex parietal, cuando se extienden medialmente para incluir el precuneus y el cíngulo posterior, producen una afección conocida como síndrome de Balint (31), cuyo rasgo cardinal es la incapacidad de percibir el campo visual en su conjunto (es decir, una forma fija de visión de túnel que suele denominarse simul-

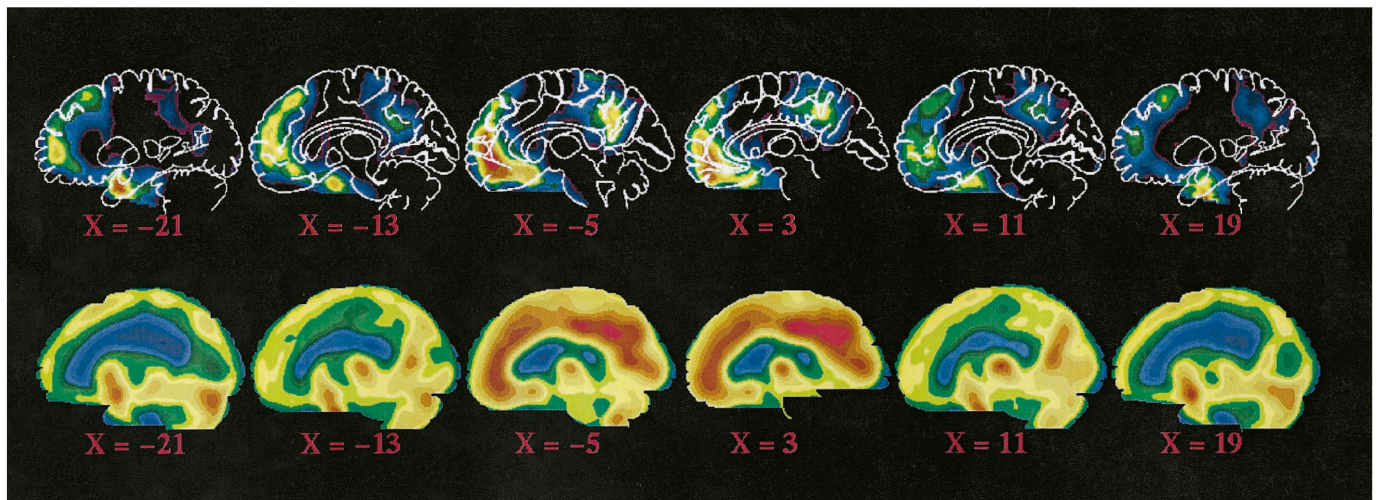


Fig. 5. Regiones del cerebro cuya actividad disminuye regularmente durante las tareas cognitivas que exigen atención, mostradas en proyección sagital (Superior) en comparación con el flujo sanguíneo del cerebro mientras el sujeto descansa tranquilamente pero está despierto con los ojos cerrados (Inferior). Los datos de la fila superior son los mismos que los mostrados en la Fig. 1, excepto en la proyección sagital, para resaltar los cambios a lo largo de la línea media de los hemisferios. Los datos de la fila inferior representan el flujo sanguíneo del cerebro y son los mismos que se muestran en proyección horizontal en la fila superior de la Fig. 2. Los números debajo de las imágenes se refieren a los milímetros a la derecha (positivo) o a la izquierda (negativo) de la línea media.

tanagnosia), a pesar de que los campos visuales estén intactos, durante la simple confrontación con pequeños estímulos únicos. Además, los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran reducciones tempranas de la actividad metabólica en esta área (32) y se ha informado de que muestran anomalías en el procesamiento de la información extrafoveal (33). Así pues, el córtex cingulado posterior y el precuneus adyacente pueden postularse como una región del cerebro tónicamente activa que puede recoger continuamente información sobre el mundo que nos rodea, y posiblemente sobre nuestro interior. Parece ser una actividad por defecto del cerebro con un significado evolutivo bastante evidente. La detección de depredadores, por ejemplo, no debería requerir, en primera instancia, la asignación intencionada de recursos atencionales. Estos recursos deberían asignarse automáticamente y estar continuamente disponibles. Sólo cuando el éxito en la realización de la tarea exija una atención focalizada, debería reducirse una actividad tan amplia de recogida de información. La importancia central de esta función se ve subrayada por la observación de que la recuperación de la conciencia desde un estado vegetativo (o al menos de la conciencia externa, tal como puede evaluarse en la cabecera del paciente) se ve anunciada principalmente por la recuperación del metabolismo en las áreas parietales, incluido el precuneus (34).

