

Redes en estado de reposo: revisión y aplicaciones de un concepto en evolución

Jorge Arrubla¹

RESUMEN

El concepto de redes en estado de reposo se refiere a fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral, presentes en forma de redes que aparecen cuando los sujetos no están ocupados en alguna actividad o proceso cognitivo superior. Estas redes han sido identificadas en estudios de resonancia magnética funcional y reflejan un alto nivel de conectividad del cerebro humano. El concepto ha crecido en notoriedad hasta tal punto que ahora es casi rutina entre los grupos que usan resonancia magnética en sus investigaciones. Se ha estudiado la actividad de las redes en estado de reposo en el envejecimiento, el deterioro cognitivo leve y diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Además, se ha demostrado su existencia en otros primates y en ratas. En esta revisión se presenta una visión general del concepto, así como de las herramientas para la adquisición y el análisis. Igualmente se discuten algunas investigaciones relevantes sobre el tema y su impacto en diversas entidades clínicas.

PALABRAS CLAVE

Análisis de Componentes Independientes; Estado de Reposo

SUMMARY

Resting state networks: review and applications of an evolving concept

The concept of resting state networks refers to coherent fluctuations of brain activity, which appear when the subjects are not engaged in any task or superior cognitive process. Such networks have been identified in functional magnetic resonance studies and reflect a high connectivity level of the human brain. The concept has gained notoriety and has become routine among groups using functional magnetic resonance in their studies. The activity of the resting state networks has been studied in ageing, mild cognitive impairment and several neurological and psychiatric diseases. Additionally, its existence has been proved in non-human primates and rats. A general overview of the concept is presented here, as well as the acquisition

¹ Médico de la Universidad de Antioquia. Doctorado en Medicina de la Universidad RWTH de Aquisgrán, Alemania, Candidato a PhD de la Universidad de Lieja, Bélgica, y de la Universidad de Maastricht, Países Bajos.

Correspondencia: Jorge Arrubla; jorgearrubla@yahoo.com

Recibido: noviembre 04 de 2015

Aceptado: marzo 10 de 2016

Cómo citar: Arrubla J. Redes en estado de reposo: revisión y aplicaciones de un concepto en evolución. *Iatreia*. 2016 Oct-Dic;29(4):433-444. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n4a05.

and analysis tools. Moreover, some relevant evidence on this subject matter as well as its impact on several clinical entities are discussed.

KEY WORD

Default-mode network; Resting State

RESUMO

Redes em estado de repouso: revisão e aplicações de um conceito em evolução

O conceito de redes em estado de repouso se refere a flutuações coerentes da atividade cerebral, presentes em forma de redes que aparecem quando os sujeitos não estão ocupados em alguma atividade ou processo cognitivo superior. Estas redes têm sido identificadas em estudos de ressonância magnética funcional e refletem um alto nível de conectividade do cérebro humano. O conceito tem crescido em notoriedade até tal ponto que agora é quase rotina entre os grupos que usam ressonância magnética em suas investigações. A atividade das redes em estado de repouso tem sido estudada em envelhecimento, deterioro cognitivo leve e diversas doenças neurológicas e psiquiátricas. Adicionalmente se há demonstrado sua existência em outros primatas e em ratos. Nesta revisão se oferece uma visão geral do conceito, assim como das ferramentas para a aquisição e a análise. Igualmente se discutem algumas investigações relevantes sobre o assunto e seu impacto em diversas entidades clínicas.

PALAVRAS CHAVE

Análise de Componentes Independentes; Estado de Repouso

PERSPECTIVA HISTÓRICA

“El hecho de que el cuerpo yazca y permanezca inmóvil no significa que la mente tenga sosiego. El reposo de la mente es muy diferente a su quietud” (Séneca, 4 a. C. - 65 d. C.).

El creciente auge de la investigación en el campo de las neurociencias no solo ha permitido un mejor entendimiento del complejo funcionamiento del

cerebro, sino que ha traído consigo el nacer de nuevos conceptos. En el principio del estudio del cerebro humano todos los esfuerzos se concentraron en la identificación de las regiones cerebrales responsables de funciones particulares. Con el paso de las investigaciones se le prestó mayor atención a la forma en que dichas regiones cerebrales se comunican entre sí y a la manera en que tales interacciones terminan por influir en las funciones cerebrales. Fue así como nació el concepto de «redes en estado de reposo» (RER, por la sigla en inglés de *resting state networks*), un término que ha venido ganando importancia desde su descubrimiento formal en 1995 por Barath Biswal y sus colaboradores del *Medical College* de Wisconsin. El concepto de RER se refiere a fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral, presentes en forma de redes, identificables cuando un individuo no está ocupado en alguna actividad o proceso cognitivo superior. Las RER fueron descritas inicialmente en estudios de resonancia magnética funcional (RMf) en los cuales el interés no era la respuesta misma a los estímulos, sino la actividad cerebral que ocurría entre ellos, es decir, cuando el sujeto estaba en reposo (1). Clásicamente la identificación de las zonas de activación en los estudios de RMf se logra gracias a la medición del contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD, por la sigla en inglés de *blood-oxygen-level dependent*). De una manera simplificada, los estudios de RMf emplean el estado de reposo para definir el nivel basal de BOLD y tener un punto de comparación desde donde definir la activación (figura 1) (2). El equipo de Biswal logró identificar unas particulares fluctuaciones del contraste BOLD, que además de tener bajas frecuencias (< 0,1 Hz), presentaban también un alto nivel de correspondencia temporal entre regiones del cerebro relativamente distantes (figura 2). En un principio este hallazgo no tuvo mucho eco y fue atribuido a numerosos factores tales como las interferencias propias del escáner. El mismo Biswal describió posteriormente las dificultades que hubo de superar para convencer a la comunidad científica de que dichas fluctuaciones no se debían a artefactos, a efectos del escáner o al movimiento de los sujetos, y se vio obligado a repetir los experimentos en varias ocasiones usando diferentes parámetros en las secuencias de adquisición de imágenes (3).

