



de la RND pueden ser la causa subyacente de errores mentales, lo mismo sencillos que una serie de complejos trastornos cerebrales y que abarcan de la enfermedad de Alzheimer a la depresión.

### La energía oscura, a prueba

La idea de que el cerebro podría estar constantemente ocupado no es nueva. Uno de los primeros en proponerla fue Hans Berger, inventor del electroencefalograma, que registra la actividad eléctrica del cerebro mediante un gráfico conformado por un conjunto de líneas onduladas. En los artículos científicos publicados en 1929 y que sentaron un precedente, Berger llegó a la conclusión, a partir de las incansables oscilaciones eléctricas detectadas por su dispositivo, que “el sistema nervioso central debe de hallarse siempre, y no sólo en vigilia, en un estado de actividad considerable”.

Pero sus ideas sobre el funcionamiento del cerebro fueron ignoradas durante mucho tiempo, incluso después de que los métodos

no invasivos para la obtención de imágenes se hubiesen convertido en rutina de cualquier laboratorio de neurociencias. Primero surgió, a finales de los años setenta, la tomografía por emisión de positrones (TEP), que mide el metabolismo de la glucosa, el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno, para hacer una estimación de la actividad neuronal. Posteriormente, en 1992, apareció la técnica de resonancia magnética funcional (RMf), que mide, con el mismo propósito la oxigenación del cerebro.

Las técnicas señaladas bastan para determinar la actividad del cerebro, se concentre ésta o no en una tarea. Pero, sin percatarse de ello, el diseño de la mayoría de los estudios llevó a pensar que la mayoría de las regiones del cerebro permanecían bastante tranquilas hasta que se las requería para emprender alguna tarea específica.

En condiciones normales, los neurólogos que aplican técnicas de neuroimagen tratan de localizar las regiones del cerebro asociadas a una percepción o un comportamiento concreto. Los mejores diseños experimentales para definir estas regiones se limitan a comparar la actividad cerebral durante dos situaciones relacionadas. Por ejemplo, si los investigadores quisieran observar qué regiones del cerebro resultan importantes mientras se leen palabras en voz alta (la situación de “prueba”) y compararlas con lo que ocurre cuando se observan las mismas palabras en silencio (la situación de “referencia”), buscarían diferencias en las imágenes obtenidas en esas dos situaciones. Y, para observar esas diferencias con claridad, deberían sustraer, de las imágenes tomadas al vocalizar, los píxeles de las imágenes tomadas durante la lectura pasiva; se supondría que la actividad de las neuronas situadas en las regiones que permanecen “iluminadas” es la que hace falta para leer en voz alta.

En esa labor se descartaría toda actividad intrínseca, es decir, la actividad de fondo permanente. Al representar así los datos, resulta sencillo visualizar las regiones del cerebro que permanecen “excitadas” durante un comportamiento determinado, como si hubiesen estado inactivas hasta el momento de necesitarse para una tarea concreta.

Andando el tiempo, nuestro grupo, y no sólo el nuestro, sintió curiosidad por determinar qué ocurría cuando alguien se encontraba tumbado y con la mente vagando. Un interés que surgió a partir de una serie de indicios que aparecieron en varios estudios y que denotaban la intensidad de una actividad desarrollada entre bambalinas.

Una de las claves nos llegó de la simple inspección visual de las imágenes. Las fotografías

## CEREBROS EN REPOSO

Al principio, la tomografía de emisión de positrones o la resonancia magnética funcional, técnicas inocuas, no captaban signos de actividad basal en el cerebro cuando el individuo se encontraba en reposo. Aportaban, pues, una imagen incorrecta de la actividad nerviosa.



Inactivo, como cuando se sueña despierto



Actividad concentrada en una tarea, como cuando se está leyendo

### ANTIGUO PUNTO DE VISTA ►

Originariamente, las imágenes cerebrales parecían sugerir que la mayoría de las neuronas permanecían en reposo hasta que se las reclamaba para llevar a cabo alguna actividad, por ejemplo leer, momento en el que el cerebro se excitaba y consumía energía para emitir las señales necesarias para la tarea.