Por último, señalamos la vulnerabilidad selectiva del cíngulo posterior y el precuneus en condiciones como la intoxicación por monóxido de carbono [es decir, hipoxia aguda (34)], la isquemia cerebral difusa (35) y la enfermedad de Alzheimer (32). Esta vulnerabilidad, en el caso de la hipoxia y la isquemia, se ha atribuido a la posición del cíngulo posterior y el precuneus en la zona fronteriza entre dos de las principales arterias que suministran sangre al cerebro. Nos preguntamos si la tasa metabólica excepcionalmente alta que presentan el cíngulo posterior y el precuneus se suma a su vulnerabilidad (Tablas 1 y 2 y Fig. 5). Esta hipótesis recibe cierto apoyo de los modelos animales de esquizofrenia (36), basados en la toxicidad de aminoácidos excitatorios inducida farmacológicamente, que se dirige preferentemente (pero sin explicación hasta la fecha) a esta zona. Otra zona de la línea media del córtex que muestra una disminución prominente de la actividad durante la atención focalizada es la CPM (Figs. 1 y 5). Debido a la gran cantidad de datos que implican, en particular, los aspectos ventrales de esta zona del cerebro y sus conexiones en el procesamiento emocional dentro del cerebro, se ha postulado que las disminuciones durante la atención focalizada reflejan una interacción dinámica entre los procesos cognitivos en curso y el estado emocional del sujeto (37- 40), una hipótesis que exploramos con más detalle en nuestros artículos adjuntos (41, 42). Más concretamente, se ha propuesto que, en los seres humanos, la CPM puede desempeñar un papel en la integración de los procesos emocionales y cognitivos, incorporando señales o marcadores de sesgo emocional en los procesos de toma de decisiones (43).

Anatómicamente, la CPM ventral está compuesto por una serie de áreas citoarquitectónicamente discretas que reciben una amplia gama de información sensorial del cuerpo y del entorno externo (44- 46) y están fuertemente interconectadas con estructuras límbicas como la amígdala,

la, el estriado ventral, el hipotálamo, la región gris periacaductal del mesencéfalo y los núcleos autonómicos del tronco cerebral (44, 45). Los estudios electrofisiológicos en monos indican que las neuronas prefrontales orbitales y mediales responden a los estímulos en función de sus asociaciones de recompensa y no recompensa (para una revisión, véase la ref. 47).

Así, al igual que llegamos a asociar la supervisión general de la información sensorial con el cíngulo posterior y el precuneus adyacente, también podemos llegar a asociar una evaluación de la saliencia de esta información con las cortezas frontales medial y orbital. Postulamos que, cuando un individuo está despierto y alerta, pero no se dedica activamente a una tarea que requiera atención, existe un estado de actividad cerebral por defecto que implica, entre otras áreas, a la CPM y al cíngulo posterior y al precuneus. Se recoge y evalúa la información que surge ampliamente en el medio externo e interno. Cuando se requiere una atención focalizada, sobre todo si esta actividad es novedosa, la actividad de estas áreas puede atenuarse. Esta atenuación de la actividad refleja una reducción necesaria de los recursos dedicados a la recopilación y evaluación de la información general. La CPM, junto con el cíngulo posterior y la corteza parietal medial, pueden ser los "centinelas" a los que se refería William James (véase la ref. 48, p. 73), que, "cuando los rayos de luz pasan por encima de ellos, gritan "quién va allí" y llaman a la fóvea al lugar". La mayoría de las partes de la piel no hacen más que cumplir el mismo oficio para las yemas de los dedos".

En términos más generales, la apreciación de las importantes actividades que pueden subyacer al estado de base del cerebro humano enriquecerá sin duda nuestra comprensión de su función. Creemos que las reducciones de la actividad, hasta ahora misteriosas, observadas por las modernas técnicas de imagen funcional del cerebro durante la realización de conductas dirigidas a un objetivo, nos dan fuertes pistas sobre la dirección que podría tomar la investigación en este ámbito. Además de las áreas de la línea media que hemos comentado, es necesario considerar también el papel de áreas corticales más laterales (especialmente prominentes en la corteza parietal), que también aparecen como elementos de este sistema por defecto.

Este trabajo ha sido financiado por las becas NS06833, DA07261 y NS10196 de los Institutos Nacionales de la Salud y por la Fundación Charles A. Dana.