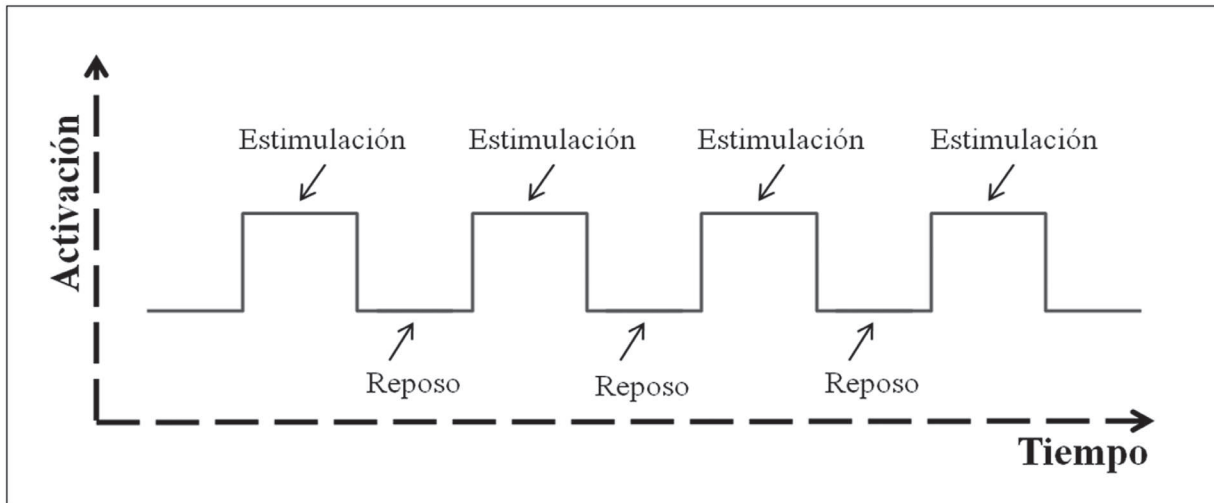


Figura 1. Modelo de estimulación durante experimentos de RMf

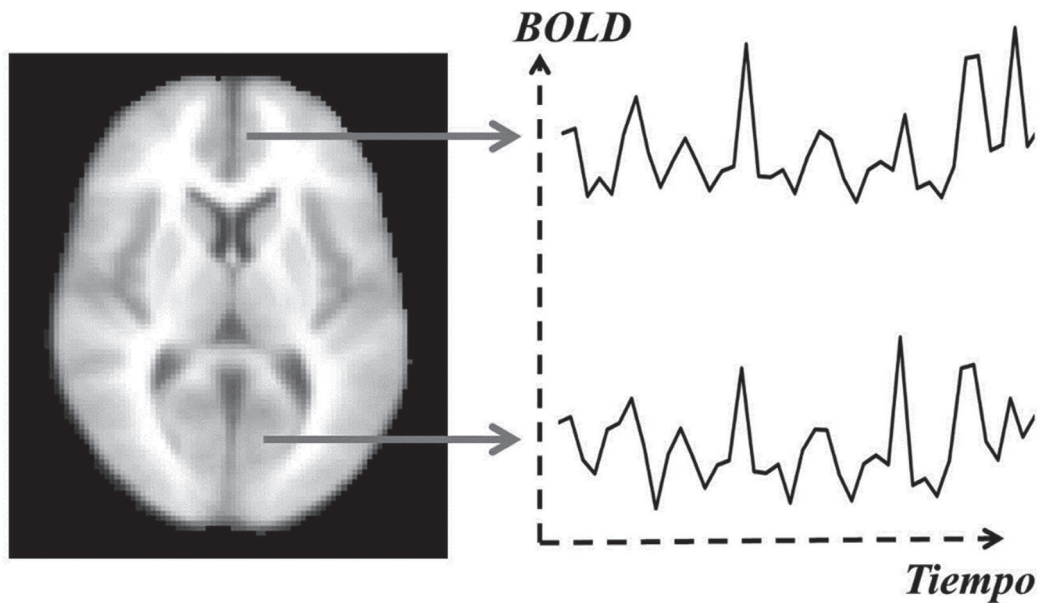


Figura 2. Señal BOLD en dos regiones distintas durante el estado de reposo. Obsérvese la similitud entre las dos series