Inactividad cerebral



Actividad cerebral elevada

### NUEVO PUNTO DE VISTA ►

En los últimos años, nuevos estudios de neuroimagen han demostrado que el cerebro mantiene un elevado nivel de actividad incluso cuando se encuentra “en reposo”. De hecho, la lectura u otras tareas rutinarias requieren una mínima energía adicional, incrementándose en menos de un 5 por ciento sobre la que ya se consumía en el estado basal, intensamente activo.



Actividad cerebral elevada



Actividad cerebral más elevada

mostraban que había áreas, en muchas regiones del cerebro, bastante ocupadas; en ambas situaciones, la de prueba y la de referencia. Debido, en parte, a este “ruido” de fondo compartido, resulta difícil, si no imposible, establecer diferencias entre una tarea y la situación basal a partir de la mera observación de las imágenes; sólo se puede conseguir tras recurrir a refinados análisis computerizados de imágenes.

La investigación ulterior reveló que el desarrollo de una tarea concreta implica un incremento del consumo energético del cerebro que supone menos del 5 por ciento de la actividad basal subyacente. Una parte importante de la actividad global (entre el 60 y el 80 por ciento de toda la energía que utiliza el cerebro) se despliega en circuitos sin relación alguna con acontecimientos externos. En concesión a nuestros colegas astrónomos, decidimos llamar a esta actividad intrínseca la energía oscura del cerebro, una expresión que remite a la energía invisible, que representa la masa de la mayor parte del universo.

La cuestión de la existencia de la energía oscura neural se planteó también tras observar la escasa información procedente de los sentidos que llega a las regiones de procesamiento internas del cerebro. Por botón de muestra, la información visual se va degradando de forma significativa en su camino desde el ojo hacia la corteza visual.

De la cantidad, ilimitada, de información disponible en el mundo que nos rodea, el equivalente a 10.000 millones de bits por segundo llega hasta la retina, situada en la parte posterior del ojo. Puesto que el nervio óptico conectado a la retina posee sólo un millón de eferencias, hay seis millones de bits por segundo que pueden salir de la retina y únicamente 10.000 bits por segundo consiguen llegar hasta la corteza visual.

Tras ser sometida a procesamientos ulteriores, la información visual alcanza las regiones del cerebro responsables de la formación de nuestra percepción consciente. Para sorpresa de muchos, la cantidad de información que constituye la percepción consciente no alcanza los 100 bits por segundo. Esa afluencia magra de datos no podría, a buen seguro, originar una percepción, en el caso de que fuera lo único que el cerebro tomase en cuenta. Debe intervenir la actividad intrínseca.

Otro indicio de la capacidad de procesamiento intrínseca del cerebro nos lo ofrece el recuento del número de sinapsis, los puntos de contacto entre neuronas. En la corteza visual, el número de sinapsis dedicadas a la información visual aferente no constituye siquiera el 10 por ciento de las existentes. Por tanto,



## UNA PISTA QUE LLEVA A UNA NUEVA IDEA

Desde hace bastante tiempo, los investigadores sabían que sólo una pequeña parte de la información, de entre el diluvio infinito que suministra el entorno, alcanzaba los centros de procesamiento del cerebro. Así, aunque se transmiten seis millones de bits a través del nervio óptico, sólo 10.000 bits consiguen llegar hasta la región de procesamiento visual del cerebro y sólo unos cientos están implicados en la elaboración de una percepción consciente (insuficientes para generar, por sí mismos, una percepción significativa). El hallazgo sugirió que el cerebro realizaría, a buen seguro, constantes predicciones sobre el entorno, anticipándose a la magra información sensorial que le llega de cuanta proporciona el mundo exterior.

### El autor

Marcus E. Raichle es catedrático de radiología y neurología en la facultad de medicina de la Universidad de Washington en St. Louis. Durante muchos años, Raichle ha dirigido un equipo que investiga el funcionamiento del cerebro humano, basado en la aplicación de la tomografía de emisión de positrones y la resonancia magnética funcional. Fue elegido miembro del Instituto de Medicina en 1992 y miembro de la Academia Nacional de Ciencias en 1996.

la gran mayoría debe representar conexiones internas entre las neuronas de esa región del cerebro.