1. Raichle, M. E. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 765–772.
2. Raichle, M. E. (1998) *Philos. Trans. R. Soc. London B* 353, 1–14.
3. Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1997) *J. Cognit. Neurosci.* 9, 648 – 663.
4. Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 1140 –1144.
5. Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M. & Radda, G. K. (1982) *Biochim. Biophys. Acta* 714, 265–270.
6. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 9868 –9872.
7. Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. & Glynn, P. (1990) *Magn. Reson. Med.* 14, 68 –78.
8. Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S.-G., Merkle, H. & Ugurbil, K. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 5951–5955.
9. Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weiskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 5675–5679.
10. Frackowiak, R. S. J., G. L., L., Jones, T. & Heather, J. D. (1980) *J. Comput. Assist. Tomogr.* 4, 727–736.
11. Mintun, M. A., Raichle, M. E., Martin, W. R. & Herscovitch, P. (1984) *J. Nucl. Med.* 25, 177–187.
12. Altman, D. I., Lich, L. L. & Powers, W. J. (1991) *J. Nucl. Med.* 32, 1738 –1741.
13. Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A. & Dence, C. (1988) *Science* 241, 462– 464.
14. Perlmutter, J. S., Herscovitch, P., Powers, W. J., Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1985) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5, 476 – 480.
15. Grubb, R. L., Derdeyn, C. P., Fritsch, S. M., Carpenter, D. A., Yundt, K. D., Videen, T. O., Spitznagel, E. L. & Powers, W. J. (1998) *J. Am. Med. Assoc.* 280, 1055–1060.
16. Wienhard, K., M., D., L., E., Michel, C., Bruckbauer, T., Pietrzyk, U. & Heiss, W. D. (1994) *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18, 110 –118.
17. Spinks, T. J., Jones, T., Bailey, D. L., Townsend, D. W., Grootenok, S., Bloomfield, P. M., Gilardi, M. C., Casey, M. E., Sipe, B. & Reed, J. (1992) *Phys. Med. Biol.* 37, 1637–1655.
18. Ter-Pogossian, M. M., Ficke, D. C., Hood, J. T., Yamamoto, M. & Mullani, N. A. (1982) *J. Comput. Assist. Tomogr.* 6, 125–133.
19. Yamamoto, M., Ficke, D. C. & Ter-Pogossian, M. M. (1982) *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-29, 529 –533.
20. Videen, T. O., Perlmutter, J. S., Herscovitch, P. & Raichle, M. E. (1987) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7, 513–516.
21. Herscovitch, P., Markham, J. & Raichle, M. E. (1983) *J. Nucl. Med.* 24, 782–789.
22. Raichle, M. E., Martin, W. R. W., Herscovitch, P., Mintun, M. A. & Markham, J. (1983) *J. Nucl. Med.* 24, 790 –798.
23. Fox, P. T. & Mintun, M. A. (1989) *J. Nucl. Med.* 30, 141–149.
24. Fox, P. T., Mintun, M. A., Raichle, M. E. & Herscovitch, P. (1984) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 4, 329 –333.
25. Mintun, M. A., Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1989) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9, 96 –103.
26. Talairach, J. & Tournoux, P. (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (Thieme Medical Publishers, New York).
27. Lebrun-Grandie, P., Baron, J.-C., Soussaline, F., Loch'h, C., Sastre, J. & Bousser, M.-G. (1983) *Arch. Neurol.* 40, 230 –236.
28. Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992) *Cereb. Cortex* 2, 435– 443.
29. Baker, J. F., Petersen, S. E., Newsome, W. T. & Allman, J. M. (1981) *J. Neurophysiol.* 45, 397– 416.
30. Colby, C. L., Gattass, R., Olson, C. R. & Gross, C. G. (1988) *J. Comp. Neurol.* 238, 1257–1299.
31. Hecaen, H. & Ajuriaguerra, J. (1954) *Brain* 77, 373–400.
32. Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L. & Kuhl, D. E. (1997) *Ann. Neurol.* 42, 85–94.
33. Benson, D. F., Davis, J. & Snyder, B. D. (1988) *Arch. Neurol.* 45, 789 –793.
34. Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C. & Franck, G. (1999) *Lancet* 353, 121–133.
35. DeVolder, A. G., Goffinet, A. M., Bol, A., Michel, C., de Barse, T. & Laterre, C. (1990) *Arch. Neurol.* 47, 197–204.
36. Olney, J. W., Newcomer, J. W. & Farber, N. B. (1999) *J. Psychiatric Res.* 33, 523–533.
37. Drevets, W. C. & Raichle, M. E. (1998) *Cognit. Emotion* 12, 353–385.
38. Mayberg, H. S. (1997) *J. Neuropsychiatry* 9, 471–481.
39. Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000) *Trends Cognit. Sci.* 4, 215–222.
40. Simpson, J. R., Jr., Ongur, D., Akbudak, E., Conturo, T. E., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2000) *J. Cognit. Neurosci.*, in press.
41. Simpson, J. R., Jr., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 683– 687.
42. Simpson, J. R., Jr., Drevets, W. C., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 688 – 693.
43. Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. R. (1997) *Science* 275, 1293–1295.
44. Barbas, H. (1995) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 19, 499 –510.
45. Carmichael, S. T. & Price, J. L. (1995) *J. Comp. Neurol.* 363, 615– 641.
46. Rolls, E. T. & Baylis, L. L. (1994) *J. Neurosci.* 14, 5437–5452.
47. Rolls, E. T. (1999) *The Brain and Emotion* (Oxford Univ. Press, Oxford, U.K.).
48. James, W. (1893) *Psychology* (Henry Holt, New York).
49. Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1997) *J. Cognit. Neurosci.* 9, 648 – 663