Dos años después, el mismo grupo de investigación concluyó que estas fluctuaciones reflejaban un alto nivel de conectividad del cerebro humano, particularmente desde el punto de vista funcional (4), y más aún, que podrían reflejar algún grado de comunicación entre múltiples regiones cerebrales. Fue a partir de este momento cuando varios investigadores volcaron sus esfuerzos en replicar los experimentos de Biswal, y aunque la polémica continuaba, cada vez había más certeza de que las RER correspondían a fenómenos propios de la fisiología cerebral.

La idea fue evolucionando paulatinamente y se apoyó en modelos fisiológicos según los cuales la demanda energética del cerebro durante el reposo representaría del 60 % al 80 % del total, con el fin de mantener la actividad basal y la comunicación entre las neuronas; el resto de la demanda estaría asociado a funciones transitorias, principalmente aquellas involucradas en las respuestas a estímulos (5). Las primeras críticas al concepto de RER indicaban que dichas fluctuaciones de baja frecuencia podrían originarse por la respiración o la circulación del individuo al estar en el campo magnético del escáner (6-10). Sin embargo, terminó

imponiéndose la noción del origen neuronal ante la creciente evidencia en estudios de RMf y de tomografía de emisión de positrones que así lo confirmaban (11,12). De la misma manera, surgieron numerosos estudios que proponían la existencia de relaciones entre las RER y diversas entidades neurológicas y psiquiátricas (13-17). Aparecieron también estudios que describían cambios en los patrones de las RER durante el envejecimiento normal (18) y el deterioro cognitivo leve (19). Adicionalmente, algunos estudios genéticos mostraron que los patrones de las RER tenían un componente hereditario (20), incluso algunos estudios en animales confirmaron que las RER están conservadas filogenéticamente, y hasta se pudo demostrar su presencia en otros primates (21) y en ratas (22).

Una búsqueda de bibliografía en el motor de búsqueda PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) entre los años 1995 y 2013, usando los términos «resting state» y «fMRI» demuestra la creciente popularidad del concepto de estado de reposo (figura 3). El concepto ha crecido en notoriedad hasta tal punto que ahora es casi rutina entre los grupos que emplean RMf en sus investigaciones.

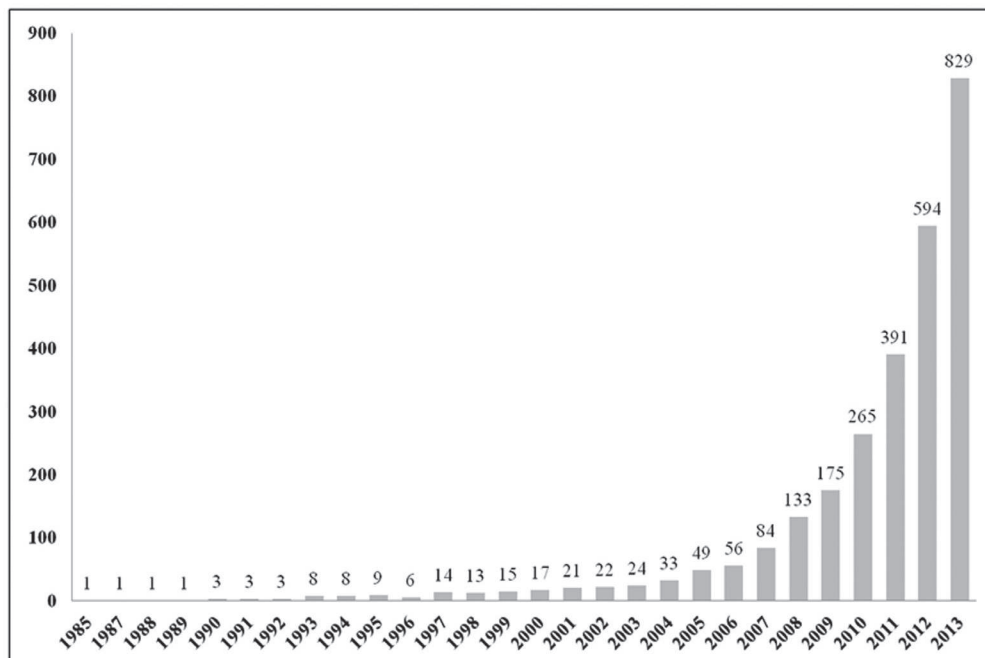


Figura 3. Número de publicaciones acerca de las RER entre 1993 y 2013

ADQUISICIÓN DE IMÁGENES EN ESTADO DE REPOSO

La relativa simplicidad en la adquisición de imágenes en estado de reposo contrasta ampliamente con la complejidad que implica su interpretación. Cuando se quieren obtener imágenes durante el estado de reposo se pueden usar las secuencias habituales de RMf, es decir, «T2* *echo-planar imaging*» (EPI). Dichas secuencias resultan ser independientes del campo magnético en que se usen (en el ámbito clínico usualmente 1,5-3 Tesla). Las secuencias que proveen actualmente los fabricantes de resonadores magnéticos resultan adecuadas para la adquisición de datos, sin embargo, mejoras recientes prometen optimizar la caracterización de las RER (23).