## Descubrir el modo operativo por defecto

Los indicios reseñados de una vida interna del cerebro se conocían. Pero faltaba desentrañar la fisiología de la actividad intrínseca del cerebro, con su posible repercusión sobre la percepción y el comportamiento. Por fortuna, una observación accidental e intrigante que tuvo lugar durante ciertos estudios de TEP, y posteriormente corroborada mediante RMf, nos situó en la senda que nos llevaría a descubrir la RND.

A mediados de los noventa, reparamos de forma accidental en un fenómeno sorprendente: cuando los sujetos desplegaban alguna tarea, ciertas regiones del cerebro experimentaban una *disminución* de su nivel de actividad en comparación con el estado basal de reposo. Tales áreas —concretamente, una parte de la corteza parietal medial (región próxima al centro del cerebro que interviene en el recuerdo de los acontecimientos personales, entre otros)—, experimentaban esa caída cuando otras áreas se veían implicadas en la ejecución de una tarea determinada, como leer en voz alta. En nuestro desconcierto, denominamos “área parietal medial misteriosa” (APMM) a la zona que demostraba la mayor depresión.

Una serie de experimentos con aplicación de TEP confirmaron que el cerebro no se hallaba, ni mucho menos, al ralenti cuando no intervenía en actividades conscientes. De hecho, la APMM, igual que la mayoría de las demás regiones, permanecía activa hasta que el cerebro se centraba en alguna tarea novedosa, momento en el que decrecía la actividad intrínseca de algunas áreas.

Al principio, nuestros resultados fueron recibidos con cierto escepticismo. En 1998 llegaron incluso a rechazarnos un manuscrito sobre estos hallazgos porque uno de los revisores externos sugirió que la disminución de la actividad que describíamos constituía un error de la recogida de datos. En realidad, afirmaba el revisor, los circuitos se activaban durante el reposo y se desconectaban mientras se realizaba la tarea.

Sin embargo, otros investigadores reprodujeron nuestros resultados, lo mismo en el caso de la corteza parietal medial que en el de la corteza prefrontal medial (que interviene cuando nos imaginamos los pensamientos de los demás, así como en aspectos de nuestro estado emocional). En la actualidad, ambas regiones se consideran las centralitas principales de la RND.

El descubrimiento de la RND nos proporcionó una nueva visión sobre la actividad intrínseca del cerebro. Hasta que aparecieron las publicaciones, los neurofisiólogos ni siquiera se imaginaron esas regiones constituidas en un sistema, al modo del sistema óptico o el sistema motor (un conjunto de regiones discretas que se comunican entre sí para realizar una tarea).

La idea de que el cerebro pudiera presentar semejante tipo de actividad interna entre múltiples regiones durante el reposo no llegó a ser aceptada entre los expertos en técnicas de formación de imágenes. ¿Era sólo la RND la que mostraba esta característica o se daba de forma más general por todo el cerebro? Un hallazgo sorprendente sobre el modo en que entendemos y analizamos la RMf nos proporcionó la clave que necesitábamos para contestar a las preguntas.

Se habla, por lo común, de la señal de RMf como la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre, o señal DNOS, porque el

método de obtención de imágenes se basa en cambios en las concentraciones de oxígeno en el cerebro humano inducidos por alteraciones en el flujo sanguíneo. La señal DNOS procedente de cualquier región del cerebro, cuando se observa en estado de reposo tranquilo, fluctúa ligeramente en ciclos cuya duración ronda los 10 segundos. Esas fluctuaciones tan pausadas se atribuían al ruido de fondo; por tanto, los datos detectados por el escáner se eliminaban para distinguir mejor la actividad cerebral correspondiente a la tarea concreta para la que se obtenían las imágenes.

En 1995 se empezó a cuestionar si era acertado descartar las señales de baja frecuencia, cuando Bharat Biswal y su equipo, de la Universidad Médica de Wisconsin, observaron que, incluso cuando un sujeto permanecía sin moverse, el “ruido” en el área del cerebro que controla el movimiento de la mano derecha fluctuaba al unísono con una actividad similar en el área del lado opuesto del cerebro relacionada con el movimiento de la mano izquierda. Iniciado el nuevo milenio, el grupo encabezado por Michael Greicius, de la Universidad de Stanford, descubrieron el mismo tipo de fluctuaciones sincronizadas en la RND de un sujeto en reposo.