Debido a la ausencia de un paradigma experimental y de procesos de estimulación durante las mediciones, lo usual es que se pida al sujeto que cierre los ojos durante el tiempo en el escáner, que evite dormir o moverse, y que permita a su mente fluir libremente. Aunque las RER se pueden caracterizar con los ojos abiertos o cerrados, la recomendación es ser consistente en los estudios de grupo (24). El tiempo de medición oscila entre los 6 y 10 minutos, esto con el fin de evitar cambios en el estado de vigilia y además permitir que se obtengan suficientes imágenes para la identificación de las RER (25). Con respecto al sexo de los voluntarios, no se han encontrado diferencias significativas en los patrones de las RER entre hombres y mujeres (26).

Algunas consideraciones adicionales se han añadido a la rutina de las investigaciones sobre RER. Por ejemplo, el consumo de cafeína tendría el potencial de alterar el contraste BOLD (27) y por ende las RER (28); debido a esto, se debe evitar su consumo, particularmente en los 45 minutos previos a las mediciones. También es aconsejable la vigilancia de los individuos mediante cámaras una vez dentro del escáner, ya que ofrece la posibilidad de monitorear los movimientos e incluso confirmar el estado de vigilia (24).

MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS EN ESTADO DE REPOSO

Han surgido varias herramientas informáticas para el análisis de datos de RMf adquiridos durante el estado de reposo. Entre las más conocidas se encuentran REST (29), DPARSF (30) y MELODIC (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>). Esta última hace parte de un paquete de herramientas creado en la Universidad de Oxford llamado FSL (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>), que se encuentra disponible de manera gratuita acompañado de información completa acerca de su uso.

Todas estas herramientas informáticas se basan en un modelo matemático llamado análisis de componentes independientes (ACI), un método según el cual una señal multivariante se puede separar en sus componentes de manera que estos sean máximamente independientes entre sí. Se comenzó a usar el ACI en RMf durante el estado de reposo con el objetivo de separar las fluctuaciones de las RER de las otras señales originadas por la respiración o el ciclo cardíaco (31), y finalmente lo implementaron Beckmann y Smith en la Universidad de Oxford (32). El ACI ha demostrado ampliamente su utilidad en el análisis de patrones de activación, artefactos y RER (32-34). El resultado del ACI son una serie de mapas con distintos patrones temporales y espaciales de la señal BOLD; los mapas de activación que corresponden a las RER difieren significativamente de los resultantes de la circulación y de los movimientos del individuo dentro del escáner, lo que permite una fácil identificación de las RER mediante inspección visual. El uso del ACI ha facilitado la caracterización de las RER en grupos de hasta treinta mil individuos (35), y ha permitido demostrar la presencia de las mismas redes en grupos significativamente más pequeños. En otras palabras, se ha demostrado suficientemente la reproducibilidad de la caracterización de las RER (36). En la figura 4 se presentan algunas RER.