Ante el interés creciente suscitado por el papel de la RND en la función del cerebro, el descubrimiento del equipo de Greicius desencadenó un frenesí de actividad en laboratorios de todo el mundo, incluido el nuestro. Se cartografió *todo* el ruido, la actividad intrínseca de los principales sistemas del cerebro. Estos extraordinarios patrones de actividad aparecían incluso bajo los efectos de la anestesia general y durante el sueño ligero, lo que sugería que se trataba de una característica fundamental del funcionamiento del cerebro y no mero ruido de fondo.

Con este trabajo se hizo evidente que la RND es responsable de sólo una parte, aunque determinante, de la actividad intrínseca global. La idea de la existencia de un modo operativo por defecto se extendió a todos los sistemas cerebrales. En nuestro laboratorio, el descubrimiento de un modo operativo por defecto generalizado se produjo tras indagar en los estudios sobre potenciales corticales lentos (PCL); en esta actividad cerebral participaban grupos de neuronas que emitían impulsos cada 10 segundos, aproximadamente. Nuestras investigaciones determinaron que las fluctuaciones espontáneas observadas en las imágenes de las señales DNOS eran idénticas a los PCL: la misma actividad registrada con métodos de detección distintos.

Nos pusimos a examinar la finalidad de los PCL, habida cuenta de su relación con otras se-

## LA RED NEURONAL POR DEFECTO

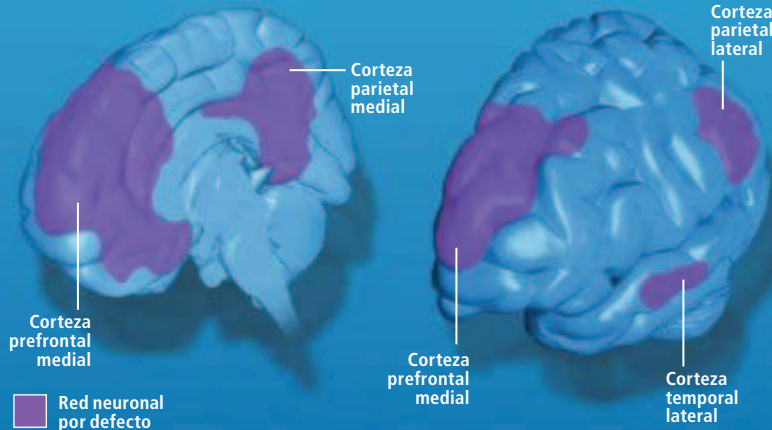
Un conjunto de regiones del cerebro que colaboran entre sí y al que se denomina red neuronal por defecto (RND) parece ser responsable de gran parte de la actividad desarrollada mientras la mente divaga perdida; ese entramado podría desempeñar un papel fundamental en el funcionamiento mental.

### CENTRO DE CONTROL ▼

La RND consta de varias regiones del cerebro alejadas entre sí, entre las que se incluyen las que se señalan en la figura inferior.

Interior del hemisferio derecho

Exterior del hemisferio izquierdo



### DIRECTOR DE ORQUESTA DEL PROPIO YO ►

Se cree que la RND se comporta de forma parecida a un director de orquesta, emitiendo señales de sincronización, a imagen del director de orquesta que agita su batuta, para coordinar la actividad entre las diferentes regiones del cerebro. Probablemente, tal sincronización (entre las regiones visual y auditiva del córtex, por ejemplo) asegura que todas las regiones del cerebro se hallen listas para reaccionar de forma concertada ante los estímulos.



ñales eléctricas nerviosas. Tal y como demostró Berger y se confirmara luego en innumerables ocasiones por otros investigadores, la señalización del cerebro está formada por un amplio espectro de frecuencias, que incluye desde los PCL de baja frecuencia hasta actividades con frecuencias superiores a los 100 ciclos por segundo. Uno de los grandes retos de la neurociencia consiste en comprender la interacción entre señales de distinta frecuencia.

Los PCL tienen un papel muy influyente. Nuestro propio trabajo y el de otros demuestran que la actividad eléctrica a frecuencias superiores a las de los PCL se sincroniza con las oscilaciones, o fases, de los PCL. Tal y como han observado recientemente Matias Palva y su grupo, de la Universidad de Helsinki, la fase ascendente de un PCL da lugar a un incremento de la actividad de las señales que tienen frecuencias distintas.