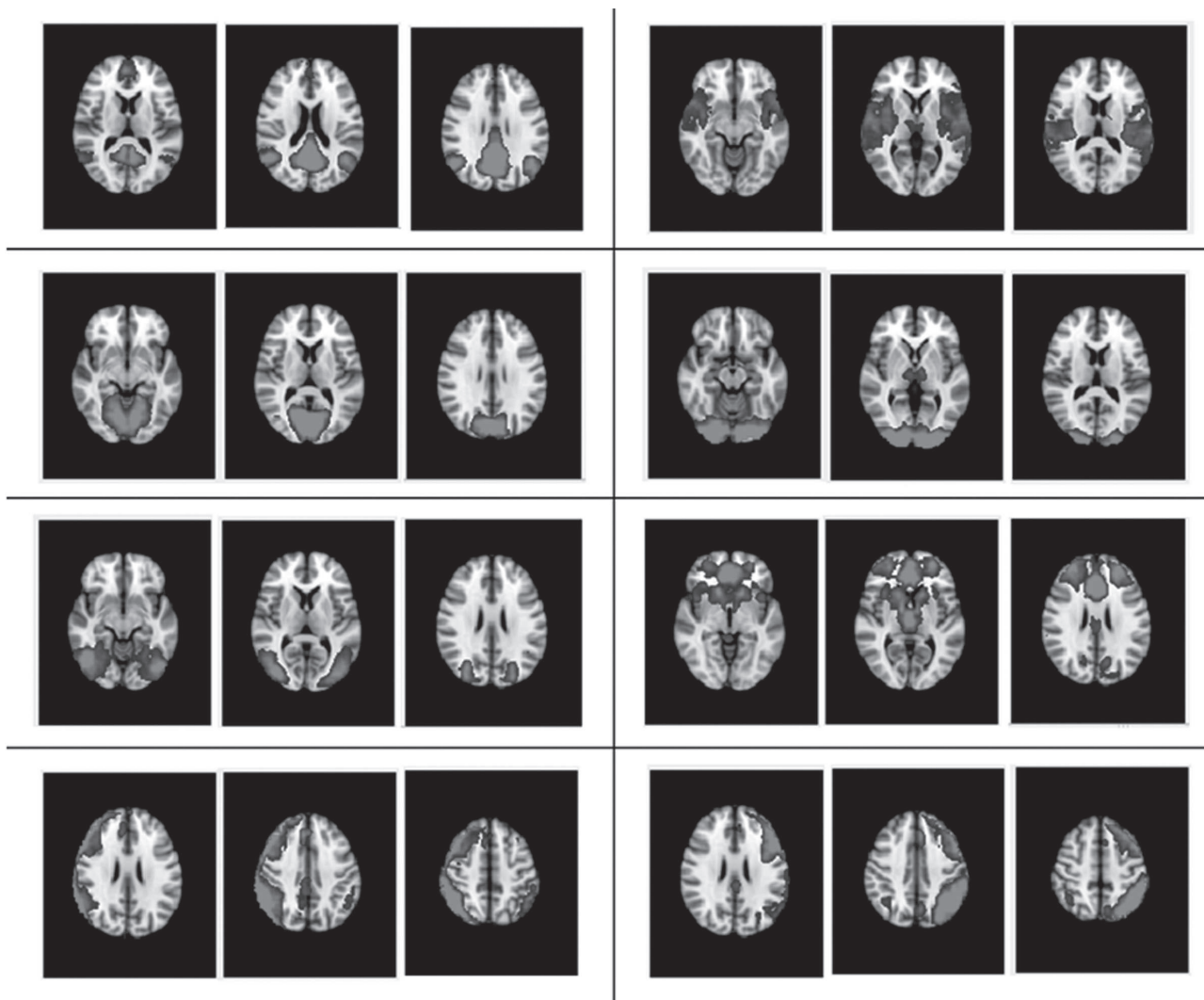


Figura 4. Redes en estado de reposo. Smith y colaboradores (35). Disponibles públicamente en el sitio web: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/brainmap+rsns>

RED DE MODO PREDETERMINADO

Entre las distintas RER descritas, hay una que ha ganado especial protagonismo debido a que es la que consistentemente desaparece durante las tareas activas. Esta red fue denominada «red de modo predeterminado» (RMP) (en inglés *default-mode network*) (37) e incluye el precúneo, la corteza cingulada posterior (CCP), los giros parietales laterales inferiores, la corteza cingulada anterior y la corteza medial

frontal (figura 4, esquina arriba izquierda) (13,37,38). Según se cree, la RMP caracteriza la actividad neuronal basal (39,40); sus funciones parecen tener algo que ver con el pensamiento autorreferencial, la introspección y la integración de procesos cognitivos y emocionales (41). La RMP muestra una fuerte activación durante el reposo y una rápida desactivación con las actividades dirigidas externamente (42). La RMP también parece estar relacionada con un modo mental de dirección introspectiva, contribuyendo a

la vigilancia y a la preparación frente a cambios en el ambiente externo (38).

El precúneo y la CCP, componentes posteriores de la RMP, parecen actuar como el núcleo modulador del resto de la red (43,44), además de ser considerados las áreas con mayor conectividad estructural y funcional durante el estado de reposo (44). Se ha descrito la CCP como un área evaluativa (45), con funciones en la orientación, la memoria (45,46), la vigilancia (47) y el pensamiento introspectivo (11). A partir de ahí se ha especulado mucho acerca de las funciones de la RMP que parecen estar orientadas principalmente hacia la recuperación de memorias autobiográficas (11,48).

RELACIONES ENTRE LAS RER Y EL ELECTROENCEFALOGRAMA

En oposición al contraste BOLD, que es en realidad un efecto hemodinámico, el electroencefalograma (EEG) es una medida directa de la actividad neuronal, y resulta de la actividad sincrónica de grupos neuronales (49,50). Las investigaciones con EEG y Rmf adquiridos simultáneamente se han difundido de forma amplia ya que ambas técnicas son complementarias en términos de sus propiedades espaciales y temporales (51). La interacción entre estas dos técnicas es, sin embargo, un tema de continua investigación y controversia (52-54).

Algunos estudios han tratado de caracterizar las RER en términos electroencefalográficos, basándose principalmente en la observación del ritmo alfa predominante (8-12 Hz) durante el reposo (50,55). Efectivamente, Laufs y su equipo de investigadores observaron una correlación entre la actividad de las RER y los ritmos alfa y beta (50); sin embargo, actualmente se considera que la actividad de las RER, en particular la de la RMP, está caracterizada por varias frecuencias del espectro electroencefalográfico (48,50).