La orquesta sinfónica nos proporciona una metáfora adecuada, con su amalgama integrada de sonidos procedentes de multitud de instrumentos que suenan al mismo ritmo. Los PCL vienen a representar la batuta del director. En lugar de llevar el compás de un conjunto de instrumentos musicales, las señales de marras coordinan el acceso que requiere cada uno de los sistemas cerebrales al inmenso repositorio de recuerdos y de otros tipos de información necesarios para la supervivencia en un mundo complejo y en cambio continuo. Los PCL aseguran que las operaciones adecuadas se realicen de manera coordinada y en el momento preciso.

Pero la complejidad del cerebro supera la de una orquesta sinfónica. Cada sistema especializado del cerebro (como el que controla la actividad visual o el que acciona los músculos) manifiesta su propia pauta de PCL. Se evita el caos, porque no todos los sistemas se han creado del mismo modo. Las señales eléctricas procedentes de algunas regiones del cerebro tienen preferencia sobre otras. En el punto más alto de esa jerarquía se encuentra la RND, que actúa como un superconductor para asegurar que, a la hora de competir entre sí, la cacofonía de señales procedentes de un sistema no interfiera con las de otro. Una estructura organizativa que no resulta sorprendente, porque el cerebro no consiste en una serie de sistemas independientes que funcionan a su antojo, sino en una federación de componentes interdependientes.

Al mismo tiempo, esa actividad interna tan compleja debe, en algunas ocasiones, ceder a las demandas del mundo externo. Para cumplir con tales obligaciones, los PCL de la RND disminuyen cuando hay que prestar atención, porque recibimos una señal sensorial novedosa

## DISFUNCION Y ENFERMEDAD

La red neuronal por defecto se solapa con regiones implicadas en importantes trastornos cerebrales; podrían éstos venir causados por daños producidos en la red. Distinguir de manera precisa qué aspectos de la red resultan afectados por la enfermedad de Alzheimer, la depresión u otros trastornos podría contribuir al desarrollo de nuevos diagnósticos y tratamientos.

### ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

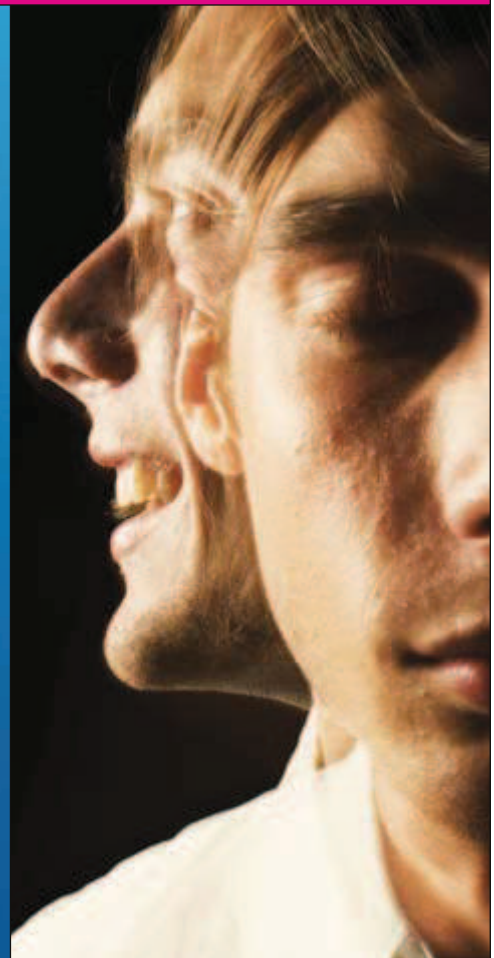
Las regiones del cerebro que se atrofian en la enfermedad de Alzheimer coinciden de manera sustancial con los principales centros de la RND.

### DEPRESION

Los pacientes presentan una disminución del número de conexiones entre una región de la RND y regiones implicadas en las emociones.

### ESQUIZOFRENIA

Muchas regiones de la RND presentan niveles de señalización más elevados. La importancia del hallazgo es algo que todavía se está investigando.



o inesperada: de repente te das cuenta de que habías prometido comprar un cartón de leche en el camino de vuelta a casa tras salir del trabajo. Los mensajes internos de los PCL se reanudan, cuando se amortigua la necesidad de centrar la atención. El cerebro está lidiando sin cesar con la necesidad de mantener un equilibrio entre las respuestas planificadas y las necesidades inmediatas del momento.

### Consciencia y enfermedad

Los altibajos de la RND nos pueden aportar algunas luces sobre los misterios más profundos del cerebro. Ya ha proporcionado fascinantes detalles sobre la naturaleza de la atención, un componente fundamental de la actividad consciente. En 2008, un equipo internacional de investigadores publicó que, al observar la RND, se podía pronosticar, hasta con 30 segundos de antelación, el momento en el que un sujeto examinado con escáner iba a cometer un error en un juego de ordenador. Se produciría un error si, en ese momento, el modo operativo por defecto asumía el mando y decaía la actividad de las regiones implicadas en la concentración en una tarea.

Y en los próximos años, la energía oscura del cerebro nos podrá proporcionar pistas sobre la naturaleza de la consciencia. Tal y como reconocen la mayoría de los neurólogos, nuestras interacciones conscientes con el mundo son sólo una pequeña parte de la actividad del cerebro. Lo que tiene lugar por debajo del nivel de la consciencia (la energía oscura del cerebro, por poner un ejemplo) resulta fundamental a la hora de proporcionar el contexto que rodea a todo lo que experimentamos en la pequeña ventana de la vigilia consciente.

Además de ofrecer una panorámica de los acontecimientos que tienen lugar entre bambalinas y que subyacen tras nuestra experiencia cotidiana, el estudio de la energía oscura del cerebro puede aportar nuevas pistas que nos ayuden a comprender mejor algunas enfermedades neurológicas. Para realizar un experimento no serán necesarios ni la gimnasia mental ni los movimientos complicados. Un sujeto sólo tiene que permanecer quieto en el interior del escáner mientras la RND y otras centralitas de la energía oscura realizan su cometido en silencio.

Este tipo de investigaciones ya han arrojado cierta luz sobre determinadas patologías. Los estudios basados en técnicas de formación de imágenes han descubierto alteraciones en las conexiones entre células cerebrales de las regiones de la RND de pacientes con alzheimer, depresión, autismo o incluso esquizofrenia. De hecho, es posible que algún día el alzheimer se tipifique entre las enfermedades de la RND. Una proyección de las regiones cerebrales afectadas por el alzheimer coincide nítidamente con el mapa de las áreas que constituyen la RND. Estos patrones no sólo pueden servir como marcadores biológicos para el diagnóstico, sino que pueden también proporcionar un conocimiento más profundo sobre las causas de la enfermedad y sobre las estrategias a seguir para su tratamiento.

Con la vista puesta en el futuro, los investigadores deben ahora establecer cómo funcionan coordinadas, las neuronas, lo mismo en el seno de los sistemas cerebrales que entre sistemas, y cómo puede la RND generar señales químicas y eléctricas para que se transmitan a través de los circuitos cerebrales.

Superada esa meta, harán falta nuevas teorías para integrar los datos obtenidos en células, en circuitos y en la totalidad de los sistemas neurales para generar una panorámica más amplia sobre el modo operativo por defecto del cerebro y su poder de organizador supremo de su energía oscura. Con el tiempo, la energía oscura neural podrá llegar a considerarse la propia esencia de lo que nos hace ir perviviendo.

## Bibliografía complementaria

SPONTANEOUS FLUCTUATIONS IN BRAIN ACTIVITY OBSERVED WITH FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING. Michael D. Fox y Marcus E. Raichle en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, págs. 700-711; septiembre de 2007.

DISEASE AND THE BRAIN'S DARK ENERGY. Dongyang Zhang y Marcus E. Raichle en *Nature Reviews Neurology*, vol. 6, págs. 15-18; enero de 2010.

TWO VIEWS OF BRAIN FUNCTION. Marcus E. Raichle en *Trends in Cognitive Science*, vol. 14, n.º 4, págs. 180-190; 4 de marzo de 2010.