RELACIÓN ENTRE LAS RER Y LOS NEUROTRANSMISORES

Aún no está claro el papel de los neurotransmisores en la actividad de las RER, lo cual ha dado pie a que surjan diversas investigaciones en el campo. Con este

fin se han empleado métodos tales como la espectroscopía de resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopy*) para medir las concentraciones locales de neurotransmisores; esta técnica tiene el potencial de investigar diferentes sustancias en el tejido cerebral *in vivo* (56). Evidencia reciente sugiere que existen interacciones complejas entre los neurotransmisores y el funcionamiento de la RMP (56,57). La actividad de la corteza cingulada anterior durante el estado de reposo muestra estar modulada por la concentración de glutamato (58) y de ácido gamma-aminobutírico (GABA) (59). De manera similar, otros estudios han mostrado que las concentraciones de GABA y glutamato en la corteza posteromedial predicen el grado de conectividad intrínseca de la RMP (60).

RELACIÓN ENTRE LAS RER Y LOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Por medio de numerosas investigaciones del estado de reposo se ha demostrado que la actividad de las RER se relaciona con diversas entidades clínicas, por lo que se perfila como un marcador de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), por ejemplo, se ha encontrado actividad disminuida de la CCP y el hipocampo durante el estado de reposo, lo que sugiere la disminución de la conectividad en estas áreas (13). Estos resultados se traducen en la posibilidad de que en un futuro se pueda usar la actividad de las RER como un biomarcador para definir el diagnóstico o el pronóstico de la EA. En pacientes que sufren deterioro cognitivo leve también se han encontrado cambios de las RER (19). Todavía más interesante es que individuos portadores del alelo épsilon 4 del gen que codifica para la apolipoproteína E, asociado con riesgo aumentado para desarrollar EA (61), exhiben patrones distintos de activación de la RMP en comparación con individuos no portadores (62).

En pacientes con síndrome de Tourette se ha encontrado que la RMP exhibe un patrón de activación normal a pesar de la ocurrencia de tics (17). En la enfermedad de Huntington se ha demostrado una profunda alteración de la conectividad intrínseca de las RER principalmente de la RMP (63).

En la esquizofrenia se han encontrado patrones alterados de conectividad que parecen tener relación directa con las manifestaciones características de la enfermedad. La evidencia ha coincidido en la presencia de conectividad incrementada en la RMP en pacientes esquizofrénicos (64-68), lo que podría estar en relación con la presencia de síntomas positivos.

En el campo de la neurocirugía también se han descrito varias aplicaciones, por ejemplo, para la planeación prequirúrgica en pacientes con tumores o focos epilépticos (69,70).

Las RER también se han estudiado en trastornos del estado de conciencia (71). Por ejemplo, se ha descrito actividad disminuida de la RMP en pacientes en estado vegetativo, coma, estado de mínima conciencia y síndrome de enclaustramiento (72,73).

LIMITACIONES

Las limitaciones del estudio de las RER se deben, sin lugar a dudas, a que dichas oscilaciones se han observado en RMf, y representan primeramente una respuesta hemodinámica (2). Aún no se conoce en detalle la forma en que dicha respuesta refleja los procesos neuronales; sin embargo, parece haber una relación directa entre los aumentos locales de la concentración de oxígeno y el incremento de las funciones oxidativas en el interior de las neuronas. El aumento de las demandas energéticas podría, en última instancia, estar ligado a las funciones neuronales. De esta manera, el conocimiento que tenemos de las RER está limitado por las características de la RMf y del contraste BOLD. Entre estas limitaciones se encuentran, por ejemplo, la falta de homogeneidad en el campo magnético en interfaces de tejidos. Este fenómeno se observa principalmente en los márgenes de los senos frontales y acarrea alteraciones en la intensidad del contraste BOLD. Así mismo, la resolución de las imágenes de RMf es por lo general muy baja, haciendo imposible obtener información de las capas de la corteza cerebral donde se originan las RER. El retraso entre la respuesta neuronal y los incrementos locales del contraste BOLD (alrededor de 5 segundos) también hace que la resolución temporal de dicha técnica sea problemática. Futuras innovaciones como resonadores con campos magnéticos de hasta 9,4 Tesla y la posibilidad de mediciones

simultáneas de EEG en tales campos magnéticos son bastante promisorias (51).

Por último, muchas de las funciones que se les han atribuido a las RER se basan únicamente en las descripciones de las zonas cerebrales implicadas. De esta manera a redes que abarcan, por ejemplo, el giro temporal superior se les suponen funciones en el procesamiento auditivo. Dichos enfoques no tienen más que carácter descriptivo y carecen de sustento real en sus conclusiones.

CONCLUSIONES

En el presente texto se ofreció una visión general del concepto de RER, su evolución y sus aplicaciones en neurociencias y en una gama de entidades clínicas. Este concepto ha venido creciendo en popularidad, particularmente por la facilidad para la adquisición de las imágenes y por la buena disponibilidad de métodos para su investigación. A pesar de numerosos estudios en el tema, el origen y la función de las RER todavía no están del todo claros, al igual que su influencia en diferentes entidades clínicas. Basados en los progresos recientes, bien podría ser que el uso de RMf en estado de reposo se convierta en rutina para el diagnóstico de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en un futuro tal vez no muy distante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995 Oct;34(4):537-41.
2. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*. 2002 Feb;3(2):142-51.
3. Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):938-44. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.01.090.
4. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*. 1997 Jun-Aug;10(4-5):165-70.
5. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 2007 Oct;37(4):1083-90.

6. Wise RG, Ide K, Poulin MJ, Tracey I. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage*. 2004 Apr;21(4):1652-64.
7. Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, Horowitz SG, Fukunaga M, Jansma JM, et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage*. 2007 Nov;38(2):306-20.
8. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*. 2006 Jul;31(4):1536-48.
9. Birn RM, Smith MA, Jones TB, Bandettini PA. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage*. 2008 Apr;40(2):644-54. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.11.059.
10. de Munck JC, Gonçalves SI, Faes TJ, Kuijter JP, Pouwels PJ, Heethaar RM, et al. A study of the brain's resting state based on alpha band power, heart rate and fMRI. *Neuroimage*. 2008 Aug;42(1):112-21. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.04.244.
11. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1-38. DOI 10.1196/annals.1440.011.
12. Birn RM. The role of physiological noise in resting-state functional connectivity. *Neuroimage*. 2012 Aug;62(2):864-70. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.01.016.
13. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar;101(13):4637-42.
14. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RWJ, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):1004-12. DOI 10.1093/schbul/sbm052.
15. Delaveau P, Salgado-Pineda P, Fossati P, Witjas T, Azu-lay JP, Blin O. Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Nov;20(11):784-92. DOI 10.1016/j.euroneuro.2010.07.001.
16. Quarantelli M, Salvatore E, Giorgio SM, Filla A, Cer-vo A, Russo CV, et al. Default-mode network changes in Huntington's disease: an integrated MRI study of functional connectivity and morphometry. *PLoS One*. 2013 Aug;8(8):e72159. DOI 10.1371/journal.pone.0072159.
17. Neuner I, Werner CJ, Arrubla J, Stöcker T, Ehlen C, Wegener HP, et al. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Front Hum Neurosci*. 2014 May;8:362. DOI 10.3389/fnhum.2014.00362.
18. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*. 2008 Aug;18(8):1856-64.
19. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov;104(47):18760-5.
20. Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, Almasy L, Duggirala R, Carless MA, et al. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan;107(3):1223-8. DOI 10.1073/pnas.0909969107.
21. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*. 2007 May;447(7140):83-6.
22. Hutchison RM, Mirsattari SM, Jones CK, Gati JS, Leung LS. Functional networks in the anesthetized rat brain revealed by independent component analysis of resting-state FMRI. *J Neurophysiol*. 2010 Jun;103(6):3398-406. DOI 10.1152/jn.00141.2010.
23. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, Auerbach E, Rammanna S, Gunther M, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One*. 2010 Dec;5(12):e15710. DOI 10.1371/journal.pone.0015710. Erratum in: *PLoS One*. 2011;6(9). DOI 10.1371/annotation/d9496d01-8c5d-4d24-8287-94449ada5064.
24. Duncan NW, Northoff G. Overview of potential procedural and participant-related confounds for neuroimaging of the resting state. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Mar;38(2):84-96. DOI 10.1503/jpn.120059.
25. Petridou N, Gaudes CC, Dryden IL, Francis ST, Gowland PA. Periods of rest in fMRI contain individual spontaneous events which are related to slowly

- fluctuating spontaneous activity. *Hum Brain Mapp.* 2013 Jun;34(6):1319-29. DOI 10.1002/hbm.21513.
26. Weissman-Fogel I, Moayed M, Taylor KS, Pope G, Davis KD. Cognitive and default-mode resting state networks: do male and female brains “rest” differently? *Hum Brain Mapp.* 2010 Nov;31(11):1713-26. DOI 10.1002/hbm.20968.
 27. Liu TT, Liao J. Caffeine increases the linearity of the visual BOLD response. *Neuroimage.* 2010 Feb;49(3):2311-7. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.040.
 28. Rack-Gomer AL, Liu TT. Caffeine increases the temporal variability of resting-state BOLD connectivity in the motor cortex. *Neuroimage.* 2012 Feb;59(3):2994-3002. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.10.001.
 29. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One.* 2011;6(9):e25031. DOI 10.1371/journal.pone.0025031.
 30. Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci.* 2010 May;4:13. DOI 10.3389/fn-sys.2010.00013.
 31. Biswal BB, Ulmer JL. Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Mar-Apr;23(2):265-71.
 32. Beckmann CF, Smith SM. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004 Feb;23(2):137-52.
 33. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 May;360(1457):1001-13.
 34. Kiviniemi V, Kantola JH, Jauhainen J, Hyvärinen A, Tervonen O. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. *Neuroimage.* 2003 Jun;19(2 Pt 1):253-60.
 35. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug;106(31):13040-5. DOI 10.1073/pnas.0905267106.
 36. Zuo XN, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage.* 2010 Feb;49(3):2163-77. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.080.
 37. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan;98(2):676-82.
 38. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp.* 2005 Sep;26(1):15-29.
 39. Snyder AZ, Raichle ME. A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *Neuroimage.* 2012 Aug;62(2):902-10. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.01.044.
 40. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage.* 2007 Oct;37(4):1083-90.
 41. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jan;100(1):253-8.
 42. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jul;102(27):9673-8.
 43. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain.* 2006 Mar;129(Pt 3):564-83.
 44. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 2008 Jul;6(7):e159. DOI 10.1371/journal.pbio.0060159.
 45. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex.* 1992 Nov-Dec;2(6):435-43.
 46. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain.* 2014 Jan;137(Pt 1):12-32. DOI 10.1093/brain/awt162.
 47. Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res.* 2005;150:205-17.

48. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W, et al. The default mode network and EEG regional spectral power: a simultaneous fMRI-EEG study. *PLoS One*. 2014 Feb;9(2):e88214. DOI 10.1371/journal.pone.0088214.
49. Nunez PL, Silberstein RB. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr*. 2000 Winter;13(2):79-96.
50. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep;100(19):11053-8.
51. Shah NJ, Oros-Peusquens AM, Arrubla J, Zhang K, Warbrick T, Mauler J, et al. Advances in multimodal neuroimaging: hybrid MR-PET and MR-PET-EEG at 3 T and 9.4 T. *J Magn Reson*. 2013 Apr;229:101-15. DOI 10.1016/j.jmr.2012.11.027.
52. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Feb;83(4):1140-4.
53. Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec;94(26):14826-31.
54. Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*. 1996;272(5261):551-4.
55. Jann K, Kottlow M, Dierks T, Boesch C, Koenig T. Topographic electrophysiological signatures of fMRI Resting State Networks. *PLoS One*. 2010 Sep;5(9):e12945. DOI 10.1371/journal.pone.0012945.
56. Duncan NW, Wiebking C, Muñoz-Torres Z, Northoff G. How to investigate neuro-biochemical relationships on a regional level in humans? Methodological considerations for combining functional with biochemical imaging. *J Neurosci Methods*. 2014 Jan;221:183-8.
57. Arrubla J, Tse DH, Amkreutz C, Neuner I, Shah NJ. GABA concentration in posterior cingulate cortex predicts putamen response during resting state fMRI. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e106609. DOI 10.1371/journal.pone.0106609.
58. Enzi B, Duncan NW, Kaufmann J, Tempelmann C, Wiebking C, Northoff G. Glutamate modulates resting state activity in the perigenual anterior cingulate cortex – a combined fMRI-MRS study. *Neuroscience*. 2012 Dec;227:102-9. DOI 10.1016/j.neuroscience.2012.09.039.
59. Northoff G, Walter M, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Henning A, et al. GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat Neurosci*. 2007 Dec;10(12):1515-7.
60. Kapogiannis D, Reiter DA, Willette AA, Mattson MP. Posteromedial cortex glutamate and GABA predict intrinsic functional connectivity of the default mode network. *Neuroimage*. 2013 Jan;64:112-9. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.09.029.
61. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Sep;90(17):8098-102.
62. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr;106(17):7209-14. DOI 10.1073/pnas.0811879106.
63. Werner CJ, Dogan I, Saß C, Mirzazade S, Schiefer J, Shah NJ, et al. Altered resting-state connectivity in Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jun;35(6):2582-93. DOI 10.1002/hbm.22351.
64. Harrison BJ, Yücel M, Pujol J, Pantelis C. Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1-3):82-6.
65. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hypoactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan;106(4):1279-84. DOI 10.1073/pnas.0809141106. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar;106(11):4572.
66. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia

- using resting-state fMRI. *Schizophr Res*. 2007 Dec;97(1-3):194-205.
67. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar;164(3):450-7. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7):1123.
68. Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*. 2008 Feb;39(4):1666-81.
69. Liu H, Buckner RL, Talukdar T, Tanaka N, Madsen JR, Stufflebeam SM. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *J Neurosurg*. 2009 Oct;111(4):746-54. DOI 10.3171/2008.10.JNS08846.
70. Zhang D, Johnston JM, Fox MD, Leuthardt EC, Grubb RL, Chicoine MR, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6 Suppl):226-36. DOI 10.1227/01.NEU.0000350868.95634.CA.
71. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, Dang-Vu TT, et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:119-29. DOI 10.1196/annals.1417.015.
72. Cauda F, Miconi BM, Sacco K, Duca S, D'Agata F, Gemignani G, et al. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr;80(4):429-31. DOI 10.1136/jnnp.2007.142349.
73. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):161-71. DOI 10.1093/brain/awp313.

